

Insecticidas organofosforados

Los organofosforados (OP) son una clase de insecticidas, varios de los cuales son altamente tóxicos. Hasta el siglo XXI, se encontraban entre los insecticidas disponibles más utilizados. Actualmente, 36 de ellos están registrados para su uso en Estados Unidos, y todos pueden causar toxicidad aguda y subaguda. Los organofosforados se utilizan en la agricultura, los hogares, los jardines y las consultas veterinarias; sin embargo, en la última década, se suspendió el uso de varios OP notables, incluido el **paratión**, que ya no está registrado para ningún uso, y el **clorpirifos**, que ya no está registrado para uso doméstico. Todos comparten un mecanismo común de inhibición de la colinesterasa y pueden causar síntomas similares, aunque existen algunas diferencias dentro de la clase. Dado que comparten este mecanismo, la exposición al mismo organofosforado por múltiples vías o a múltiples organofosforados por múltiples vías puede provocar una toxicidad aditiva grave. Es importante comprender, sin embargo, que existe una amplia gama de toxicidad en estos agentes y una amplia variación en la absorción dérmica, lo que hace que la identificación específica del agente y el tratamiento individualizado sean muy importantes.

Toxicología

Los **organofosforados** envenenan los insectos y otros animales, incluidos pájaros, anfibios y mamíferos, principalmente mediante la fosforilación de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) en las terminaciones nerviosas. El resultado es una pérdida de la AChE disponible, de modo que el órgano efector queda sobreestimulado por el exceso de acetilcolina (ACh, la sustancia transmisora de impulsos) en la terminación nerviosa. La enzima es fundamental para el control normal de la transmisión de impulsos nerviosos desde las fibras nerviosas hasta las células del músculo liso y esquelético, las células secretoras, y los ganglios autónomos, y dentro del sistema nervioso central (SNC). Una vez que una proporción crítica de la masa de enzimas tisulares se inactiva mediante fosforilación, se manifiestan los síntomas y signos de intoxicación colinérgica.

En dosis suficientes, la pérdida de la función enzimática permite la acumulación de ACh periféricamente en las uniones neuroefectoras colinérgicas (efectos muscarínicos), uniones nervio-músculo esqueléticas y ganglios autónomos (efectos nicotínicos), así como a nivel central. En las uniones nerviosas colinérgicas con el músculo liso y con las células secretoras, la concentración elevada de ACh provoca contracción y secreción muscular, respectivamente. En las uniones del músculo esquelético, el exceso de ACh puede ser excitatorio (causar espasmos musculares), pero también puede debilitar o paralizar la célula al despolarizar la placa terminal. El deterioro del diafragma y de los músculos esqueléticos torácicos puede causar parálisis respiratoria. En el SNC, las concentraciones elevadas de ACh provocan alteraciones sensoriales y del comportamiento, falta de coordinación, depresión de la función motora, y depresión respiratoria. El aumento de las secreciones pulmonares junto con la insuficiencia respiratoria son las causas habituales de muerte por intoxicación por organofosforados. La recuperación depende en última instancia de la generación de nuevas enzimas en los tejidos críticos.

Los organofosforados se absorben eficazmente por inhalación y por ingestión. La penetración dérmica y la posterior absorción sistémica varían en función de los agentes específicos. Existe una variación considerable en la absorción relativa por estas diversas vías. Por ejemplo, la LD₅₀ oral del **paratión** en ratas se encuentra entre 3-8 mg/kg, lo cual es bastante tóxico^{1, 2} y esencialmente equivalente a la absorción dérmica con una LD₅₀ de 8 mg/kg.² Por otro lado, la toxicidad de la **fosadona** es mucho más baja por vía dérmica que por vía oral, con una LD₅₀ en ratas de 1500 mg/kg y de 120 mg/kg, respectivamente.² En general, es más probable que los agentes altamente tóxicos tengan una toxicidad dérmica más elevada que los agentes moderadamente tóxicos.

ASPECTOS DESTACADOS

Actúa mediante la fosforilación de la enzima acetilcolinesterasa en las terminaciones nerviosas.

Se absorbe eficazmente por inhalación y por ingestión.

La penetración/absorción dérmica varía.

Efectos muscarínicos, nicotínicos y sobre el SNC

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Dolor de cabeza, hipersecreción, espasmos musculares, náuseas, diarrea, vómitos

Taquicardia/bradicardia, broncoespasmo/broncorrea

Depresión respiratoria, convulsiones (especialmente pediátricas), pérdida del conocimiento

La miosis es a menudo un signo de diagnóstico útil.

Concentraciones disminuidas de AChE en los glóbulos rojos o de butirilcolinesterasa

TRATAMIENTO

Asegúrese de que las vías respiratorias estén despejadas.

