

## ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE LA ADMINISTRACION DE LA ATROPINA MAS DIFENHIDRAMINA VERSUS ATROPINA EN INTOXICADOS POR INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA EN EL SERVICIO DE EMERGENCIAS DEL HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE AMBATO

Mariela Nuñez<sup>1</sup>, Tania Alvarez<sup>1</sup>, Mario Sunta<sup>2</sup>, Lourdes Gutama<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universidad Técnica de Ambato, Ambato-Ecuador

<sup>2</sup> Hospital Provincial Docente Ambato, Ambato-Ecuador

<sup>3</sup> Hospital General Puyo, Puyo-Ecuador  
mariosunta@uta.edu.ec

### RESUMEN:

Se trata de un ensayo clínico comparativo concurrente entre dos terapias: La administración de atropina a dosis/respuesta vs La administración de atropina más una sola dosis de difenhidramina.

Se determinó que la mayoría de los pacientes se encontraban entre 20-35 años edad, eran solteros y las circunstancias que determinaron estos eventos eran intentos autolíticos, Una vez administradas las terapias en base a atropina(1) y atropina mas difenhidramina (2), en este tipo de pacientes se pudo comprobar que la ausencia de los síntomas con el esquema 1 fue más tardía en relación al esquema combinado (atropina mas difenhidramina) sobre todo en los pacientes intoxicados por organofosforados, no existiendo diferencias significativas en intoxicados por carbamatos con ninguno de los esquemas recibidos. En relación a la permanencia de los días de hospitalización fue mayor en los intoxicados por inhibidores de la colinesterasa con el Esquema 1 (atropina), en relación con el esquema 2 (atropina más difenhidramina), Asimismo pudimos evidenciar que con el tratamiento 1 (atropina) la colinesterasa sérica rebajada por efecto del tóxico mantiene niveles por debajo de lo normal, mientras que las colinesterasas muestran una diferencia significativa con tendencia a la mejoría cuando utilizamos el tratamiento 2 (atropina + difenhidramina).

**Palabras clave:** intoxicación, inhibidores de la colinesterasa, atropina, difenhidramina.

### ABSTRACT:

The work is a concurrent comparative trial of two therapies: Administration of atropine dose / response vs The administration of atropine plus a single dose of diphenhydramine.

We could determine these results, most patients were between 20-35 years old, were single and the circumstances that led to these events were suicide attempts, once administered therapies based on atropine (1) and atropine more diphenhydramine (2) in these patients it was found that the absence of symptoms scheme 1 was more delayed in relation to combined treatment (atropine more diphenhydramine), especially in organophosphate poisoned patients, no differences poisoned by carbamates significant with any of the schemes received. Regarding the remaining days of hospitalization was higher in patients intoxicated by cholinesterase inhibitors with Scheme 1 (atropine), in relation to the scheme 2 (atropine more diphenhydramine), also show that treatment 1 (atropine) lowered serum cholinesterase by toxic effect of maintaining levels below normal, while cholinesterase show a significant difference with a tendency toward improvement when using treatment 2 (atropine + diphenhydramine).

**Keywords:** poisoning, cholinesterase inhibitors, atropine, diphenhydramine.

*Créditos: Realizado por los autores durante los años 2009-2010, financiado por la Universidad Técnica de Ambato por resolución CIVCO-P-015-2012 y aprobado por el Honorable Consejo Universitario mediante resolución 0142-CU-P-2012*

**Artículo Recibido:** 10 de abril de 2013

**Artículo Aceptado:** 5 de junio de 2013

## Introducción /

En la actualidad el uso de plaguicidas es estimada en varios miles de toneladas en el Ecuador, de los cuales los inhibidores de la colinesterasa (organofosforados y carbamatos) constituyen uno de los grupos más utilizados en nuestro medio.

Estos insecticidas son de gran importancia en el uso agrícola y hasta el momento son capaces de combatir plagas que otros, ya existentes, no lo han podido lograr.

