

# INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADOS

## ORGANOPHOSPHATE POISONING

Saborío Cervantes, Ishtar Estefanía<sup>1</sup>; Mora Valverde, Mónica<sup>2</sup> y Durán Monge, María del Pilar<sup>3</sup>

1. Médico general, Universidad de Ciencias Médicas, Heredia, Costa Rica
2. Médico general, Universidad de Ciencias Médicas, San José, Costa Rica
3. Médico general, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

Dra. Ishtar Estefanía Saborío Cervantes --- ishtar-8@hotmail.com

Recibido: 21-01-2019

Aceptado: 21-II-2019

### Resumen

La intoxicación por organofosforados es de gran importancia en el campo de la medicina, debido a su uso frecuente en la actividad agrícola, las intoxicaciones producidas por estos agentes pueden ser ocupacionales, accidentales, y con mayor frecuencia por ingesta voluntaria. Una de las mayores repercusiones de los organofosforados es la inhibición del acetil colinesterasa, enzima encargada de hidrolizar el acetil colina. Las manifestaciones clínicas de la intoxicación aguda se deben a la estimulación de receptores muscarínicos y nicotínicos, entre ellas broncorrea, salivación, lagrimeo, broncoespasmo, defecación, emesis, miosis, entre otros. El diagnóstico se realiza mediante la historia clínica y examen físico, de manera adicional con la detección de los niveles en sangre eritrocitaria de acetil colinesterasa o de los metabolitos de los organofosforados.

El manejo incluye la descontaminación del agente, la revisión del estado respiratorio y el acceso al soporte ventilatorio, posteriormente se procede con el tratamiento farmacológico que incluye el uso de la atropina, pralidoxima y diazepam.

El presente artículo constituye una revisión bibliográfica sobre la intoxicación por organofosforados, sus manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento.

### Palabras claves

Envenenamiento, compuestos organofosforados, acetilcolinesterasa, antídoto.

### Abstract

Organophosphorus poisoning is of great importance in the field of medicine due to its frequent use in agriculture, the poisoning by exposure to these agents can be occupational, accidental, and frequently due to voluntary intake. Organophosphorus' intake most notable effects are produced by the inhibition of the acetyl cholinesterase, responsible for hydrolyzing acetyl choline.

Clinical manifestations of acute intoxication typically include bronchorrhea, salivation, lacrimation, bronchospasm, defecation, emesis, miosis, among others and they occur due to the stimulation of muscarinic

and nicotinic receptors. Diagnosis is made through the interrogation and physical examination, in addition to the detection of acetyl cholinesterase levels or the organophosphates' metabolites in blood testing. Management includes decontamination of the agent, review of respiratory status and access to ventilatory support, followed by pharmacological treatment that includes the use of atropine, pralidoxime and diazepam.

The present article constitutes a bibliographic review about the organophosphorus intoxication, its clinical manifestations, diagnosis and treatment.

### Key words

Poisoning, organophosphorus compounds, acetylcholinesterase, antidote.

## INTRODUCCIÓN

La intoxicación aguda por organofosforados constituye un problema de salud pública, ya que en la actualidad estos productos tienen una amplia aplicación como pesticidas en las zonas agrícolas, provocando la muerte de cientos de personas al año por la exposición ocupacional, accidental o intencional, siendo la ingesta oral voluntaria la más común; y la inhalación accidental registrada en trabajadores; en su mayoría agrícolas por el uso inadecuado del equipo de protección como la vestimenta y la maquinaria para la realización de estas labores.

La toxicidad aguda por organofosforados resulta de una inhibición de las acetilcolinesterasas con la subsecuente sobreestimulación de los receptores nicotínicos y muscarínicos ubicados en el sistema nervioso central, autonómico y la placa neuromuscular; de ahí la importancia de la dosis ingerida, el tiempo de exposición y las patologías concomitantes que pueden contribuir con el grado de severidad de la intoxicación.

Es de vital importancia poseer la sospecha clínica y el conocimiento de esta patología, ya que las manifestaciones clínicas son variadas por lo que su correcto diagnóstico está basado en una apropiada historia clínica que involucre el tiempo de exposición al compuesto, los hallazgos físicos y estudios de laboratorio, todo esto con el fin de evitar posibles complicaciones, duración y costos producidos por la hospitalización.

