

### **Pralidoxima en intoxicación por organofosforados: a propósito de dos casos en pediatría**

*Pralidoxime for organophosphate poisoning: regarding two paediatric cases*

*Sr. Director:*

Los insecticidas organofosforados (OF) son moléculas orgánicas que contienen fósforo en su estructura y actúan como potentes inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa. Esta enzima degrada el neurotransmisor acetilcolina en la sinap-

sis, y su inactivación produce un aumento de acetilcolina accesible al receptor y, por lo tanto, un exceso de manifestaciones colinérgicas, tanto nicotínicas como muscarínicas, centrales y periféricas. Los OF también inhiben la butirilcolinesterasa en plasma. Esta enzima puede utilizarse para monitorizar la eliminación del OF, ya que recupera su actividad a razón de un 7% del valor normal por día<sup>1</sup>. Así pues, la determinación de la actividad de la butirilcolinesterasa tiene interés para confirmar el diagnóstico de intoxicación por OF.

La intoxicación por organofosforados es una de las entidades potencialmente más graves dentro del ámbito de la toxicología. Su incidencia en España es relativamente frecuente en zonas agrícolas<sup>2,3</sup>.

El cuadro clínico, que puede tardar en aparecer entre 5 min y varias horas (lo más habitual), se caracteriza por la aparición de síntomas y signos de tipo nicotínico y muscarínico. En las intoxicaciones leves o moderadas apenas se afecta el sistema nervioso central (SNC), mientras que en las intoxicaciones graves sí se afecta, además de la insuficiencia respiratoria y el coma, con riesgo de muerte<sup>1,3</sup>.

El tratamiento estándar incluye atropina, oximas y medidas de soporte. La atropina se administra en primer lugar, y se usa para aliviar los síntomas muscarínicos, como bradicardia, broncoconstricción e hipotensión, a la vez que se resuelve la diarrea, la miosis, los vómitos y la salivación excesiva. Las oximas actúan reactivando la colinesterasa fosforilada y forman un complejo inerte con el residuo de OF, se emplean como complemento de la atropina para tratar la sobreestimulación de los receptores nicotínicos, incluidos la debilidad muscular, los espasmos y la parálisis<sup>1,4</sup>. La eficacia de las oximas depende del OF, así como de que mantengan una concentración plasmática terapéutica mayor de 4 mg/l<sup>1,4</sup>. Finalmente, destaca la utilidad de la actividad colinesterasa en suero en el diagnóstico y el seguimiento del tratamiento con pralidoxima<sup>1</sup>.

Los niños son un grupo de riesgo en este tipo de intoxicaciones, debido tanto a causas psicológicas como a su propia fisiología<sup>5,6</sup>. Dado que tras una revisión bibliográfica exhaustiva no se encontraron estudios donde se especificara el uso de la sal de metilsulfato de pralidoxima en niños, consideramos de interés presentar y comentar una intoxicación oral grave de 2 niños ocurrida en nuestro hospital.

### **Descripción del caso**

Dos niños de 6 y 9 años de edad, hermanos, ingresan en la unidad de cuidados intensivos de pediatría (UCIP) derivados de un hospital comarcal por deterioro agudo del nivel de conciencia. Antes del ingreso, en su centro de salud, se les administró metoclopramida, budesonida y bromuro de ipratropio para resolver un cuadro de vómitos y secreciones bronquiales. Ya hospitalizados, comienza a los pocos minutos un cuadro de confusión y pérdida del nivel de conciencia, y se objetiva coma con pupilas puntiformes. Se realiza la intubación y se los traslada de urgencia a la UCIP.

Ambos pacientes refieren iguales síntomas, en la paciente de 9 años el estado confusional y coma se instauran algo más tarde. Las analíticas de urgencia fueron normales, los tóxicos en orina, negativos y, ante la sospecha de un origen infeccioso del cuadro, se instaura tratamiento antibiótico empírico con vancomicina, cefotaxima y aciclovir. Y por la

posibilidad de un posible cuadro toxicopiáceo, se les administra naloxona y atropina para mejorar el cuadro colinérgico que presentan.

La buena respuesta a atropina, el comienzo súbito y una disminución de la actividad colinesterasa en suero de alrededor del 90% de los valores normales (383 U/l; valores de referencia, 5.400-13.200 U/l), orientan el diagnóstico hacia un cuadro de intoxicación por OF. No se pudo identificar el OF por la información proporcionada por el entorno familiar.

Junto con el servicio de pediatría se procede a la búsqueda bibliográfica de información relativa al uso de antidotos de OF en niños, así como dosis y otros datos de interés debido a la falta de experiencia en este grupo de pacientes.

Se instaura tratamiento con atropina a dosis de 0,02 mg/kg en bolo intravenoso, 0,5 mg en el caso del niño de 6 años y 0,6 mg en el caso de la niña de 9 años. Inmediatamente se comienza con pralidoxima metilsulfato intravenosa a dosis de 25 mg/kg en 50 min (600 y 800 mg, respectivamente), y se repiten las dosis a las 8 h. Tras la administración de la pralidoxima, se objetiva ascenso progresivo en las concentraciones plasmáticas de colinesterasa (el 54 y el 91% de incremento a las 24 y 48 h, respectivamente) y mejoría clínica significativa, lo que permite la extubación de ambos pacientes a las 24 h del ingreso.