Pero para nosotros quizás el aspecto más importante, es el que se presenta en el área asistencial, cuando se piensa en la gravedad, alta mortalidad y escaso tiempo de que se dispone para salvar la vida de quien ha sufrido intoxicación con estas sustancias.

Fundamentados en trabajos previos de Valencia en el tratamiento de intoxicaciones por fosforados orgánicos con difenhidramina (1970), Clemmons (1984) y por investigaciones recientes en el Hospital Eugenio Espejo (2001), que confirman el beneficio del tratamiento con difenhidramina como tratamiento coadyuvante al tratamiento con atropina en intoxicados por inhibidores de la colinesterasa, ha motivado la realización del presente trabajo investigativo que intenta demostrar la efectividad del uso de difenhidramina mas atropina versus atropina en estas intoxicaciones.

En el año 2003 el Ecuador importó 49.094.70 toneladas de los cuales el 50% son fungicidas y denota un crecimiento anual (Fuente Perfil de sustancias químicas del Ministerio de Ambiente- 2006).

No podemos negar que el uso de los plaguicidas ha influido en el aumento de producción de nuestro país, como también han contribuido a la disminución de las enfermedades transmitidas por vectores, sin embargo su beneficio no puede compararse con la acción nociva paralela, pues aún utilizándolos correctamente producen efectos secundarios, determinando daño a la salud, al medio ambiente y a la economía. De los veinte insecticidas más usados en el país, el 45% han sido declarados por la OMS como extremadamente tóxicos.

Las provincias con más alta incidencia de intoxicados por plaguicidas en nuestro país son en su orden Tungurahua con una tasa del 125 por cada 100.000 habitantes y Carchi con 33.19 por cada 100.000 habitantes (Fuente: Situación

de Salud en el Ecuador INEC OPS; MSP 2004). La probabilidad de intoxicaciones en nuestro medio se debe además del elevado uso a que la población general desconoce el riesgo potencial de los tóxicos; mención especial merecen los intentos autolíticos con la ingesta de estos plaguicidas en nuestra población; el manejo de este tipo de intoxicaciones en nuestros hospitales se dificulta puesto que no se disponen de antídotos específicos, así como la falta de difusión de protocolizados a nivel de nuestras unidades operativas.

Fundamentados en trabajos previos de Valencia en el tratamiento de intoxicaciones por fosforados orgánicos con difenhidramina (1970), Clemmons (1984) y por investigaciones recientes en el Hospital Eugenio Espejo (2001), que confirman el beneficio del tratamiento con difenhidramina en intoxicados por inhibidores de la colinesterasa, ha motivado la realización de este estudio en el que comparamos la eficacia del uso de la terapia tradicional con atropina versus atropina mas difenhidramina, con el objetivo de disminuir la dosis total de atropina utilizados en estos pacientes y por lo tanto los efectos colaterales de la atropina, así como también mejorar el tiempo de recuperación en los pacientes intoxicados que acuden al Servicio de Emergencia del Hospital Provincial Docente Ambato en el periodo del 1ero de Septiembre de 2009 al 28 de Febrero del 2010. Actualmente se atienden aproximadamente 250 pacientes al año con intoxicaciones agudas por plaguicidas, órganos fosforados y carbamatos.

El objetivo del estudio fue demostrar la eficacia de la difenhidramina combinada con atropina en el tratamiento de pacientes intoxicados por Inhibidores de la Colinesterasa que acuden al Servicio de Emergencia, y establecer un protocolo de manejo para estos pacientes en Hospital Provincial Docente Ambato en el periodo 1 de Septiembre 2009 al 28 de Febrero del 2010, de manera que permita confirmar la eficacia de su uso en cuanto al tiempo de recuperación y efectos colaterales en estos pacientes.

