

Intoxicación aguda por paratión-metílico con manifestaciones extrapiramidales antes no informadas

Miguel Angel Montoya-Cabrera,*Patricia Escalante-Galindo,** Juan Carlos Rivera-Rebolledo,***Felix Higuera-Romero,**** Víctor Hernandez-Gutiérrez***

Recepción versión modificada: 20101198 aceptación: 04103198

Resumen

Femenina de 14 años de edad que intenta suicidio mediante la ingestión de insecticida paratión-metílico concentrado, quien presentó intoxicación aguda grave con manifestaciones muscarínicas, nicotínicas y neurológicas, así como descenso de 88% de la actividad de la colinesterasa. Al noveno día de su evolución, súbitamente presentó síntomas extrapiramidales, crisis oculogíras y bucolinguales, distonía de torsión de cuello y tronco, hipertonia y temblores digitales, mismos que mejoraron con la administración endovenosa de difenhidramina. Se descartó la administración de neurolepticos, la exposición a otros tóxicos capaces de originar esta sintomatología y la posibilidad de un síndrome intermedio por orgánico-fosforados. Se especula, dadas las propiedades bioquímicas del insecticida, que pudiera causar esta sintomatología al inhibir los receptores dopaminérgicos de la sustancia negra y de los ganglios basales.

Palabras clave: Paratión-metílico, intoxicación aguda, extrapiramidalismo, ganglios basales

Summary

A 14-year-old female attempted suicide by ingesting the organophosphate methyl parathion. A severe acute poisoning developed with the characteristic symptomatology: muscarinic, nicotinic and neurologic, as well as serum cholinesterase activity decreased 88%. An extrapyramidal syndrome appeared suddenly nine days after the onset with ocular and buccal crises, neck and trunk dystonic movements, and hypertonia and tremors. The patient improved with the administration of IV diphenhydramine. Other causes of toxic extrapyramidalism and organophosphate intermediate syndrome were discarded. Although an absolute causal relationship of the transient extrapyramidal symptomatology to the organophosphate exposure cannot be clearly established in this case, we speculate a possible delayed inhibition of the dopaminergic receptors in the substantia nigra and the basal ganglia.

Key words: Methyl parathion, acute poisoning, extrapyramidalism, basal ganglia.

* Académico numerario.

** Departamento de Admisión Continua y Toxicología.

*** Unidad de Cuidados Intensivos.

**** Departamento de Salud Mental, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Correspondencia y solicitud de sobres: Dra. Patricia Escalante Galindo, Hospital de Pediatría, CMN SXXI (IMSS). Av. Cuauhtémoc 330. Col. de los Doctores, C.P. 06227, México, D.F.

Introducción

Los efectos anticolinesterásicos agudos que causan los insecticidas orgánico-fosforados, resultan de la inhibición de enzimas carboxilo esterases de las cuales, la acetilcolinesterasa es la más importante y la mejor estudiada. La unión covalente del insecticida en el sitio estérico de esta enzima, impide que ésta desdoble al neurotransmisor acetilcolina en acetato y colina, lo que permite su acumulación en las sinapsis de los nervios parasimpáticos, en las placas motoras terminales y en las neuronas centrales, que trae como consecuencia la estimulación continua de las distintas células efectoras: glándulas, musculatura lisa, musculatura estriada y neuronas.¹ De esta topografía neurológica depende la sintomatología de la intoxicación aguda: muscarínica, nicotínica y neurológica, cuyas características son bien conocidas y han sido motivo de numerosas publicaciones.²⁻⁹ En años recientes se han descrito otros efectos, subagudos y crónicos causados por estos insecticidas. El llamado síndrome intermedio aparece uno a cuatro días después de las manifestaciones colinérgicas agudas y se atribuye al retraso en la administración de los fármacos reactivadores de la acetilcolinesterasa, o bien, a la elevada lipofiliidad de algunos insecticidas que por tal motivo prolongan su toxicidad. Clínicamente ocurre parálisis de algunos nervios craneales, debilidad de los músculos flexores del cuello y depresión respiratoria súbita.¹⁰⁻¹³ El síndrome tardío se presenta tres a cuatro semanas después de la mejoría aparente de intoxicación aguda de moderada intensidad y se caracteriza por polineuropatía sensitivo motora difusa. Su patogeniase ha relacionado con la inhibición de otra enzima, la *esterasa neurotóxica*.¹⁴⁻¹⁶

