

# Diagnóstico diferencial de cetoacidosis hiperglicémica: Intoxicación por plaguicidas. Caso clínico

*Differential diagnosis from hyperglycemic ketoacidosis: Pesticide poisoning. Clinical case*

Dra. Paola Vélez<sup>a</sup>, Dr. Patricio Paredes<sup>a</sup> y Dra. Frances Fuenmayor<sup>a</sup>

## RESUMEN

La cetoacidosis diabética en niños puede ser una causa de morbilidad grave y mortalidad, especialmente si no se reconoce en el momento del primer diagnóstico. Sin embargo, existen otras patologías que pueden aparentar una alteración metabólica de este tipo y pasarse por alto si no se tiene sospecha clínica. A continuación, se describe un caso clínico que presenta cetoacidosis hiperglicémica debido al contacto con organofosforado, en el cual fue necesario el uso de insulina en infusión continua para el control del trastorno metabólico, sin repercusiones después del alta.

**Palabras clave:** *compuestos organofosforados, acetilcolinesterasa, hiperglicemia, cetoacidosis, convulsiones.*

## ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis in children causes serious morbidity and mortality, especially if it is not recognized on time in the initial diagnosis. However, there are other diseases that can appear to be a metabolic disorder of this kind and be ignored if it is not suspected. We present a clinical case with hyperglycemic ketoacidosis due to the contact with organophosphate; we had to use a continuous infusion of insulin to control the metabolic disorder without repercussions after the girl came home.

**Key words:** *organophosphorus compounds, acetylcholinesterase, hyperglycemia, ketoacidosis, seizures.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e91>

## INTRODUCCIÓN

Los organofosforados son compuestos químicos inhibidores irreversibles de la acetilcolinesterasa utilizados como plaguicidas.<sup>1</sup> Las exposiciones a organofosforados causan un número importante de intoxicaciones y muertes cada año, lo que es frecuente en los países andinos que aún usan esos compuestos como

insecticidas. La regulación y el control siguen los lineamientos establecidos en el "Manual Técnico Andino para el Registro y Control de Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola", publicado en 2002.<sup>2</sup> Un efecto tóxico reportado, aunque poco común, es la hiperglicemia.<sup>3</sup> Estudios en animales han demostrado alteraciones en la homeostasis de la glucosa después de exposiciones a estos plaguicidas.<sup>4</sup>

El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico que ocurrió con cetoacidosis hiperglicémica y proporcionar una breve revisión de los mecanismos implicados en su patogénesis inducida por organofosforados.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 4 años, procedente de una zona urbana, que presentó crisis convulsivas generalizadas, diaforesis, palidez, cianosis peribucal, sialorrea intensa y signos de dificultad respiratoria. Fue llevada a un centro médico donde procedieron a la intubación endotraqueal. Paciente en estatus convulsivo que no cedió al uso de diazepam, fenobarbital ni fenitoina en dosis terapéuticas. Presentó dos paros cardiorrespiratorios, que respondieron a reanimación cardiopulmonar avanzada, que incluyó dos dosis de atropina. Fue transferida a nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos con puntaje de Glasgow 3/15, pupilas midriáticas de 5 mm, fijas. Se registró glicemia de 300 mg/dl, glucosuria y cuerpos cetónicos en orina ++++. La gasometría reportó acidosis metabólica. Paciente en *shock* hipovolémico hipotensivo, refractario al uso de líquidos intravenosos. Se infundió dopamina y norepinefrina para estabilizar la hemodinamia. Las crisis convulsivas cedieron con la infusión de 5 ug/kg/minuto de midazolán. El diámetro pupilar disminuyó a 4 mm a las 12 horas del ingreso, pero las pupilas persistían fijas. El estudio de líquido cefalorraquídeo fue normal. El electroencefalograma registró trazado anormal lento difuso, sin actividad epileptiforme, compatible con sufrimiento de estructuras

a. Hospital Baca Ortiz. Quito, Ecuador.

