

Intoxicación inusual por organofosforados: vía transplacentaria

Unusual Organophosphate Poisoning: Transplacental Route

Angie Lizeth Galíndez-González^a, Tito Andrés Ortega-Toro^a, Jenny Patricia Eraso Revelo^a,
Elia Maricel Solarte Argoti^a, José Gabriel del Castillo Calderón^a

^aUnidad Neonatal, Hospital Universitario Departamental de Nariño. Pasto, Colombia

Recibido: 28 de agosto de 2020; Aceptado: 31 de enero de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La intoxicación neonatal vía transplacentaria por organofosforados es extremadamente rara, no se dispone de guías de tratamiento actualmente. Hasta la fecha de esta revisión no se han publicado más de 3 casos.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y se confirma con la disminución de la acetilcolinesterasa. El ascenso de los niveles de colinesterasa se puede correlacionar con la recuperación clínica. Se propone un esquema de tratamiento con atropina.

Resumen

La intoxicación accidental o intencional por Organofosforados, sustancias tóxicas que inhiben la acetilcolinesterasa, constituye un serio problema de salud pública alrededor del mundo, con mayor impacto en países en vías de desarrollo. Se ha descrito la intoxicación crónica durante el embarazo con alteraciones en el neurodesarrollo y crecimiento fetal. **Objetivo:** Describir un caso inusual de intoxicación neonatal vía transplacentaria por organofosforados, resaltando la presentación clínica, el manejo con atropina y el desenlace neurológico. **Caso Clínico:** recién nacido de 36 semanas, hija de madre adolescente con intoxicación intencional aguda por organofosforados 17 horas previo al parto. Nació por cesárea de emergencia, sin esfuerzo respiratorio, con bradicardia, flacidez, pupilas mióticas y broncorrea, además evidencia de laboratorio de intoxicación aguda, con acidosis metabólica grave y disminución de actividad de colinesterasas. Requirió reanimación avanzada, ventilación invasiva, inotrópicos y dosis repetidas de atropina. Evolucionó con hemiparesia izquierda y síndrome convulsivo tratado con fenobarbital. Se dio de alta a los 34 días de vida junto a su madre, bajo custodia y supervisión por bienestar social y familiar. Suspendió tratamiento y controles hasta el año de vida, cuando su custodia fue transferida a una tía. En control por neurología a los 18 meses se describió persistencia de la hemiparesia y retraso del lenguaje, sin nuevas crisis convulsivas. **Conclusiones:** La intoxicación por organofosforados es muy rara en el período neonatal y debido a la ausencia de guías para el manejo el tratamiento es un reto y debe ser individualizado, multidisciplinario, evaluando el riesgo y beneficio de cada intervención.

Palabras clave:
Intoxicación por Organofosforados;
Organofosforados;
Envenenamiento;
Recién Nacido

Correspondencia:
Tito Andres Ortega
tortega@hosdenar.gov.co, tito.ortega@udea.edu.co

Cómo citar este artículo: Andes pediater. 2021;92(5):760-764. DOI: 10.32641/andespediatr.v92i5.3275

Abstract

Accidental or intentional intoxication by organophosphates, which are toxic substances that inhibit acetylcholinesterase, constitutes a serious public health problem worldwide, with a greater impact in developing countries. Chronic intoxication during pregnancy with alterations in neurodevelopment and fetal growth has been described. **Objective:** To describe an unusual case of transplacentally acquired organophosphorus poisoning, highlighting the clinical presentation, the management with atropine, and the neurological outcome. **Clinical Case:** 36-weeks premature newborn, whose mother presented acute intentional organophosphorus poisoning 17 hours before birth. The patient was born by emergency C-section, without respiratory distress, with bradycardia, hypotonia, miosis, and bronchorrhea, as well as clinical signs and laboratory evidence of acute poisoning, with severe metabolic acidosis, and decreased cholinesterase activity. She required advanced resuscitation, management in the Neonatal Intensive Care Unit with invasive ventilation, inotropes, and repeated doses of atropine. She evolved with left hemiparesis and convulsive syndrome that was treated with phenobarbital. She was discharged at 34 days of life with her mother, under custody and supervision of social and family welfare. Treatment and follow-up were suspended until her first year of life when her custody was transferred to an aunt. In neurological control at 18 months, she presented persistence of hemiparesis and speech-language delay, without new seizures. **Conclusions:** Organophosphorus poisoning is very rare in the neonatal period and due to the absence of guidelines for the management of this type of patients its treatment is challenging and must be individualized, multidisciplinary, evaluating the risk and benefit of each intervention.