Dada la diversidad de efectos atribuidos a los insecticidas orgánico-fosforados, distintos estudios experimentales sugieren que podrían actuar en otros sitios del sistema nervioso, además de inhibir las esterases, como la sustancia negra y el hipocampo.¹⁷

¹⁹ La posibilidad de actuar en el sistema extrapiramidal la sugiere Wagner y col., en su informe de una niña de 12 semanas expuesta crónicamente al insecticida fosforado diazinon, la que presentó hipertensión acentuada que remitió al separarla de la fuente de exposición.²⁰ No se encontraron antecedentes en la literatura que se consultó respecto a los efectos extrapiramidales en la intoxicación aguda.

Se informa el caso de una adolescente que al intentar suicidarse ingirió paratión-metilico, hecho que provocó intoxicación aguda grave con la sintomatología previamente descrita; al noveno día manifestó síntomas extrapiramidales que se controlaron con la administración del antídoto específico difenhidramina. Se especula sobre la posibilidad de que este insecticida pudiera actuar sobre otras estructuras nerviosas como la sustancia nigra y los ganglios basales, además de sus efectos inhibitorios conocidos sobre diversas esterases.

Caso clínico

Adolescente femenina de 14 años de edad, previamente sana, quien en apariencia a causa de un problema escolar intenta suicidarse ingiriendo aproximadamente 20 ml de una emulsión concentrada al 50% de paratión-metilico (Foley CE50). Manifestó dolor abdominal, dos horas después náusea, vómito, debilidad general, sopor y estado hipersecretorio. Se atendió en un hospital general donde se le practica lavado gástrico y se le administra por vía endovenosa una dosis de 250 mg de obidoxima y tres dosis de 2 mg de atropina. Se traslada a otro hospital general donde permanece 12 h. únicamente en observación y con medidas generales. Por exacerbación de la sintomatología se decide su envío al Hospital de Pediatría en donde ingresa 27 h. después de haber ingerido el insecticida. Se ratifica el estado hipersecretorio con sudación, lagrimación, salivación y abundantes secreciones bronquiales; hay además calambres musculares y debilidad generalizada. Se observa soporosa (Glasgow 12), desorientada y con las pupilas mióticas; las FC y FR de 60 y 20 por minuto respectivamente, la TA de 120/90 mm Hg y la temperatura de 37,8°C. Además del tratamiento general, sintomático y de sostén, con medidas de apoyo vital avanzado, se inició la detoxificación mediante diálisis gastrointestinal con dosis múltiples de carbón activado, y la administración de atropina I.V., 2 mg cada 15 minutos hasta observar signos de "atropinización" y después cuantas veces fueron necesarias para mantener este estado, simultáneamente por otra vena se administró el reactivador de la acetilcolinesterasa inhibida, la obidoxima (Toxogonin®), a la dosis de 250 mg cada 8 h. Su evolución fue lenta, presentando hiperter-

mia de 39 °C y depresión respiratoria que indicó la intubación endotraqueal y asistencia mecánica ventilatoria. La temperatura corporal con exacerbaciones hasta de 40 °C, la TA se incrementó a 140/110 mm Hg y el ECG mostró extrasístoles ventriculares. La administración de antipiréticos, de propranolol y de nifedipina, remitió estas manifestaciones. Al noveno día de su evolución súbitamente presentó crisis oculogíras y bucolinguales, temblores digitales finos, hipertonía generalizada, hiperreflexión de las manos y distonías de torsión del cuello y tronco. Se administró difenhidramina considerada el antídoto específico de estas manifestaciones extrapiramidales, a la dosis 1 mg/kg/l.V. cada 4h. hasta la desaparición de los síntomas, lo que ocurrió en las siguientes 24 h. A partir del día 12 de evolución se inició lentamente la mejoría clínica de la paciente.