La realización de este artículo tiene como objetivo convertirse en una revisión de la epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y

tratamiento y además que sirva como una guía para todos aquellos profesionales de la salud que se encuentren expuestos a estas situaciones clínicas en las comunidades donde laboran con el propósito de una atención pronta y eficiente de la intoxicación y de esta manera prevenir mayores complicaciones asociadas e inclusive la muerte.

### Epidemiología

Los organofosforados han sido utilizados alrededor del mundo por los pasados 50 años como pesticidas para el manejo de las plagas los mismos que podrían afectar a los alimentos ya que son altamente conocidos por su gran toxicidad, lenta degradación y bioacumulación por lo tanto, han presentado una disminución en su uso en los últimos 10 a 20 años utilizando otras sustancias insecticidas [1,2].

Mundialmente se estima que tres millones de personas están expuestas anualmente a estas sustancias, de las cuales un millón por causas accidentales y dos millones por envenenamiento suicida con un aproximado de trescientas mil muertes [3]. En Estados Unidos se reportaron ocho mil exposiciones y de estos quince fallecimientos [2]. En la India se reportaron veinte cinco mil doscientos ochenta y ocho casos de muertes por suicidio por su utilización [4]. Asimismo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta anualmente veinte seis millones muertes en países del sudeste asiático, China y el pacífico occidental [4].

Los expertos estiman que las intoxicaciones con estos pesticidas causan más muertes al compararse con otras clases de drogas o químicos,

estimándose una tasa de fatalidad del 10% al 20%, y aquellos sobrevivientes con una morbilidad de difícil manejo [5].

### Fuentes de exposición

Los agentes específicos ligados al envenenamiento humano son los carbamatos como metomilo y aldicarb y los organofosforados utilizados como pesticidas como el paratión, fenitión, malatión, clorpirifos y diclorvos [2]. Adicionalmente existen organofosforados utilizados en manera militar en forma de gas como el sarín, tabún y somán [2]. En el año 2001 la agencia de protección ambiental de los Estados Unidos prohibió el uso de clorpirifos en alimentos como tomates, manzanas y uvas [2].

### Mecanismo de Acción

Los organofosforados son agentes que se pueden absorber a través de la piel, pulmones y tracto gastrointestinal actuando de manera directa sobre las acetilcolinesterasas (AChE), convirtiéndolas en enzimas no funcionales, al fosforilar el grupo hidroxilo presente en el sitio activo de la enzima [2,6]. Estos compuestos químicos al ingresar al organismo pierden un grupo sulfuro, que es reemplazado por oxígeno, formando así un oxón, el cual inhibe potentemente la AChE [7]. Las acetilcolinesterasas se encuentran presentes en el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, la unión neuromuscular y en los eritrocitos [6].

La función de las mismas es hidrolizar la acetilcolina en dos productos; la colina y el ácido acético, este último forma parte del ciclo de Krebs, mientras que la colina es captada de nuevo por la neurona y es re sintetizada para formar de nuevo acetilcolina [4].

La acetilcolina es un neurotransmisor que se une a los receptores muscarínicos y nicotínicos los cuales se subclasifican de acuerdo a su localización en el cuerpo y a la acción posterior que se genera cuando el componente se une al mismo.

Por lo tanto, la inhibición de estas enzimas genera un acúmulo excesivo de acetilcolina a nivel de sus receptores muscarínicos y nicotínicos resultando en una sobreestimulación de las neuronas

colinérgicas [5]. Estos compuestos, inhiben de forma irreversible la AChE, lo que conduce a la acumulación de Ach a nivel de receptores muscarínicos y nicotínicos, y se genera una hiperestimulación del sistema nervioso parasimpático, provocando de esta manera un síndrome colinérgico el cual es característico de esta intoxicación [8,9].

Además, dependiendo de la estructura química del organofosforado, este puede generar un cambio conformacional en la enzima inhibida, en donde la enzima fosforilada “envejece” a través de una desalquilación del grupo de su sitio activo, convirtiéndola en una enzima incapaz de reactivarse tras la administración de un antídoto oxima [2,10]. Un factor adicional es que estos compuestos también inhiben a las colinesterasas plasmáticas de la misma manera descrita previamente, sin embargo, el significado clínico de esta interacción se desconoce.