### Correspondencia:

Dra. Paola Vélez, piovp@yahoo.com.mx

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 29-6-2015

Aceptado: 7-10-2015

corticales. La paciente tuvo hiperglicemias sobre 200 mg/dl, poliuria, cetonuria, glucosuria, acidosis metabólica por varios días. Se catalogó el cuadro como cetoacidosis diabética y se aplicó insulina en infusión hasta 0,02 unidades/kg/hora. Al quinto día, presentó hipoglicemia, que ameritó suspender la insulina y se normalizaron las glicemias. Se solicitó el análisis de hemoglobina glicosilada y péptido C, que fueron normales. Al reinterrogarlos, los padres indicaron que el parque público donde jugaba la paciente había sido fumigado 2 días antes con insecticida (malatión) y su hija acostumbraba caminar sin calzado y rodar por el pasto. Se dosificó acetilcolinesterasa con valor de 1425 U/L (referencia: 3100–7700 U/L). La resonancia magnética cerebral fue compatible con un proceso menor degenerativo como secuela de la ingesta de tóxico (Figuras 1-2). La paciente se extubó exitosamente al sexto día de hospitalización, Glasgow 15/15, y no se evidenciaron signos de focalidad neurológica. Fue dada de alta a los 9 días al Servicio de Clínica General con controles adecuados de glicemia.

## DISCUSIÓN

Los plaguicidas organofosforados son ampliamente utilizados en la agricultura. Actúan como inhibidores de la acetilcolinesterasa y

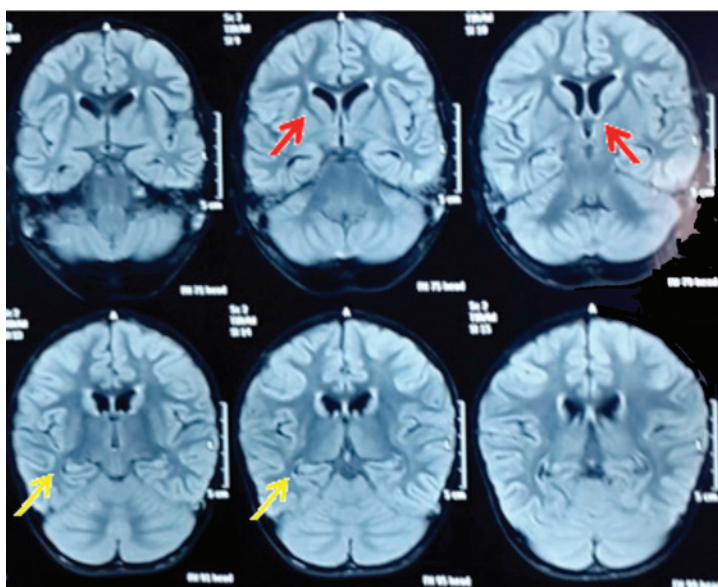
afectan a varios órganos, como los sistemas nervioso periférico y central, músculos, hígado y páncreas. Hay varios informes sobre los efectos en el metabolismo de la glucosa en exposiciones a pesticidas, que están vinculados con diabetes y otros trastornos metabólicos.<sup>5</sup>

El diagnóstico de intoxicación por organofosforados se basa en la historia de contacto y los signos clínicos característicos de la actividad colinérgica. Sin embargo, la historia de la exposición no siempre es obvia, como ocurrió en este caso. El diagnóstico de intoxicación por organofosforados en niños, a menudo, se retrasa, porque la mayoría de ellas son accidentales y las manifestaciones tóxicas difieren de las de los adultos; además, los síntomas no específicos de toxicidad aguda por plaguicidas son confundidos con diagnósticos pediátricos comunes.

La toxicidad de los organofosforados se atribuye a su capacidad para inhibir la acetilcolinesterasa, enzima que cataliza la hidrólisis del neurotransmisor acetilcolina (ACh), que conduce al estrés colinérgico como resultado de la estimulación de los receptores muscarínicos y nicotínicos de ACh.<sup>3</sup>

Varios factores determinan la toxicidad de los organofosforados. Son importantes la ruta, los niveles de exposición, la estructura de la sustancia y la interacción con el sistema de

FIGURA 1. Resonancia magnética cerebral (72 horas de evolución)



Focos hiperintensos a nivel de los globos pálidos (flechas rojas) que presentan restricción en la difusión; zonas hipointensas en corteza cerebral temporal (flechas amarillas), compatibles con proceso menor degenerativo como secuela de ingesta de tóxico.

biotransformación del cuerpo. Después de la absorción, la distribución es variable; la vida media plasmática es corta, aunque, en algunos casos, se mantienen durante varios días. Los organofosforados se someten a una amplia biotransformación oxidativa simultánea en varios puntos en la molécula, utilizando el sistema del citocromo P-450. Su metabolismo se produce por oxidación, hidrólisis por esterasas y transferencia de porciones de la molécula de glutatión, que da lugar a productos más o menos tóxicos; siguen numerosas reacciones de conjugación y la eliminación del residuo que contiene fósforo puede ser a través de la orina o heces.<sup>1</sup>