El alto índice de intoxicados por insecticidas inhibidores de la colinesterasa en nuestro medio y los altos costos que se requieren para el manejo de estos pacientes con los tratamientos tradicionales en base al uso de atropina a mas de los efectos colaterales que de ella se derivan han incidido, para que fundamentados en investigaciones previas en las

que se establecen la eficacia del uso de la difenhidramina como terapia coadyuvante en estos pacientes proponemos la realización de este proyecto de investigación el mismo que serviría de modelo para su protocolización en los Servicios de Emergencias de nuestro país.

Existen pocos trabajos realizados en nuestro país sobre este tema por lo que creemos que sería un aporte importante la realización de nuestra investigación si consideramos que la Provincia de Tungurahua según los datos del INEC, está a la cabeza de las intoxicaciones en el Ecuador y de ellas un gran porcentaje se deben a intoxicados por Inhibidores de la Colinesterasa y si tomamos en cuenta que el tratamiento de Atropina asociado a la Difenhidramina resultaría más económico en términos de costo así como para disminuir el tiempo de la recuperación de estos pacientes.

Además se ha establecido el manejo de las intoxicaciones como un problema prioritario en el Ministerio de Salud Pública de tal forma que se ha conformado una red a nivel nacional de la que forma parte el Hospital de Ambato como punto focal y en base al reporte semanal que realizamos se ha establecido una interrelación constante que nos permitiría que el proyecto sea protocolizado a nivel nacional e inclusive se establezca como un programa piloto para este y otros proyectos que profundicen en la temática y que sean abalizados por la Universidad Técnica de Ambato.

El tipo de estudio, es un ensayo clínico comparativo concurrente entre dos terapias:

La administración de atropina a dosis/respuesta.

La administración de atropina mas una sola dosis de difenhidramina (5 mg/kg) en pacientes con intoxicación de inhibidores de la colinesterasa, para determinar la eficacia de la terapia combinada basada en la disminución de signos y síntomas, el tiempo de recuperación y menos efectos colaterales de la atropina.

La asignación a cada grupo se la realizará en forma aleatoria, de manera sistemática y a ciegas, los dos grupos recibirán tratamiento de soporte por igual previo y luego las terapias 1 y 2, se dispondrá del Hand Book para corroborar la toxicidad de las sustancias que ingieran nuestros pacientes de acuerdo a los nombres comerciales existentes en nuestro medio.

## **Metodología /**

La población será el número total de pacientes entre 20 y 40 años de edad de ambos sexos con diagnóstico de intoxicación con organofosforados que sean atendidos en el Servicio de Emergencia del Hospital Provincial Docente Ambato en el período comprendido entre el 1 de Septiembre del 2009 al 28 de Febrero del 2010.

### **Técnicas e Instrumentos**

#### **TÉCNICAS**

Encuesta.

#### **INSTRUMENTOS**

- Fonendoscopio.
- Tensiómetro.
- Reactivos de Colinesterasa.
- Equipo de cómputo.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos entre 20 y 40 años de edad.
- Pacientes que tengan antecedentes de ingesta, exposición o inhalación de organofosforados o carbamatos.
- Pacientes que presenten síntomas y signos dentro de las primeras horas previa atención médica.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con procesos infecciosos bacterianos y virales.
- Pacientes desnutridos, con intoxicación alcohólica, hepatopatías, menstruación, embarazadas, abortos (hasta tres meses después), cáncer; o que hayan estado ingiriendo productos como atropina, cafeína, codeína, estrógenos, sulfato de morfina, neostigmina, teofilina, quinidina, vitamina K.
- Pacientes que hayan tenido intoxicaciones previas por inhibidores de la colinesterasa que estuvieron hospitalizados.

## Resultados y Discusión

En cuanto al sexo, encontramos que el 50% corresponde al sexo femenino y el 50% al sexo masculino.

En relación al estado civil, la mayoría (45%) son solteros, el 20% (4), divorciados, UL, y viudos son el 10% (2) cada uno y divorciado el 5% (1)

En cuanto a la causa el 95% fue por intento autolítico y el 5% de causa accidental.

De acuerdo al compuesto, el 55% (11) fueron por organofosforados, y el 45% (9) son por carbamatos.