La recuperación de una intoxicación leve puede durar entre 24 y 48 horas dependiendo de la cantidad y tiempo de exposición al compuesto, pero estas pueden generar complicaciones neurológicas, físicas y psiquiátricas a largo plazo [11].

### Manifestaciones clínicas

El inicio y gravedad de las manifestaciones clínicas depende de diferentes aspectos, como lo son la conversión enzimática a metabolitos activos, la lipofiliidad del agente y la ruta de absorción [2]. También influyen el tipo de agente y la cantidad de este, y la duración de la exposición, la edad, y patologías del paciente [4]. Para la mayoría de los agentes, la exposición oral o por inhalación inicia con síntomas, en promedio, 3 horas después de la exposición, mientras que, los síntomas por contacto dérmico pueden iniciar hasta 12 horas después. Los agentes lipofílicos se asocian con un inicio tardío de los síntomas, hasta 5 días posterior a la exposición, y presentan un periodo de enfermedad mayor, de hasta 30 días, esto debido a la redistribución en el tejido adiposo [2]. Se han formulado dos posibles etiologías que conllevan a las manifestaciones clínicas, una es la inhibición de la AChE, y la otra etiología planteada se debe a una terapia subóptima y una inhibición

sostenida de la enzima, esto por el uso inadecuado de oximas [12].

Los efectos producidos por una intoxicación aguda se dividen en 3 fases, que son: 1. Crisis colinérgica, 2. Síndrome intermedio y 3. Polineuropatía tardía inducida por organofosforados [6].

### 1. Crisis colinérgica inicial

Los efectos agudos posterior a la exposición a organofosforados, que se presenta en los primeros minutos a horas, son de tipo colinérgico involucrando el sistema nervioso autónomo, la unión neuromuscular y el sistema nervioso central los cuales están directamente relacionados con los niveles de actividad de la AChE [2,13].

Se utilizan las siguientes mnemotecnias para los efectos colinérgicos, por sus siglas en inglés:

-SLUDGE/BBB: Salivation, Lacrimation, Urination, Defecation, Gastric cramps, Emesis/ Broncospasm/Bradycardia [2].

-DUMBELS: Defecation, Urination, Miosis, Broncospasm/Bradycardia, Emesis, Lacrimation, Salivation [2].

S (Salivación), L (lagrimación), U (Micción), D (defecación), G (calambres gástricos), E (emesis), B (broncorrea, broncoespasmo, bradicardia), M (miosis).

La ingestión del químico se manifiesta generalmente como vómitos y síntomas gastrointestinales, la exposición en aerosol causa síntomas respiratorios y oculares. La exposición de la piel se presenta como sudoración y fasciculaciones. Las manifestaciones clínicas se deben a la hiperestimulación de receptores nicotínicos y muscarínicos a nivel central y periférico [14]. La estimulación de receptores muscarínicos causa defecación, micción, miosis, bradicardia, broncorrea, broncoespasmo, emesis y salivación [4].

Los efectos nicotínicos a nivel cardiovascular producen taquicardia, palidez e hipertensión arterial, además generan fasciculaciones a nivel de párpados y músculos faciales, en músculo estriado producen calambres, mialgias, debilidad, parálisis flácida, y temblor, a nivel metabólico produce hiperglicemia. En el SNC, se presenta somnolencia, confusión, cefalea, ansiedad,

alteración del estado de conciencia, ataxia, depresión respiratoria y convulsiones [15]. Los efectos debidos a receptores nicotínicos ocurren en intoxicaciones más severas. La combinación de estas manifestaciones puede complicar el diagnóstico [4].

Los efectos a nivel del sistema nervioso central que se presentan en la intoxicación aguda, pueden ser inespecíficos, como cefalea, mareo, ataxia, convulsiones, ansiedad, confusión, tremor, disartria, estado de coma y depresión del centro respiratorio. En la intoxicación severa, debido a la parálisis de los músculos intercostales y del diafragma, puede ocurrir paro respiratorio, por lo que generalmente se requiere ventilación mecánica [4].