## Comentario

El tratamiento de la intoxicación por OF sigue presente en la práctica asistencial, sin que haya consenso en los datos bibliográficos sobre la dosis de antidoto ni en la efectividad, en parte debido a la dificultad de realizar estudios en este campo. Esta situación se complica cuando se trata de pacientes pediátricos<sup>4</sup>. Los servicios de farmacia deben disponer de un "botiquín de antidotos" donde debe estar recogida toda la información necesaria en cuanto a su administración y recomendaciones o protocolos actualizados sobre su utilización. Es importante protocolizar y actualizar las dosis y pautas de antidotos en un grupo tan especial como es la población pediátrica, en la que este problema se magnifica debido a la ausencia de datos de dosis e indicación.

En nuestro caso, seguimos las recomendaciones recogidas en Micromedex<sup>®</sup>, que en población pediátrica propone dos pautas de administración en intoxicación moderada a severa<sup>7</sup>: una intermitente y una segunda en perfusión continua. Las recomendaciones de dosis están basadas en la sal de cloruro, las dosis para las otras sales de pralidoxima (yoduro, mesilato o metilsulfato) se calculan por conversión de la dosis de cloruro de pralidoxima en las unidades equivalentes (tabla 1)<sup>4,7,8</sup>. Es importante señalar que los estudios de farmacocinética muestran heterogeneidad en niños, y que en general la vida media de eliminación ( $3,6 \pm 0,8$  h) es aproximadamente el doble de la observada en adultos<sup>4,6</sup>. La literatura consultada no aporta ninguna información de dosis pediátricas en el uso de pralidoxima mesilato o pralidoxima metilsulfato (Contrathion<sup>®</sup>)<sup>4</sup>, que es la presentación disponible habitualmente en nuestros servicios de farmacia y la utilizada en nuestro caso.

No hay revisión en que se valore la eficacia de su uso en pediatría, únicamente hay casos clínicos aislados<sup>9,10</sup>. Para valorar la seguridad del uso de pralidoxima en niños, hay un estudio observacional en que los autores concluyen que las

reacciones adversas son poco frecuentes, aunque son necesarios más estudios<sup>11</sup>.

Para el año 2009, hay una propuesta para incluir pralidoxima como medicamento esencial de la OMS para tratar la intoxicación con OF de los niños<sup>4</sup>. Incluso en la proposición, la efectividad y la dosis óptima de oximas siguen siendo tema de debate.

M.A. Bocanegra, I. Campanario, M.L. Moreno Perulero,  
F. Araujo y C. Encinas Barrios\*  
Servicio de Farmacia, Hospital General de Ciudad Real,  
Ciudad Real, España  
Recibido el 29 de enero de 2009;  
aceptado el 8 de julio de 2009  
\*Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: cencinas@sescam.org  
(C. Encinas Barrios).

## Bibliografía

- Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*. 2008;371:597-607.
- Martínez J. Intoxicación por insecticidas anticolinesterásicos. *Rev Toxicol*. 1990;7:135-49.
- Yelamos F, Martín JC, Laynez F. Intoxicaciones agudas por organofosforados. *Investig Clin*. 1999;2:134-6.
- Bevan M. Proposal for the inclusion of pralidoxime (for children) in the WHO model list of essential medicines [citado 21 Jun 2009]. 17th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Disponible en: [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/subcommittee/2/Pralidoxime\\_inclusion.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/subcommittee/2/Pralidoxime_inclusion.pdf)
- Rotenberg JS, Newmark J. Nerve agent attacks on children: Diagnosis and management. *Pediatrics*. 2003;112:648-58.
- Schexnayder S, James LP, Kearns GL, Farrar HC. The pharmacokinetics of continuous infusion pralidoxime in children with organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998;36:549-55.
- Cloruro de pralidoxima. Micromedex<sup>®</sup> Healthcare Series [citado 21 Jun 2009]. Disponible en: [www.thomsonhc.com](http://www.thomsonhc.com)
- Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 1.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Pharma Editores; 2003.
- Wheeler DS, Mehta R, Fisher LE Jr, Segeleon JE, Pearson-Shaver AL. A tale of two sisters. *Pediatr Emerg Care*. 2006;22:197-200.
- Mattingly JE, Sullivan JE, Spiller HA, Bosse GM. Intermediate syndrome after exposure to chlorpyrifos in a 16-month-old girl. *J Emerg Med*. 2003;25:379-81.
- Quail MT, Shannon MW. Pralidoxime safety and toxicity in children. *Prehospital Emergency Care*. 2007;11:36-41.

**Tabla 1** Equivalencia de dosis entre las diferentes sales de pralidoxima

Sal (nombre comercial, si procede)	Peso molecular (g/mol)	Dosis equivalentes (g)
Cloruro de pralidoxima (Protopam <sup>®</sup> )	172,6	1
Mesilato de pralidoxima	232,3	1,34
Metilsulfato de pralidoxima (Contrathion <sup>®</sup> )	248,3	1,43
Yoduro de pralidoxima	264,1	1,53