Keywords:

Organophosphorus
Poisoning;
Organophosphorus
Compounds; Newborn;
Poisoning

Introducción

La intoxicación por pesticidas constituye un serio problema de salud pública alrededor del mundo, teniendo mayor impacto en los países y regiones con menores recursos económicos. Contribuye con cerca del 13% de la causa de todos los suicidios a nivel global¹. Dentro de este grupo de compuestos, los organofosforados (OP), sustancias tóxicas que inhiben la acetilcolinesterasa representan un grupo de gran importancia por su amplia distribución y su fácil acceso².

Los OP inhiben la Acetilcolinesterasa (AChE), en el Sistema Nervioso Central (SNC), y Sistema Nervioso Periférico (SNP), además en la membrana de los glóbulos rojos, también inhibe a la Butirilcolinesterasa (BChE) o Colinesterasa plasmática³. La inhibición lleva a un aumento de la acetilcolina, resultando en la expresión de signos muscarínicos, nicotínicos y centrales⁴. El tiempo de inicio del cuadro clínico varía dependiendo de la edad del paciente, la cantidad ingerida y la toxicidad propia del OP⁵.

Estudios en animales han demostrado un rápido paso transplacentario de OP tras la exposición materna⁶. La intoxicación crónica durante el embarazo se ha asociado a alteraciones en el neurodesarrollo y crecimiento fetal⁷. La intoxicación aguda por OP en el periodo neonatal es muy rara⁸, y se han reportado muy pocos casos alrededor del mundo, la mayoría de los casos descritos corresponden a neonatos afectados por exposición crónica de la madre durante la gestación y exposición accidental postnatal⁹, mientras que solo

dos casos corresponden a intoxicación transplacentaria aguda^{10,11}. El objetivo de este artículo es presentar el cuadro clínico de un recién nacido con intoxicación por OP secundario a intoxicación intencional materna, las complicaciones secundarias, su tratamiento, y los desenlaces a mediano plazo.

Caso Clínico

Madre de 16 años, primigesta, con embarazo de 36 semanas por ecografía tardía del tercer trimestre, quien realizó solo 2 controles prenatales. Ingerió intencionalmente aproximadamente 10 g de Triclorfón (Neguvon®) 17 horas antes del parto, posteriormente fue llevada por familiares a hospital local de nivel secundario, con síntomas colinérgicos, alteración de la conciencia, sialorrea y broncorrea. En el hospital iniciaron atropina y remitieron a la madre a una institución de mayor complejidad de atención en salud. La madre tenía antecedente de abuso sexual durante su infancia, deserción escolar en la adolescencia y problemas en su relación de pareja, refiriendo posteriormente que este fue el primer intento de auto agresión.

Ingresó al hospital de nivel terciario, estuporosa, con miosis bilateral simétrica, y con bradicardia de 42 latidos por minuto, depresión respiratoria, bradipnea de 7 por minuto, sialorrea, y con bradicardia fetal en 80 latidos por minuto. Se iniciaron maniobras de reanimación, intubación orotraqueal, y se trasladó de manera urgente al pabellón quirúrgico para una ce-

sárea de emergencia. El nivel de colinesterasas de la madre al ingreso se encontró disminuido, 190 U/l (Valor referencia: 4.900-11.900 U/l). Los gases arteriales mostraron acidosis metabólica grave: pH: 7,04; HCO₃: 13,4 mmol/l; pCO₂: 50,9 mmHg; Exceso de bases (BE): -17,4 mmol/l; lactato: 2,6 mmol/l; saturación de O₂: 85%; pO₂: 74 mmHg; relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (PAFI): 74.

Se obtuvo un recién nacido de sexo femenino, prematura de 36 semanas de edad gestacional por escala de New Ballard, peso de 2.600g, talla 48 cm, perímetro cefálico 34 cm. Sin esfuerzo respiratorio, bradicardia, flacidez, pupilas mióticas y broncorrea. Requirió reanimación avanzada, con ventilación a presión positiva con reanimador con pieza en T, compresiones torácicas y una dosis de epinefrina. Se intubó, y se instaló un catéter umbilical arterial y venoso. La puntuación de Apgar fue 2 al primer minuto y 5 a los minutos 5 y 10. Los gases de arteria umbilical mostraron acidosis metabólica grave, pH: < 6,75; lactato: 11,8 mmol/l; BE: -26 mmol/l; bicarbonato < 3 mmol/l.