### 2. Síndrome Intermedio

Ocurre en un 10% a 40% de los pacientes con intoxicación por organofosforados, estos desarrollan alteraciones neurológicas en un lapso de tiempo entre 24 a 96 horas posteriores a la exposición del producto. Las manifestaciones incluyen debilidad de los músculos proximales y debilidad para el movimiento de flexión del cuello, disminución de los reflejos tendinosos profundos, alteraciones en los pares craneales e insuficiencia respiratoria debida a debilidad de los músculos intercostales y del diafragma. La exposición a un agente altamente liposoluble se ha asociado con mayor riesgo de presentar síndrome intermedio. La mayoría de los pacientes resuelven estas alteraciones neurológicas al cabo de dos a tres semanas con el adecuado soporte y tratamiento farmacológico [2].

El síndrome intermedio constituye la principal causa de mortalidad. Generalmente se requiere soporte ventilatorio durante 7 a 21 días [6].

### 3. Polineuropatía tardía inducida por organofosforados

Inicia 1 a 3 semanas posterior a la exposición de organofosforados. Generalmente ocurre con la ingestión de altas dosis de estos, lo que provoca la inhibición de la esterasa diana de la neuropatía, la cual es una serina esterasa, que está presente a nivel cerebral, en nervios periféricos y linfocitos,

la enzima afectada es responsable del metabolismo de varios ésteres en las células [6]. Los pacientes presentan parestesias dolorosas en patrón de guante y calcetín seguidas de polineuropatía motora simétrica, que se caracteriza por debilidad flácida en miembros inferiores, que asciende hasta involucrar las extremidades superiores. La neurotoxicidad afecta principalmente a músculos distales [2]. Otras de las consecuencias neurológicas observadas en los sobrevivientes son las crisis de psicosis, depresión, inatención, alteración en la capacidad de procesamiento y solución de problemas [16].

Varios días posteriores a la intoxicación se pueden presentar disrritmias ventriculares, que se pueden relacionar directamente con daño miocárdico debido a la inflamación intersticial, miocarditis o pericarditis. Además, se puede presentar prolongación del QTc y Torsade de Pointes. Otras manifestaciones cardiacas que se pueden presentar son fibrilación ventricular, asistolia, a nivel de electrocardiograma cambios en el segmento ST, ondas T picudas, bloqueos atrio ventriculares. Las alteraciones metabólicas más frecuentes son hiperglicemia e hipocalcemia [4].

### Diagnóstico

El diagnóstico de la intoxicación por organofosforados se basa en las manifestaciones clínicas, la historia de ingesta o exposición, en caso de desconocerse la historia las manifestaciones colinérgicas muscarínicas y nicotínicas indican la posibilidad diagnóstica; muchos organofosforados poseen un olor característico tipo petróleo o ajo que orienta la sospecha clínica que al tenerse debe de iniciarse el tratamiento inmediatamente [2,4]. Un recurso necesario para un correcto diagnóstico de la intoxicación por organofosforados es el manejo de los siguientes datos en el laboratorio: niveles en sangre eritrocitaria de AChE la cual indica el grado de toxicidad, se utilizan estas medidas en forma seriada para determinar la eficacia de la terapia en la regeneración de la enzima. Adicionalmente se emplean los niveles en plasma de AChE las cuáles no son tan precisos y no deberían utilizarse a pesar de su rapidez. Otra

utilidad es la medición de estos parámetros en la etapa crónica para determinar si existe exposición ocupacional [2]. El segundo método empleado es la detección de metabolitos de organofosforados (paranitrofenol o dialkyl fosfato) en la orina [4]. Es importante mencionar que los organofosforados también generan cambios en el conteo de glóbulos blancos, aumentando la cantidad de los mismos como mecanismo de defensa por medio de la activación del sistema inmune [17].

Se ha planteado la medición de AchE en líquido cefaloraquídeo como indicador del grado de intoxicación presente, ya que a la inactivación de la enzima a este nivel genera gran alteración de las funciones del sistema nervioso debido a la acumulación de Ach [18].

### Tratamiento

A pesar de la importancia en la salud pública de la intoxicación por organofosforados y la mortalidad que provoca, su manejo ha cambiado muy poco en las últimas seis décadas, se continúa usando los dos antídotos, oximas y atropina, que se utilizaron por primera vez desde finales de la década de 1950 [19].