Administre sulfato de atropina o glicopirrolato.

Puede que se indique pralidoxima.

Descontamine en simultáneo.

CONTRAINDICADO

Morfina, succinilcolina, teofilina, fenotiazinas, reserpina

PRODUCTOS COMERCIALES

*Altamente tóxicos*¹

azinfós-metilo (Guthion, Gusathion)
bomil² (Swat)
carbofenotión (Trithion)
clorfenvinfós (Apaclor, Birlane)
clormefós² (Dotan)
clortiofós² (Celathion)
cumafós (Co-Ral, Asuntol)
cianofenofós² (Surecide)
demeton³ (Syntox)
dialifor (Torak)
dicrotofós (Bidrin)
dimefox² (Hanane, Pestox XIV)
dioxatió (Delnav)
disulfotón³ (Disyston)
endotió²
EPN
etil paratió (E605, Parathion, tiosfos)
famfur² (Famfos, Bo-Ana, Bash)
fenamifós (Nemacur)
fenofosfón² (tricloronato, Agritox)

Continúa en la página siguiente.

¹ Los compuestos se presentan relativamente en orden de toxicidad descendente. Los organofosforados "altamente tóxicos" tienen valores de LD₅₀ oral (rata) inferiores a 50 mg/kg; los agentes "moderadamente tóxicos" tienen valores de LD₅₀ superiores a 50 mg/kg e inferiores a 500 mg/kg.

² Productos que ya no están registrados en Estados Unidos.

³ Estos organofosforados son sistémicos: son absorbidos por la planta y translocados al follaje y, a veces, al fruto.

Hasta cierto punto, la aparición de intoxicación depende de la velocidad a la que se absorbe el pesticida. La degradación se produce principalmente por hidrólisis en el hígado, y las tasas de hidrólisis varían ampliamente de un compuesto a otro. En aquellos organofosforados cuya descomposición es relativamente lenta, puede ocurrir un almacenamiento temporal significativo en la grasa corporal. Algunos organofosforados, como el **diazinón**, el **fentión** y el **metilparatió**, tienen una significativa solubilidad en lípidos, lo que permite el almacenamiento en la grasa con toxicidad retardada debido a su liberación tardía.^{3, 4} La toxicidad retardada también puede ocurrir de manera atípica con otros organofosforados, específicamente el **diclorofentión** y **demeton-metilo**.⁵ Muchos organofosforados se convierten fácilmente de tiones (P = S) a oxones (P = O). La conversión se produce en el medioambiente bajo la influencia del oxígeno y la luz, y en el cuerpo, principalmente por la acción de enzimas microsomales hepáticas. Los oxones son mucho más tóxicos que los tiones, pero los oxones se descomponen más fácilmente que los tiones. En última instancia, tanto los tiones como los oxones se hidrolizan en el enlace éster, lo que produce alquilfosforatos y grupos salientes, los cuales son de toxicidad relativamente baja. Se excretan o se transforman en el cuerpo antes de la excreción.

Después de la exposición inicial de la unión efectora y el organofosforado, el enlace enzima-fosforilo se fortalece por la pérdida de un grupo alquilo del aducto fosforilo. Este proceso se llama "envejecimiento". Entonces, el vínculo es esencialmente permanente. El tiempo de envejecimiento varía según el agente, y puede ocurrir en cuestión de minutos o días. En función del tiempo de envejecimiento del agente, alguna enzima acetilcolinesterasa fosforilada puede desfosforilarse (reactivarse) mediante un compuesto conocido como "oxima". La única oxima actualmente aprobada por la FDA en Estados Unidos es la pralidoxima. Otras oximas incluyen obidoxima y HI-6, que se han utilizado en Europa y en Asia. En función del agente, es posible que la reactivación de pralidoxima ya no sea posible después de un par de días,⁶ aunque, en algunos casos, se ha observado una mejora con la administración de pralidoxima días después de la exposición.⁷ Las oximas se han utilizado para la intoxicación por OP durante más de 50 años.⁸ Sin embargo, persiste la controversia en cuanto a la eficacia de las oximas debido a las pruebas contradictorias y limitadas de su eficacia.^{4, 9, 10}

En raras ocasiones, ciertos organofosforados han causado un tipo diferente de neurotoxicidad que consiste en daño a las fibras aferentes de los nervios periféricos y centrales, y asociados con la inhibición de la "esterasa diana de la neuropatía" (NTE). Ciertos organofosforados son excepcionalmente propensos a almacenarse en el tejido adiposo, lo que prolonga la necesidad de un antídoto durante varios días a medida que el pesticida almacenado se libera nuevamente a la circulación.^{3, 4, 11} Este síndrome retardado se ha denominado "neuropatía retardada inducida por organofosforados" (OPIDN) y se manifiesta principalmente por debilidad o parálisis y parestesia de las extremidades.¹² La OPIDN afecta predominantemente a las piernas y puede persistir durante semanas o años. Solo unos pocos de los muchos organofosforados utilizados como pesticidas han sido implicados como causas de neuropatía retardada en humanos. En las guías de la EPA, se exige que los compuestos organofosforados y carbamatos que son pesticidas candidatos se prueben en especies animales susceptibles para detectar esta propiedad neurotóxica.