El 55% (11) fueron intoxicación moderada, el 35% (7) corresponde a intoxicación leve y el 10% (2) grave.

Con relación al grupo etéreo, podemos observar en la tabla a continuación que la edad en que se presentó más intoxicaciones fue entre los 20 y 35 años, siendo leve y moderado los grados de intoxicación más frecuentes.

Cuadro 1. Frecuencia de intoxicadas con relación al grupo etario

	15-19 <sup>a</sup>	20-35a	> 36a - 65
	-	-	-
Leve	0,2041241 45	0,571428 571	0,342997 17
Moderada	0,2477168 47	0,539359 89	0,462497 29
Severa	0,0468292 91	0,114707 867	0,157377 9

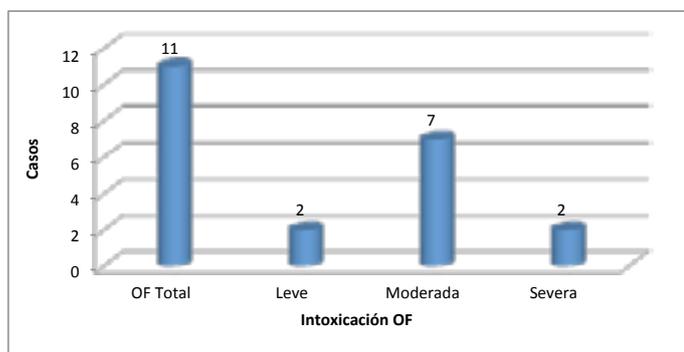


Figura 1. Grado de intoxicación con órganos fosforados

En intoxicaciones por órgano fosforados la mayoría de intoxicaciones fueron de tipo moderado.

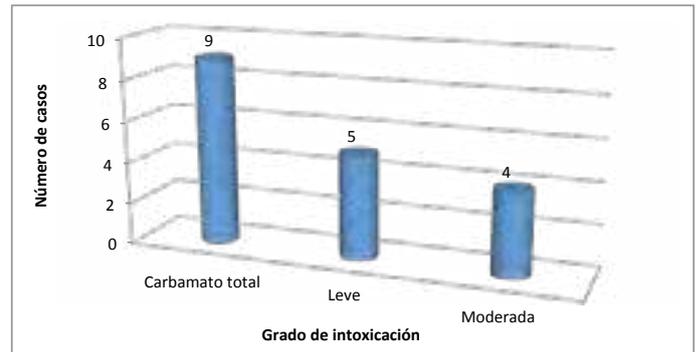


Figura 2. Carbamatos, grado de intoxicación

En intoxicaciones por carbamatos la mayoría de intoxicaciones fueron de tipo leve, siendo seguidas por las de tipo moderado.

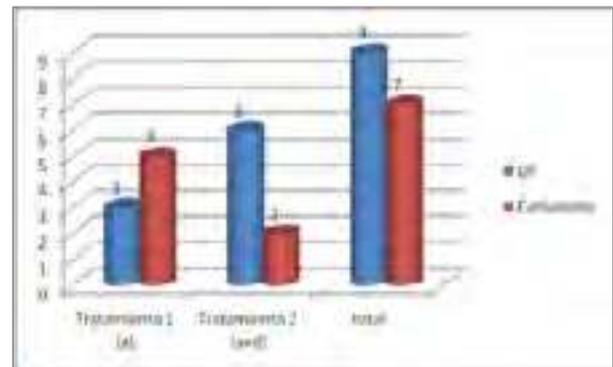


Figura 3. Número de pacientes en relación al tratamiento recibido

El 55% (11) recibieron el esquema 1 y el 45% (9) el esquema 2. De los cuales, recibieron el esquema de tratamiento 1 (atropina) 3 pacientes intoxicados por OF, y 5 casos de intoxicación por carbamatos; y el esquema 2 (atropina más difenhidramina) recibieron 6 intoxicados por OF y 2 intoxicados por carbamatos.