El manejo de estos pacientes inicia con la remoción de este de la fuente junto con maniobras descontaminantes como eliminar la ropa e irrigar con abundante agua la zona dérmica expuesta al pesticida antes de iniciar la estabilización inicial. Una vez tomadas estas medidas, el tratamiento de la intoxicación depende de la severidad, en donde se valora la vía aérea, la ventilación, el estado circulatorio, estado de consciencia y la exploración física con el fin de tratar los hallazgos amenazantes para la vida, ya que estos pacientes independientemente de su estatus mental y signos vitales requieren de un rápido control de la vía aérea y la subsecuente ventilación, por el riesgo de desarrollar una falla respiratoria [2].

Uno de los tratamientos consiste en la intubación endotraqueal, para estos pacientes esta debe realizarse con la utilización de bloqueadores neuromusculares no despolarizantes de acción corta a dosis altas en lugar de Succinilcolina, ya que este fármaco es metabolizado por las acetilcolinesterasas, y estas al estar inhibidas,

ocasionan un bloqueo neuromuscular más prolongado [2].

Posterior al manejo agudo con medidas de soporte vital se da inicio a la administración intravenosa del tratamiento farmacológico con distintos antidotos, como atropina, oximas y diazepam dentro de la primera hora. [5].

La atropina es un inhibidor competitivo de los receptores muscarínicos de acetilcolina, los efectos muscarínicos son revertidos por la atropina, sin embargo, es inefectivo sobre los receptores nicotínicos y por lo tanto no afecta los síntomas ocasionados por estos [3,20]. La dosis inicial en adultos es de 2 a 5 mg IV y en niños de 0,05 mg/kg IV, la cual se puede repetir cada 3-5 minutos hasta que los signos muscarínicos respiratorios como el broncoespasmo y la broncorrea cesen [2]. Una vez que resuelven estos síntomas, se mantiene la atropina a una dosis del 10% al 20% de la dosis total que se requirió para estabilizar al paciente en una infusión continua de 500 ml de suero dextrosa al 5% con el fin de mantener la atropinización hasta que el paciente se encuentre completamente asintomático [3,5].

El otro tratamiento, la pralidoxima, que forma parte de la familia de las oximas, es un reactivador de las acetilcolinesterasas de los receptores nicotínicos y muscarínicos, por lo que es necesario administrarlo concomitantemente con la atropina, ya que los síntomas como la debilidad muscular pueden exacerbar transitoriamente por la inhibición de la enzima mientras el fármaco se une a la misma para reactivarla [2]. La reactivación puede depender de la molécula farmacológica que se une a la enzima, la concentración de la oxima y el grado de envejecimiento de la enzima [5]. La administración se recomienda en un bolo IV a una dosis de 30 mg/kg en adultos y 25-50 mg/kg en niños en un período de 30 minutos de manera lenta, ya que la administración rápida ha estado asociada a paro cardiorrespiratorio. Posterior a esto se continúa la administración del fármaco en una infusión continua de 8 mg/kg/h en adultos y de 10-20 mg/kg/h en niños [2].

Se debe tomar en cuenta que esta terapia intravenosa se debe ajustar en base a la respuesta clínica del paciente, en la cual en muchos casos

existe una gran variabilidad de respuesta con el uso de este tratamiento, ya que se ha determinado que en la mayoría de los eventos de falla terapéutica estos corresponden a una utilización inadecuada de la dosis [3].

Es importante añadir al esquema terapéutico fármacos como las benzodiazepinas, en este caso Diazepam, a una dosis inicial de 10 mg IV que puede repetirse cada 10-15 minutos con una dosis máxima de 30 mg en adultos. Para niños se inicia con una dosis de 0,3 mg/kg en 3 minutos con una máxima dosis de 5 mg en menores de 5 años y 10 mg en mayores de 5 años [3].

El uso profiláctico del Diazepam ha demostrado tener efectos beneficiosos en las convulsiones, fasciculaciones y agitación durante estos episodios, además ha reducido la morbimortalidad cuando se administra concomitantemente con la atropina y las oximas, ya que previene la lesión del sistema nervioso central y evita las arritmias cardíacas [4].