Dado los antecedentes de intoxicación materna por OP, se inició atropina endovenosa a dosis de 0,02 mg/kg, cada 5 minutos hasta obtener una frecuencia cardíaca mayor a 100 por minuto. Inicialmente se espaciaron los intervalos ante respuesta adecuada, sin embargo, a las 3 horas de vida presentó nuevamente bradicardia, y broncorrea, por lo cual se incrementó frecuencia de dosis, hasta resolución de síntomas, recibiendo un total de 46 dosis, y una dosis total aproximada de 0,9 mg/kg. Los niveles de colinesterasa plasmática fueron; al nacimiento 354 U/l, a las 48 h de 1.040 U/l y a las 96 h de 2.130 U/l.

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) se continuó el tratamiento de ventilación invasiva, inotrópos e hipotermia terapéutica según protocolos institucionales para asfixia grave. A las 15 horas de vida presentó crisis convulsiva de 37 segundos con elevación de miembro superior izquierdo y movimientos de pedaleo en miembro inferior izquierdo, con clara representación electroencefalográfica, lo cual se controló con fenobarbital endovenoso. A las 72 h de vida, se realizó recalentamiento gradual sin complicaciones. Luego a los 7 días de vida durante un control de Electroencefalograma (EEG) presentó crisis focal de 14 segundos, por lo que se indicó levetiracetam con adecuada respuesta. En control a los 11 días de vida el EEG evidenció puntas frecuentes de localización variable, y posteriormente ante la buena evolución clínica, se logra retirar levetiracetam durante su hospitalización, sin nuevas crisis, continuando con fenobarbital hasta su egreso. Inicialmente se alimentó por sonda por presentar una alteración en la succión/deglución, lo cual mejoró con terapia de estimulación temprana por

fonoaudiología y terapia física, logrando a los 18 días de vida, una alimentación adecuada con leche materna por succión.

En lo respiratorio se logró extubar a los 8 días, continuando con ventilación no invasiva por 4 días más, y oxígeno por cánula nasal a bajo flujo hasta el día 31 de vida, cuando se logró suspender el oxígeno adicional. En el área oftalmológica fue evaluado por oftalmología pediátrica previo a su alta, sin reportar hallazgos de retinopatía de la prematuridad, ni otras alteraciones.

La madre fue evaluada por psiquiatría durante su estancia, quien consideró que ella ameritaba psicoterapia, sin medicamentos, y controles posteriores de manera ambulatoria. Se dio de alta a los 34 días de vida junto a la madre, ambas bajo custodia y supervisión por bienestar social y familiar en Colombia, (ICBF, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar). Al egreso la paciente se encontraba, con adecuado reflejo de succión/deglución, alimentada con lactancia materna, con indicación de continuar el fenobarbital oral.

No se pudieron llevar a cabo los controles indicados a la madre y a la recién nacida, ya que no asistieron nuevamente al hospital, ni a otros centros de salud. Al año de vida aproximadamente, por la situación social y familiar de la paciente, la custodia del cuidado fue transferida a la tía materna, reiniciándose los controles.

En el control realizado a los 18 meses de vida por neurología pediátrica, se describió mejoría parcial de hemiparesia izquierda, pero aún con afectación de miembro inferior izquierdo para la marcha, además de una alteración en el lenguaje, ya que no emitía el número de palabras esperados para la edad, indicándose terapias, física, ocupacional y del lenguaje. La paciente no recibió fenobarbital luego de su egreso, a pesar de la indicación médica, ya que la madre no lo administró, afortunadamente no presentó nuevas crisis convulsivas.

Discusión

La intoxicación por OP en el periodo neonatal es muy rara, y pocos casos se han reportado hasta el momento^{8,9}, aunque probablemente una de las razones sea el subregistro y escasas publicaciones en los países con bajos recursos económicos, además del no reconocimiento de las características clínicas en los pacientes, debido a la escasa literatura y su posible confusión con otras etiologías como sepsis, asfixia, entre otros.