Además de los episodios de intoxicación aguda y de la OPIDN, se ha descrito un síndrome intermedio. Este síndrome ocurre después de la resolución de la crisis colinérgica aguda, generalmente entre 24-96 horas después de la exposición. Se caracteriza por paresia respiratoria aguda y debilidad muscular, principalmente en los músculos faciales, del cuello y de las extremidades proximales. Además, suele ir acompañado de parálisis de los nervios craneales y depresión de los reflejos tendinosos. Al igual que la OPIDN, este síndrome carece de síntomas muscarínicos y parece ser el resultado de una disfunción presináptica y postsináptica combinada de la transmisión neuromuscular. Los síntomas no responden bien a la atropina y a las oximas; por lo tanto, el tratamiento es principalmente de apoyo.^{13, 14} Los compuestos más frecuentes implicados en este síndrome son la metilparatió, la fentiona y el **dimetoato**, aunque también se observó un caso con **etil paratió**.^{4, 13}

Otras propiedades específicas de los organofosforados individuales pueden hacerlos más peligrosos de lo que se sugiere en los datos básicos de toxicidad. Ciertos organofosforados son excepcionalmente propensos a almacenarse en el tejido adiposo, lo que prolonga la necesidad de un antídoto durante varios días a medida que el pesticida almacenado se libera nuevamente a la circulación. Mediante estudios clínicos *in vitro* y en animales, se han demostrado efectos de potenciación o aditivos cuando se absorben dos o más organofosforados simultáneamente, lo que crea un efecto acumulativo.^{15, 16} En estudios clínicos en animales, también se han demostrado efectos aditivos cuando los organofosforados se combinan con otros pesticidas, incluidos herbicidas, carbamatos y piretroides.^{17, 18, 19} En los estudios clínicos en animales, se ha demostrado un efecto protector de la toxicidad del fenobarbital, que induce la degradación hepática del pesticida.¹ La degradación de algunos compuestos a fosfato de trimetilo puede causar enfermedad pulmonar restrictiva.²⁰

A finales de las décadas de 1950 y 1960, aparecieron varios informes en los que se sugería que se habían producido efectos a largo plazo después de exposiciones agudas y, a menudo, masivas. Los síntomas que las personas expuestas informan constantemente incluyen depresión, problemas de memoria y de concentración, irritabilidad, dolores de cabeza persistentes, y debilidad motora.^{21, 22, 23} En estos casos raros y anecdóticos, los síntomas han persistido durante meses o años. Estos casos generaron hipótesis, y en consecuencia, se llevaron a cabo estudios epidemiológicos más amplios con un grupo expuesto y con un grupo de control, que también respaldaron la hipótesis de que una proporción de pacientes con intoxicación aguda por cualquier organofosforado pueden experimentar algunas secuelas neuropsiquiátricas a largo plazo. Los hallazgos incluyeron un rendimiento significativamente deficiente en una batería de pruebas neuroconductuales y neuropatía periférica específica de compuestos, en algunos casos. Las funciones específicas incluían problemas de memoria y de concentración, estado de ánimo deprimido, y neuropatía periférica. Estos hallazgos fueron sutiles y, en algunos casos, se detectaron solo en pruebas neuropsicológicas y no durante un examen neurológico.^{24, 25, 26} Para obtener información sobre los efectos crónicos y a largo plazo de los OP, incluidos los efectos subagudos y la exposición a largo plazo sin intoxicación aguda, consulte el **Capítulo 21, Efectos crónicos**.

Signos y síntomas de intoxicación

Los síntomas de intoxicación aguda por organofosforados se presentan durante la exposición o después de esta, en cuestión de minutos u horas, según el método de exposición. La exposición por inhalación causa la aparición más rápida de síntomas tóxicos, seguida de la vía oral y finalmente de la vía dérmica. Todos los signos y síntomas son de naturaleza colinérgica y afectan a los receptores muscarínicos, nicotínicos y del sistema nervioso central.⁶ Los síntomas críticos en el tratamiento inicial son los síntomas respiratorios. A menudo, se observan fasciculaciones musculares suficientes y debilidad que requieren asistencia respiratoria, ya que puede producirse un paro respiratorio repentino. Puede producirse broncoespasmo y broncorrea, que producen opresión en el pecho, sibilancias, tos productiva y edema pulmonar. Esto puede impedir la correcta oxigenación del paciente. Una intoxicación potencialmente mortal se manifiesta por pérdida del conocimiento, incontinencia, convulsiones y depresión respiratoria. La principal causa de muerte es la insuficiencia respiratoria.