Otras de las medidas terapéuticas a realizar dentro de la primera hora de la ingesta de organofosforados, posterior a la resucitación inicial es la administración de Carbón Activado a 1g/kg con una dosis máxima de 50g; posterior a la hora inicial no se han demostrado beneficios para su uso [2].

El uso de Bicarbonato de Sodio a dosis de 5 mEq/kg en lapsos de 60 minutos con una infusión continua de 5-6 mEq/kg/día ayuda a la alcalinización del pH, sin embargo, se requieren de mayores estudios para confirmar estos hallazgos [3].

El sulfato de Magnesio también se ha considerado una opción terapéutica viable por su capacidad para bloquear los canales de calcio y así disminuir la liberación de acetilcolina a dosis de 4 g al primer día de hospitalización [3].

Actualmente se están estudiando otras alternativas terapéuticas para el tratamiento de estas intoxicaciones como el desarrollo de las K-Oximas, entre ellas el paraoxon, malaixon y el diisopropilfluorofosfato que tienen una mayor capacidad de reactivación de las acetilcolinesterasas. La hemoperfusión se ha propuesto también como una terapia eficiente para la remoción de plasma con proteínas unidas a

pesticidas al ser estas moléculas liposolubles en donde se demostró que una hemoperfusión repetida de este procedimiento es efectiva para el tratamiento de esta intoxicación [3].

Se han realizado diversos estudios sobre el uso profiláctico de antibióticos sistémicos en el manejo agudo de la intoxicación por organofosforados, sin embargo, los resultados de dichos estudios no han demostrado ninguna ventaja sobre los grupos a los que se les aplica antibioticoterapia sistémica contra los grupos que no reciben dicho tratamiento, por lo que esta medida no se incluye todavía en las guías de manejo [21].

### Pronóstico

El pronóstico de estos pacientes con intoxicación por organofosforados depende de la severidad de la intoxicación, las comorbilidades, el tiempo que requirió para recibir atención médica, el soporte vital y el uso de los antidotos, por lo que la administración temprana y agresiva de medidas de soporte y antagonistas muscarínicos y nicotínicos junto con una adecuada observación son esenciales para un buen resultado.

### Conclusión

La intoxicación por organofosforados ocurre por exposición ocupacional en el campo de la agricultura y por ingesta voluntaria. Las manifestaciones clínicas se deben a los efectos colinérgicos producto de la activación de los receptores nicotínicos y muscarínicos ocasionando los síntomas característicos del síndrome que pueden ocurrir en horas, días e incluso semanas posteriores a la intoxicación. El diagnóstico se realiza mediante la historia clínica y las manifestaciones clínicas, además se puede apoyar el diagnóstico con la medición de metabolitos en sangre. El tratamiento se debe iniciar lo antes posible, con el tratamiento de soporte y el uso de antidotos como la atropina, pralidoxima y diazepam, monitorizando de manera continua la función respiratoria ya que se puede requerir de ventilación asistida. El pronóstico es variable y depende de muchos

factores, por lo que se debe individualizar cada caso en particular.

### Bibliografía

1. Jayaraj R, Megha P, Sreedev P. Review Article. Organochlorine pesticides, their toxic effects on living organisms and their fate in the environment. *Interdiscip Toxicol.* 2016;9(3-4):90-100.
2. Bird, S. Organophosphate and carbamate poisoning. Uptodate. [Internet]. [Consultado 1 diciembre 2018]. 2018;17-9. Disponible en: <https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/organophosphate-and-carbamate-poisoning/print?search=intoxicaci%C3%B3n%20por%25%E2%80%A6>.
3. Chowdhary S, Bhattacharyya R, Banerjee D. Acute organophosphorus poisoning. *Clin Chim Acta* [Internet]. [Consultado 1 diciembre 2018] 2014;431:66-76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.01.024>
4. Slavica V, Dubravko B, Milan J. Acute organophosphate poisoning: 17 years of experience of the National Poison Control Center in Serbia. *Toxicology.* 2018;409(March):73-9.
5. King AM, Aaron CK. Organophosphate and Carbamate Poisoning. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. [Consultado 1 diciembre 2018] 2015;33(1):133-51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2014.09.010>
6. Narang U, Narang P, Gupta O. Organophosphorus Poisoning: A Social Calamity. *J Mahatma Gandhi Inst Med Sci* [Internet]. [Consultado 1 diciembre 2018] 2015;20(1). Disponible en: [www.jmgims.co.in](http://www.jmgims.co.in)
7. Arroyo H, Fernández C. Tóxicos ambientales y su efecto sobre el neurodesarrollo. *Med (Buenos Aires).* 2013;73(1):93-102.
8. Marrero, S., González, S., Guevara, H. y Eblen A. Venezuela\_2017. Comunidad y salud [Internet]. [Consultado 15 febrero 2019] 2017;17(1):30-41. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/cs/v15n1/art05.pdf>