En relación a la ausencia de síntomas con organofosforado fue de 4.6 días y en intoxicación por carbamatos fue de 3.7 días.

En intoxicados por organofosforados la relación del tratamiento con la ausencia de síntomas con el tratamiento 1 la ausencia de síntomas se presentó más tardíamente y la curva se mantiene por encima de la curva del tratamiento 2



Figura 4. Tratamiento en relación con la ausencia de síntomas

De acuerdo al agente etiológico encontramos que con el organofosforado el promedio de días de hospitalización fue de 6.5 y de 5.2 días con carbamatos

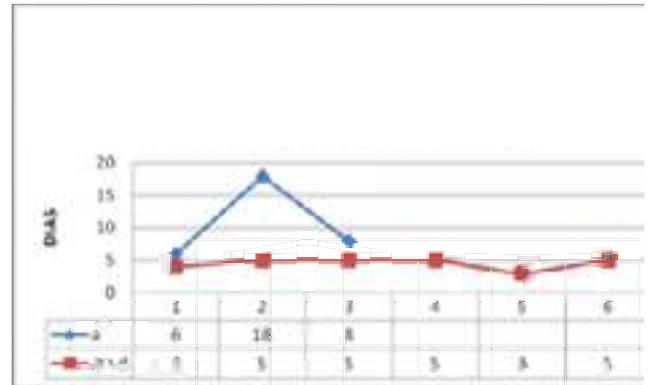


Figura 7. Días de hospitalización y su relación con el tratamiento

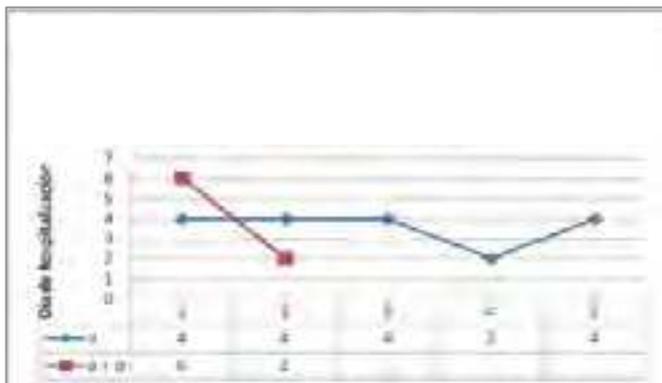


Figura 5. Tratamiento en relación con la ausencia de síntomas

Se obtuvo un promedio de días de hospitalización con el esquema 1, fue de 7.1 días de hospitalización y con el esquema 2 fue de 4,8 días.