Los OP inhiben la actividad de la AChE en el SNC y SNP, llevando a un incremento de la acetilcolina, y sobreestimulación de sus receptores, nicotínicos y muscarínicos³. Entre los signos muscarínicos se han descrito: diaforesis, diarrea, miosis, broncorrea, broncoespasmo, bradicardia, epifora y sialorrea, entre los

signos nicotínicos fasciculación muscular, paresias y plejias, incluyendo parálisis respiratoria. Mientras que los signos del SNC incluyen somnolencia, letargia, coma y crisis convulsivas^{4,8}. Los hallazgos clínicos en nuestro paciente, incluyeron signos de sobre estimulación muscarínica como, miosis, sialorrea, epífora, también nicotínicos, entre los cuales resaltaron la hipotonía y dificultad respiratoria y del SNC con convulsiones. Esta presentación concuerda con lo descrito en otros casos de intoxicación transplacentaria⁴. Sin embargo, en nuestro caso se superponen signos de asfixia perinatal.

En este caso, la madre de la paciente ingirió el OP Triclorfón, clasificado por la Organización Mundial de la Salud, como clase II o moderadamente peligroso, con una LD₅₀ de 250 mg/kg¹², pero cabe aclarar que estos datos surgen de administración oral o exposición cutánea en roedores³, siendo incierta la concentración final en el feto, al igual que la solubilidad de estos compuestos en el tejido graso neonatal. Probablemente por estos factores desconocidos, a pesar de la buena respuesta inicial a la atropina la paciente presentó una reaparición de signos de intoxicación. En nuestro caso se determinó los niveles de actividad de colinesterasa plasmática, y se tomó mediciones seriadas para evaluar el inicio de la recuperación¹³, sin reaparición de nuevos síntomas con nivel de actividad de colinesterasa plasmática encima de 1000 U/L, por lo cual podría existir un nivel de actividad de la colinesterasa, útil como marcador asociado a la recuperación clínica de los pacientes intoxicados y que en niveles menores podría sugerir la continuación del tratamiento con atropina, para evitar las recaídas.

La paciente evolucionó con hemiparesia izquierda y alteración en el lenguaje, lo cual podría estar asociado a su cuadro de asfixia perinatal, sin embargo, se ha descrito una relación entre la exposición a OP en periodos críticos del desarrollo como el perinatal y alteraciones en el SNC con posterior trastorno en el neurodesarrollo¹⁴. En una revisión sistemática reciente acerca de la exposición prenatal y posnatal a OP y sus efectos en el neurodesarrollo, se encontró que la exposición antes del nacimiento como en nuestro caso, se ha asociado a alteraciones neurológicas tanto en la función cognitiva, motora y del comportamiento a los 2 y 5 años de vida¹⁵.

Conclusiones

La intoxicación intencional por OP es un problema de salud pública a nivel mundial, con mayor impacto en los países y las regiones de bajos recursos económicos, afectando en mayor medida a la población más vulnerable como en este caso, no obstante, es poco fre-