9. Iyer R, Iken B, Leon A. Developments in alternative treatments for organophosphate poisoning. *Toxicol Lett* [Internet]. [Consultado 1 diciembre 2018] 2015;233(2):200–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.01.007>
10. Vale A, Lotti M. Organophosphorus and carbamate insecticide poisoning [Internet]. [Consultado 1 diciembre 2018] 1st ed. Vol. 131, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2015. 149-168 p. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-62627-1.00010-X>
11. Sánchez-Santed F, Colomina MT, Herrero Hernández E. Organophosphate pesticide exposure and neurodegeneration. *Cortex*. 2016;74:417–26.
12. Virú Loza M. Manejo actual de las intoxicaciones agudas por inhibidores de la colinesterasa: conceptos erróneos y necesidad de guías peruanas actualizadas Current treatment of cholinesterase inhibitors poisoning: misconceptions and need for updated Peruvian guidelin. *An Fac med*. 2015;4:431–7.
13. Jokanović M. Neurotoxic effects of organophosphorus pesticides and possible association with neurodegenerative diseases in man: A review. *Toxicology*. 2018;410(March):125–31.
14. Liu HX, Liu CF, Yang WH. Clinical study of continuous micropump infusion of atropine and pralidoxime chloride for treatment of severe acute organophosphorus insecticide poisoning. *J Chinese Med Assoc* [Internet]. [Consultado 15 febrero 2019] 2015;78(12):709–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcma.2015.08.006>
15. Pedrozo ME, Ocampos S, Galeano R, Ojeda A, Cabello A, De Assis D. Casos de intoxicación aguda por plaguicidas en la colonia Puerto Pirapó, Itapúa, Paraguay, febrero de 2014. *Biomédica* [Internet]. [Consultado 16 febrero 2019] 2017;37(2):158–63. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84350981005>
16. Naughton SX, Terry A V. Neurotoxicity in acute and repeated organophosphate exposure. *Toxicology* [Internet]. [Consultado 16 febrero 2019] 2018;408(April):101–12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.08.011>
17. Cortés Iza SC, Rodríguez AI, Prieto Suárez E. Assessment of hematological parameters in workers exposed to organophosphorus pesticides, carbamates and pyrethroids in Cundinamarca 2016-2017. *Rev Salud Pública* [Internet]. [Consultado 15 febrero 2019] 2017;19(4):2–6. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revsaludpublica/article/viewFile/68092/65611%0Ahttps://revistas.unal.edu.co/index.php/revsaludpublica/articulo/view/68092>
18. Deng J, Lu D, Zhang X, Shi G, Zhou T. Highly sensitive GQDs-MnO<sub>2</sub> based assay with turn-on fluorescence for monitoring cerebrospinal acetylcholinesterase fluctuation: A biomarker for organophosphorus pesticides poisoning and management. *Environ Pollut* [Internet]. [Consultado 16 febrero 2019] 2017;224:436–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2017.02.024>
19. Eddleston M, Chowdhury FR. Pharmacological treatment of organophosphorus insecticide poisoning: The old and the (possible) new. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(3):462–70.
20. Peter J, Sudarsan T, Moran J. Clinical features of organophosphate poisoning: A review of different classification systems and approaches. *Indian J Crit Care Med*. 2014;18(11):805.
21. Rahim AA, Vandana KE, Varma M, Prabhu N, Nilima, Priyendu A, et al. Antibiotic prophylaxis in organophosphorus poisoning: A study of health and economic outcomes. *Saudi Pharm J* [Internet]. [Consultado 15 febrero 2019] 2016;25(3):332–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2016.07.006>



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.