Los estudios que practicaron los psiquiatras del hospital concluyeron que el motivo real del intento suicida fue depresión mayor calificada como de alta letalidad. Durante su internamiento se le practicaron numerosos estudios de laboratorio y gabinete, de los cuáles los más representativos del caso se resumen en el cuadro I. Al día 37 del intento suicida, estando asintomática y sin evidencias de secuelas con la excepción de un trastorno discreto de la memoria, se dio de alta con indicaciones de asistir a la consulta del departamento de Salud Mental.

Discusión

En años recientes se ha incrementado el número de intentos de suicidio en adolescentes, con el uso de insecticidas orgánico-fosforados y carbamatos.^{21,22} En el caso de la paciente motivo de este informe, el agente que se utilizó fue el paratión-metilico considerado por la OMS dentro del grupo de insecticidas extremadamente peligrosos.²³ Las manifestaciones clínicas iniciales con las que evolucionó fueron las características de la intoxicación aguda, cuya gravedad se explica por la inhibición acentuada, de 88% de la actividad de la acetilcolinesterasa. Lo que diferenció a esta intoxicación de las previamente informadas fue haber evolucionado posteriormente con síntomas extrapiramidales mismos que remitieron con la administración de difenhidramina, fármaco que ha demostrado ser el antídoto más eficaz de este efecto adverso. Se investigó exhaustivamente y se descartó que a la paciente le hubiera administrado neurolépticos o se hubiera expuesto a otros tóxicos conocidos capaces de causar esta complicación.^{24,25} Dado que existió retraso en la administración del reactivador de la acetilcolinesterasa inhibida, la obidoxima, se consideró la posibilidad de un síndrome intermedio; la fecha de aparición de los síntomas extrapiramidales, la ausencia de parálisis de nervios craneales y de alteraciones en los músculos flexores

Cuadro I. Resultados de los estudios de laboratorio y gabinete más prominentes

Estudio	Resultados	Días de evolución de la intoxicación
Pseudocolinesterasa sérica (*)	673.2 U/mL	2
	599	6
	1139	9
	1140	15
	3633	26
ECG	extrasístoles ventriculares	11
ECG	normal	12
Electromiografía	normal	6 y 12
Potenciales provocados auditivos y visuales	normales	9
EEG	normal	13
RMN cerebral	normal	19

(*) valores de referencia: 2618 - 6071 U/mL

del cuello, aunado a la normalidad de los potenciales provocados y la electromiografía descartaron este síndrome. Como ya se mencionó, existe la posibilidad de que estos insecticidas actúen en otras estructuras del sistema nervioso,^{17-20,26} por lo que se podría especular que la aparición tardía de los efectos extrapiramidales se relaciona con la lipofiliidad del paratión, con su biotransformación hepática y la producción de su metabolito activo paraoxón, de mayor toxicidad y con vida media de eliminación más prolongada, aproximadamente de 15 días.^{23,27} En estas condiciones podría ocurrir la inhibición de receptores dopaminérgicos de la sustancia nigra y de los ganglios basales, lo que traería como consecuencia un predominio de la acción de la acetilcolina sobre estas estructuras nerviosas y por ende la producción de manifestaciones extrapiramidales, tal como ocurre en las intoxicaciones causadas por neurolépticos y otros fármacos o tóxicos (CO, CS, CN-, Mn, metanolytrotos). Esto abre la posibilidad de nuevas investigaciones sobre la fisiopatología de la intoxicación por orgánico-fosforados y el tener en mente que en caso de presentarse la complicación tantas veces mencionada, se debe actuar rápidamente agregando al tratamiento antidotal, el fármaco difenhidramina cuya eficacia ha sido probada.