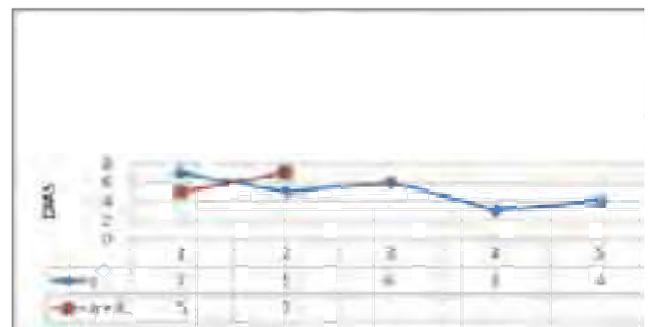


Figura 8. Días de hospitalización y su relación con el tratamiento

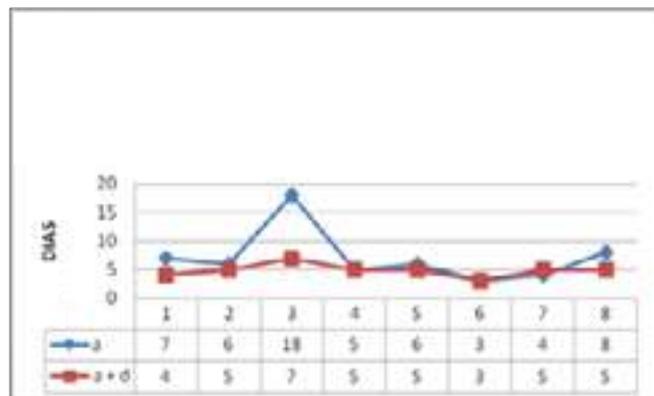


Figura 6. Días de hospitalización. Relación de los 2 esquemas de tratamiento

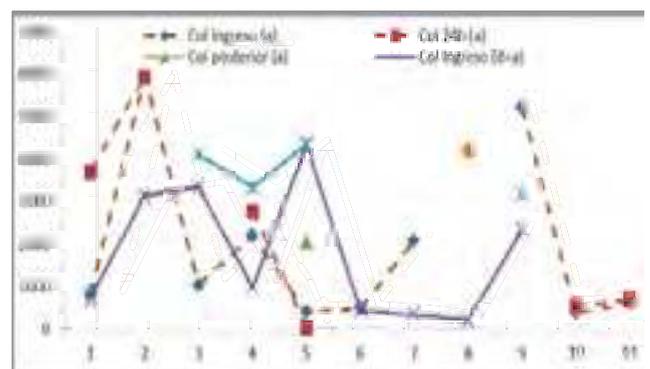


Figura 9. Valores de Colinesterasa

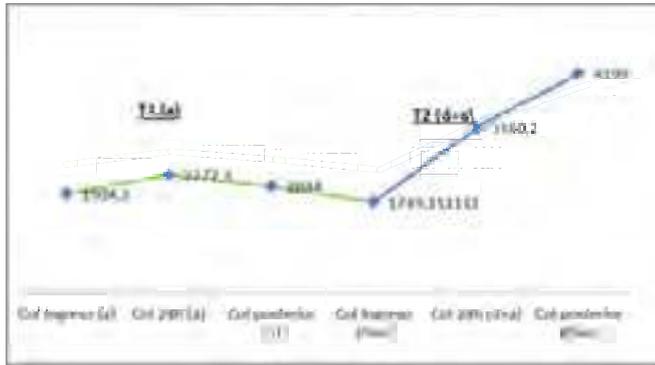


Figura 10. Valores promedio Colinesterasa

Podemos evidenciar que con el tratamiento 1 (a) la colinesterasa sérica mantiene niveles por debajo de lo normal, mientras que las colinesterasas rebajadas por efecto del tóxico muestran una diferencia significativa con tendencia a la mejoría cuando utilizamos el tratamiento 2 (d + a).

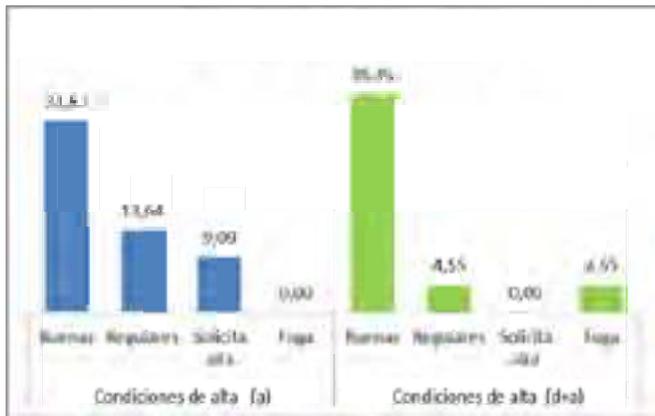


Figura 11. Condiciones de alta vs tratamiento

Podemos observar que con el tratamiento 2 (a + d) existen mejores condiciones clínicas al alta de los pacientes en relación al tratamiento 1 (a).

### Conclusiones

La intoxicación por plaguicidas sigue siendo la primera causa de intoxicaciones en el país y de entre los productos más consumidos los inhibidores de la colinesterasa siguen estando a la cabeza como agentes etiológicos de este tipo de eventos.

La mayoría de los pacientes intoxicados por inhibidores de la colinesterasa eran de la población económicamente activa, son solteros y las circunstancias que determinaron la ingesta de estos productos eran intentos autolíticos.