Uchil, en 2013, demostró que el 56% de los pacientes ingresados con diagnóstico de intoxicación por organofosforado presentó glucosuria y el 12%, hiperglicemia. Los dos fenómenos fueron transitorios y duraron un promedio de 2,75 días.<sup>4</sup> Un estudio anterior desarrollado en la India en pacientes ingresados a Cuidados Intensivos con intoxicación por organofosforados observó glucosuria en el 69% de los casos.<sup>6</sup>

En el estudio de Adnan Ozturk et al., más del 50% presentó trastornos de la glucosa, hiperglucemia en 48% de los casos, y 6,4% presentaron hipoglucemia.<sup>2</sup>

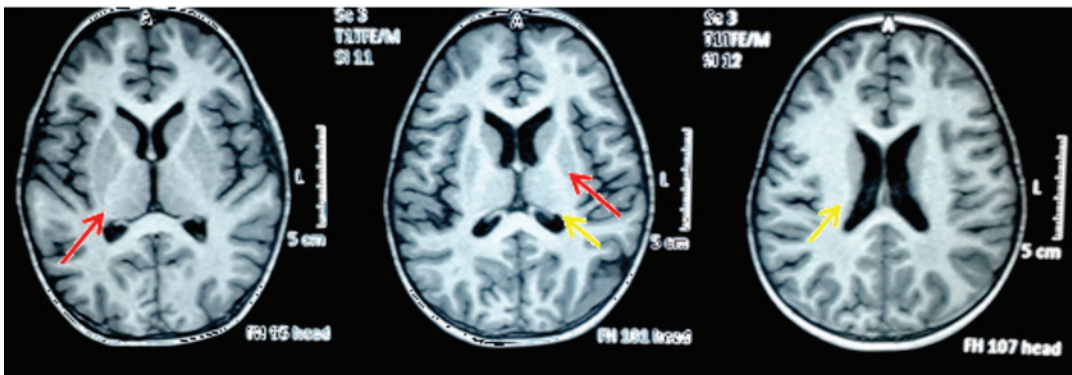
En niños, se han reportado algunos casos que debutaron como cetoacidosis diabética sin el antecedente claro de contacto con organofosforados: absorción transcutánea de malatión usado en un champú contra los piojos,<sup>7</sup> consumo de tomates contaminados con pesticidas<sup>8</sup> o intentos autolíticos.<sup>9</sup>

La hiperglucemia secundaria a intoxicación por organofosforados es transitoria, se establece con rapidez y, frecuentemente, se normaliza.<sup>10</sup> La exposición de ratas a acefato causa hiperglucemia reversible con un aumento en el pico de glucosa sanguínea a las 2 horas posadministración (87% sobre el control), seguido de tendencia a la normalización.<sup>11</sup>

El metabolismo de la glucosa se ve afectado por varios mecanismos: estrés oxidativo, estimulación de las suprarrenales, liberación de catecolaminas, efecto sobre el metabolismo hepático del triptófano y acción de los receptores muscarínicos en las células pancreáticas.<sup>12</sup> Mientras unos estudios demuestran un marcado exceso de catecolaminas después de la estimulación colinérgica continua inducida por organofosforados, otros sugieren que la estimulación colinérgica persistente podría estimular la liberación de ACTH por la pituitaria anterior, así como hiperamilasemia con hiperglucemia, en lo que la pancreatitis es otro mecanismo involucrado.<sup>11</sup>

Las glándulas suprarrenales juegan un papel clave en la homeostasis de la glucosa; los glucocorticoides, el glucagón y la epinefrina elevan la glucosa plasmática mediante inhibición de la captación de glucosa en la periferia y estimulan la liberación de glucosa hepática. Los estudios han demostrado niveles elevados de corticosteroides en respuesta a compuestos organofosforados. Ueyama et al., demostraron que el diazinón causó hiperglucemia por inducción de las enzimas de la gluconeogénesis hepática en ratas normales, mientras que estos cambios no se manifestaron en ratas adrenalectomizadas.<sup>13</sup>

FIGURA 2. Resonancia magnética cerebral (15 días de evolución)



Cambios a nivel de los ganglios basales con focos hiperintensos de bordes no bien definidos (flechas rojas). En las secuencias largas se observa hiperintensidad difusa homogénea que se extiende hasta las cápsulas externas que se insinuó en la corteza de las ínsulas (flechas amarillas).