Referencias

- Jeyaratnam J, Maroni M. Organophosphorus compounds. *Toxicology* 1994;91:15-27.
- Gallo MAS, Lawryk NJ. Organic phosphorus pesticides. En: Hayes WJ Jr, Laws ER Jr (eds.) *Handbook of pesticide toxicology*. New York, Academic Press Inc., 1991:917-972.
- Bardin PG, Van Eeden SF, Moolman JA, y col. Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch Inter Med* 1994;154:1433-1441.
- Tatari J, Roberts J. Organophosphate poisoning. *Ann Emerg Med* 1987;16:193-197.
- Hoffman RS, Goldfrank LR. *Critical care toxicology*. New York, Churchill Livingstone, 1991:193.
- Aaron CK, Howland MAS. *Insecticides and organophosphates and carbamates*. En: Goldfrank LR (editor). *Toxicologic emergencies*. Fifth edition. Norwalk. Appleton & Lange 1994:1105.
- Buckley UNA, Dawson AH, Whyte IM. Organophosphate poisoning: peripheral vascular resistance-measure of adequate atropinization. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; 32:61-68.
- Markowitz SB. Poisoning of an urban family due to misapplication of household organophosphate and carbamate pesticides. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992;30: 295-303.

- Clifford NJ, Nies AS. Organophosphate poisoning from wearing a laundered uniform previously contaminated with parathion. *JAMA* 1989;262:3035-3036.
- De Bleecker JL, Van Den Neucker K, Willems J. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning. presentation of a case and review of the literature. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992;30:321-329.
- Benson BJ, Tolo D, McIntire M. Is the intermediate syndrome in organophosphate poisoning the result of insufficient oxime therapy? *J Toxicol Clin Toxicol* 1992; 30:347-349.
- Haddad LM. Organophosphate poisoning - intermediate syndrome?. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992;30:331-332.
- De Bleecker JL. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: an overview of experimental and clinical observations. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33:683-686.
- Lotti M, Moretto A, Capodicasa E, y col. Interactions between neuropathy target esterase and its inhibitors and the development of polyneuropathy. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;100:165-171.
- Johnson MK. Organophosphates and delayed neuropathy. Is NTE a ve and we? *Toxicol App Pharmacol* 1990;97 385-399.
- Johnson MK. The delayed neuropathy caused by some organophosphorus esters: mechanism and challenge. *CRC Crit Rev Toxicol* 1977;53:289-316.
- Appleyard ME, Oreen AR, Oreenfield SA. Acetylcholinesterase activity rises in rat cerebrospinal fluid postictally: effects of a sublethal organophosphate on this rise on seizure threshold. *Br J Pharmacol* 1987;91:149-154.
- Walsh TJ, Emerich DF. The hippocampus as a common target of neurotoxic agents. *Toxicology* 1988;49:137-140.
- Silva AJ, Paylor R, Wehner JM, y col. Impaired spatial learning in alphasalmonid mice. *Science* 1992;257:206-211.
- Wagner SL, Orwick DL. Chronic organophosphate exposure associated with transient hypertonia in an infant. *Pediatrics* 1994;94:94-97.
- Saadeh AM, Al-Ali MK, Farsakh UNA, y col. Clinical and sociodemographic features of acute carbamate and organophosphate poisoning: a study of 70 adult patients in North Jordan. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34:45-51.
- Berger LR. Suicides and pesticides in Sri Lanka. *Am J Public Health* 1988;78:826-828.
- The WHO recommended classification of pesticides by hazard: guidelines to classification, 1978-1985. Geneva: WHO, Pesticide Development and Safe Use Unit. Division of Vector Biology and Control. 1984.
- Montoya CMA. Intoxicación por neurolépticos y fármacos afines. *GA Med* 1990;126:533-536.
- Lewin NA, Wang RY. Neuroleptic agents. En: Goldfrank LR (editor). *Toxicologic emergencies*. Fifth edition. Norwalk. Appleton & Lange, 1994:739-747.
- Gant DB, Eldefraw ME, Eldefraw T. Action of organophosphates on GABA receptor and voltage dependent chloride channels. *Biochem Pharmacol* 1992;44:2243-2250.
- Howland MAS, Aaron C. Pralidoxime. En: Goldfrank LR (editor). *Toxicologic emergencies*. Fifth edition. Norwalk, Appleton & Lange, 1994:1117-1118.