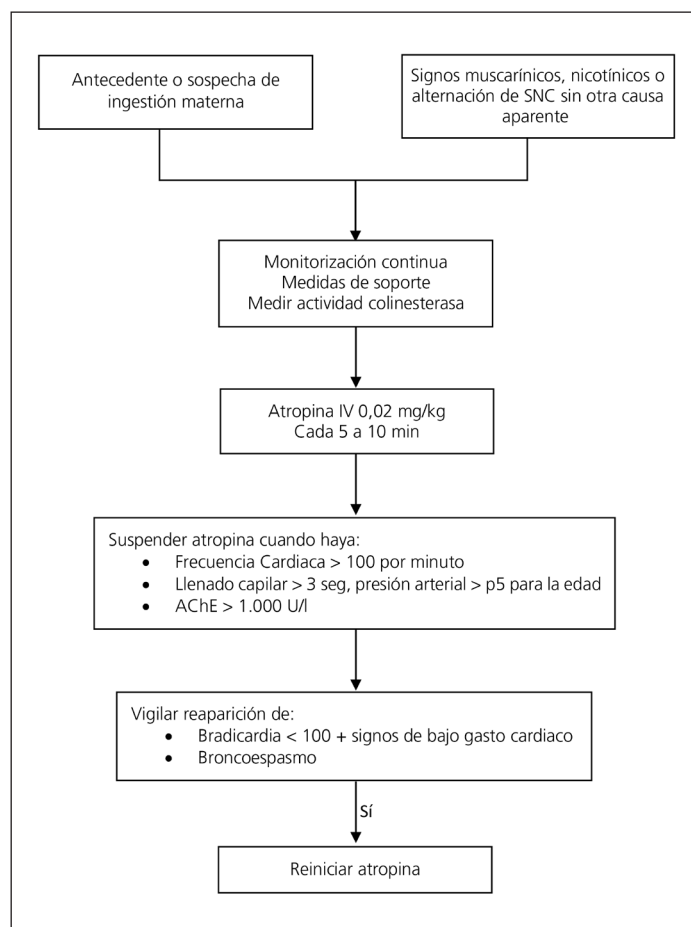


Figura 1. Abordaje del neonato con sospecha de intoxicación por OP. IV: intravenoso. AChE: Acetilcolinesterasa; SNC: Sistema Nervioso Central.

cuente en el periodo neonatal y aún menos frecuente por vía transplacentaria. Considerando que el cuadro clínico puede confundirse con otras patologías como la sepsis grave y la asfixia, su sospecha clínica es fundamental para implementar el adecuado tratamiento. Ante la ausencia de guías oficiales, el manejo debe ser multidisciplinario, individualizado y evaluando el riesgo y beneficio de las intervenciones, siendo el pilar del tratamiento con atropina, como se aprecia en el manejo propuesto por nuestro equipo (figura 1).

Es necesario continuar reportando este tipo de casos para acumular más información acerca de los mecanismos de intoxicación, presentación clínica, tratamiento y complicaciones a corto, mediano y largo plazo, que nos permitan tomar decisiones basadas en evidencia con mayor fuerza científica.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron

a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informa-

do: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Mew EPP, Konradsen F, Eddleston M, et al. The global burden of fatal self-poisoning with pesticides 2006-15: systematic review. *J Affect Disord.* 2017;219:93-104.
- Hertz-Picciotto I, Sass JB, Engel S, et al. Organophosphate exposures during pregnancy and child neurodevelopment: Recommendations for essential policy reforms. *PLoS Med.* 2018;15(10):e1002671.
- Lotti M. Clinical toxicology of anticholinesterase agents in humans. In: Krieger R, ed. *Handbook of pesticide toxicology. Volume 2. Agents*, 2 edn. San Diego: Academic Press 2001; 1043-85.
- King AM, Aaron CK. Organophosphate and Carbamate Poisoning. *Emerg Med Clin North Am.* 2015;33(1):133-51.
- Fernández DG, Mancipe LC, Fernández DC. Intoxicación por organofosforados. *Revista Med.* 2010;18(1):84-92.
- Nurulain SM, Shafiullah M. Teratogenicity and Embryotoxicity of Organophosphorus Compounds in Animal Models - a Short Review. *Mil Med Sci Lett.* 2012;81(1):16-26.
- Samarawickrema N, Pathmeswaran A, Wickremasinghe R, et al. Fetal effects of environmental exposure of pregnant women to organophosphorus compounds in a rural farming community in Sri Lanka. *Clin Toxicol (Phila).* 2008;46:489-95.
- Chheda AH, Hiremath A, Khadse S, et al. Organophosphorus Poisoning in a Neonate. *Pediatr Oncall J.* 2014;11:48-9.
- Ankit V, Arti M, Archana S. Case 1: Oral Burns as a Presentation of Accidental Organophosphorus Poisoning in a Neonate. *NeoReviews Jan* 2019;20(1):e37-e40.
- Sarkar S, Narang A, Singh S. Transplacentally acquired carbamate insecticide (Baygon) poisoning in a neonate. *Indian Pediatr.* 1994;31(3):343-6.
- Jajoo M, Saxena S, Pandey M. Transplacentally acquired organophosphorus poisoning in a newborn: case report. *Ann Trop Paediatr.* 2010;30(2):137-9.
- World Health Organization & International Programme on Chemical Safety. (2010). *The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2009.* World Health Organization.
- Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, et al. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet.* 2008;371(9612):597-607.
- Heyer DB, Meredith RM. Environmental toxicology: Sensitive periods of development and neurodevelopmental disorders. *Neurotox.* 2017;58:23-41.
- Sapbamrer R, Hongsihsong S. Effects of prenatal and postnatal exposure to organophosphate pesticides on child neurodevelopment in different age groups: a systematic review. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26(18):18267-90.