Algunas enzimas involucradas en la gluconeogénesis hepática por ingesta de organofosforados son glucosa-6-fosfatasa y tirosina aminotransferasa. En el estudio realizado por Apurva Kumar y Rajinis, estas enzimas se elevaron en el 91% y 84% de ratas, con comparación al grupo control, con un enorme aumento de glucógeno hepático en ratas del grupo de exposición a las 6 horas.<sup>11</sup>

Las células B pancreáticas contienen receptores muscarínicos de acetilcolina involucrados en la producción de insulina dependiente de glucosa. Tras la exposición a organofosforados, se produce sobreestimulación y regulación a la baja de estos receptores, reducción de la producción de insulina y la estimulación prolongada puede reducir la sensibilidad de las células B a la glucosa.<sup>8</sup>

Según algunos autores, la estimulación colinérgica produciría una obstrucción pancreática aguda, provocada por un espasmo ductal pancreático y un aumento en la secreción de amilasa pancreática e, incluso, por una liberación hormonal colinérgica.<sup>14</sup>

Otros lo explican cómo acción tóxica directa sobre la célula pancreática. Estudios de los efectos del malatió sobre la secreción de insulina de los islotes pancreáticos revelaron cambios degenerativos en parches, lo que sugiere una resistencia a la insulina mediada a través de la alteración de su función mitocondrial.<sup>15</sup>

La mayoría de casos con alteración en la glucosa no han sido diagnosticados inicialmente como intoxicación por organofosforados y, por lo tanto, no han utilizado antidotos; sin embargo, el uso de agonistas de los receptores de ACh disminuye la tasa de hiperglicemia.<sup>7</sup>

Estas alteraciones son transitorias; no obstante, el impacto del control glucémico a largo plazo todavía no está identificado. Se ha demostrado que, en intoxicaciones en adultos, los organofosforados podrían ser agravantes silenciosos que aumenten la incidencia de diabetes y su morbimortalidad asociada. ■

## REFERENCIAS

- Shobha TR, Prakash O. Glycosuria in organophosphate and carbamate poisoning. *J Assoc Physicians India* 2000;48(12):1197-9.
- Klaassen CD. Casarett & Doull's Toxicology: the basic science of poisons. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2013. Págs.888-96.
- Karami-Mohajeri S, Abdollahi M. Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: a systematic review. *Hum Exp Toxicol* 2011;30(9):1119-40.
- Sudhir U, Chandrashekar, Pai R, Sunil HS, et al. Glycemic changes in acute anticholinesterase insecticide poisoning. *West London Med J* 2013;5(1):27-33.
- Oztürk MA, Keleştimur F, Kurtoğlu S, Güven K, et al. Anticholinesterase poisoning in Turkey. Clinical, laboratory and radiologic evaluation of 269 cases. *Hum Exp Toxicol* 1990;9(5):273-9.
- Joshi AK, Rajini P. Organophosphorus insecticides and glucose homeostasis. En Farzana Perveen, ed. *Insecticides. Pest Engineering*. Rijeka: InTech; 2012. Págs.63-84.
- Senthilkumaran S, Sweni S, Menezes RG, Thirumalaikolundusubramanian P. Transcutaneous absorption of anti-lice shampoo presenting as diabetic ketoacidosis. *J Emerg Trauma Shock* 2013;6(2):149-50.
- Kumar KJ, Nayak N. Organophosphorus poisoning presenting as diabetic ketoacidosis. *Indian Pediatr* 2011;48(1):74.
- Swaminathan K, Sundaram M, Prakash P, Subbiah S. Diabetic ketoacidosis: an uncommon manifestation of pesticide poisoning. *Diabetes Care* 2013;36(1):e4.
- Seifert J. Toxicologic significance of the hyperglycemia caused by organophosphorus insecticides. *Bull Environ Contam Toxicol* 2001;67(4):463-9.
- Joshi AK, Rajini PS. Reversible hyperglycemia in rats following acute exposure to acephate, an organophosphorus insecticide: role of gluconeogenesis. *Toxicology* 2009;257(1-2): 40-5.
- Rahimi R, Abdollah M. A review on the mechanisms involved in hyperglycemia induced by organophosphorus pesticides. *Pestic Biochem Physiol* 2007;88(2):115-21.
- Ueyama J, Wang D, Kondo T, Saito I, et al. Toxicity of diazinon and its metabolites increases in diabetic rats. *Toxicol Lett* 2007;170(3):229-37.
- Córdoba López A, Bueno Álvarez-Arenas MI, Alzugaray Fraga RJ, Veiga González MD. Afectación pancreática persistente en intoxicación por malatió. *Med Clin (Barc)* 1999;112(2):23.
- Pournourmohammadi S, Nasser Ostad S, Azizi E, Ghahremani MH, et al. Induction of insulin resistance by malathion: evidence for disrupted islets cells metabolism and mitochondrial dysfunction. *Pestic Biochem Physiol* 2007;88(3):346-52.