La ausencia de síntomas con el régimen de atropina fue más tardía en relación con el esquema combinado (atropina mas difenhidramina) sobre todo en los pacientes intoxicados por órgano fosforados no existiendo diferencia significativa en los intoxicados por carbamatos en ninguno de los esquemas recibidos.

La permanencia de los días de hospitalización fue mayor en los intoxicados por inhibidores de la colinesterasa con el esquema 1 (Atropina) en relación con el esquema 2 (atropina más difenhidramina).

Los valores de la colinesterasa que estuvieron rebajados por efecto del tóxico tuvieron una mejoría significativa con la terapia combinada atropina más difenhidramina.

Con los resultados y conclusiones antes mencionadas podemos sugerir el uso de difenhidramina a dosis de 5 mg/kg como terapia coadyuvante y que se debería incluir en el protocolo de manejo del paciente intoxicado por inhibidores de las colinesterasas.

### Recomendaciones

Establecer un protocolo de manejo para intoxicados por inhibidores de la colinesterasa que incluya la administración de atropina más difenhidramina, por los beneficios que se han observado durante esta investigación. Continuar con estudios prospectivos mas amplios que sirvan de sustento para la aplicabilidad de este esquema terapéutico, tanto en adultos como en niños, en los diferentes niveles de atención de salud.

### Referencias

- [1] Alarcón S, Donato, De la Fuente, Juan Ramón, Velásquez A, Antonio. Fundamentos de la Investigación Clínica. Siglo Veintiuno Editores. México. 1988.
- [2] Fletcher, Robert H., Fletcher, Suzanne W., Wagner, Edward H. Epidemiología Clínica. Edizioni Luigi Pozzi. Rome- Italy. 1987.
- [3] Roberts, C.J. Epidemiology for Clinicians. Pitman Medical Editorial. Great Britain. 1978
- [4] Pacin J, Makin B, Pálizas F, San Roman E, Laffaire e. Terapia Intensiva. 3 ra ed. Buenos aires: Panamericana ed; 2000: 944. Miller, M. Organophosphorus and Carbamate Insecticides. In: Olson, K. Poisoning & Drug Overdose. Fourth edition. McGraw Hill Medical Publishing Division. New York, USA. 2004. p. 291-295.
- [5] Geller, R. Atropine and Glycopyrrolate. In: Olson, K. Poisoning & Drug Overdose. Fourth edition. McGraw Hill Medical Publishing

- Division. New York, USA. 2004. p. 412-413.
- [6] Geller, R. Pralidoxime (2-PAM) and Other Oximes. In: Olson, K. Poisoning & Drug Overdose. Fourth edition. McGraw Hill Medical Publishing Division. New York, USA. 2004. p. 492-494.
- [7] Bradberry, S., Vale, J. Organophosphorus and Carbamate Insecticides. In: Brent, Wallace, Burkhart, Phillips, Donovan. Critical Care Toxicology. p. 937-942.
- [8] Lacy, C, Armstrong, L, Goldman, M, Lance, L. Drug Information Handbook International. 14th edition. Lexi-Comp. Hudson, Ohio. 2006.
- [9] Marrs, T. Diazepam in the treatment of organophosphorus ester pesticide poisoning. *Toxicol Rev* 2003; 22 (2): 75-81
- [10] Karalliede, L. Organophosphorus poisoning and anaesthesia. *Anaesthesia* 1999; 54: 1073-1088.
- [11] Pajoumand, A., Shadnia, S., Rezaie, A. et al. Benefits of magnesium sulfate in the management of acute human poisoning by organophosphorus insecticides. *Hum Expriemien Toxicol* 2004; 23: 565-569.
- [12] Eddleston, M., Singh, S., Buckley, N. Organophosphrus poisoning (acute): search date September 2004. *Clin Evid* 2004; 12:1-3.
- [13] Grmec, S., Mally, S., Klemen, P. Glasgow Coma Scale Score and QTc.