Generalmente, hay un componente cardiovascular secundario a los síntomas respiratorios. El signo cardiovascular clásico es la bradicardia, que puede avanzar hasta un paro sinusal. Sin embargo, puede presentarse taquicardia e hipertensión debido a la estimulación nicotínica (ganglios simpáticos).²⁷ Se ha informado miocardiopatía tóxica después de una intoxicación grave por sarín, un compuesto organofosforado perjudicial estructuralmente similar a los insecticidas.²⁸

Algunos de los primeros síntomas informados con más frecuencia incluyen dolor de cabeza, náuseas, mareos e hipersecreción, el último de los cuales se manifiesta por sudoración, salivación, lagrimeo y rinorrea. Espasmos musculares, debilidad, temblores, falta de coordinación, vómitos, calambres abdominales y diarrea indican un empeoramiento de la intoxicación.

Productos comerciales altamente tóxicos

continuación

fenulfotión (Dasanit)
fonofos (Dyfonate, N-2790)
fostietan (Nem-A-Tak)
isofenfos (Amaze, Oftanol)
mefosfolano^{2, 3} (Cytrolane)
metamidofos (Monitor)
metidatión (Supracide, Ultracide)
metil paratión (E601, Penncap-M)
mevinfós (Phosdrin, Duraphos)
mipafox² (Isopestox, Pestox XV)
monocrotofos (Azodrin)
forato (Thimet, Rampart, AASTAR)
fosfolano^{2, 3} (Cylane, Cylan)
fosfamidón (Dimecron)
protoato^{2, 3} (Fac)
schradan² (OMPA)
sulfotep (ThioTEPP, Bladafum, Dithione)
terbufos (Counter, Contraven)
pirofosfato de tetraetilo² (TEPP)

Moderadamente tóxicos¹

acefato (Orthene)
bensulida (Betasan, Prefar)
bromofós-etilo² (Nexagan)
bromofós² (Nexion)
clorfoxim² (Baythion-C)
clorpirifos (Dursban, Lorsban, Brodan)

Continúa en la página siguiente.

CAPÍTULO 5

Organofosforados

Productos comerciales moderadamente tóxicos

continuación

crotoxi-fós (Ciodrin, Cypona)
crufomato² (Ruelene)
cianofos² (Cyanox)
cizioato² (Proban, Cyflee)
DEF (De-Green, E-Z-Off D)
demetón-S-metilo³ (Duratox, Metasystox-R)
diazinón (Spectracide)
diclofenfión (VC-13 Nemacide)
diclorvos (DDVP, Vapona)
edifenfós²
EPBP² (S-Seven)
etiión (Ethanox)
etoprop (Mocap)
etrimfos² (Ekamet)
fenitrotión (Accothion, Agrothion, Sumithion)
fentiión (mercaptofos, Entex, Baytex, Tiguvon)
formotiión² (Anthio)
heptenofos² (Hostaquick)
IBP (Kitazin)
iodofenfós² (Nuvanol-N)
isoxatiión² (E-48, Karphos)
leptofós² (Phosvel)

Continúa en la página siguiente.

¹ Los compuestos se presentan relativamente en orden de toxicidad descendente. Los organofosforados "altamente tóxicos" tienen valores de LD₅₀ oral (rata) inferiores a 50 mg/kg; los agentes "moderadamente tóxicos" tienen valores de LD₅₀ superiores a 50 mg/kg e inferiores a 500 mg/kg.

² Productos que ya no están registrados en Estados Unidos.

³ Estos organofosforados son sistémicos: son absorbidos por la planta y translocados al follaje y, a veces, al fruto.

La miosis suele ser un signo de diagnóstico útil, y el paciente puede informar visión borrosa u oscura. La ansiedad y la inquietud son prominentes. Hay algunos informes de movimientos coreiformes.^{29, 30} Se han informado síntomas psiquiátricos que incluyen depresión, pérdida de memoria y confusión. La psicosis tóxica, que se manifiesta como confusión o comportamiento extraño, se ha diagnosticado erróneamente como intoxicación por alcohol.

Los niños suelen presentar un cuadro clínico ligeramente diferente del de los adultos. Se han publicado 4 series en las que se describen niños con intoxicación por insecticidas inhibidores de la colinesterasa. Algunos de los signos colinérgicos más típicos, como bradicardia, fasciculaciones musculares, lagrimeo y sudoración, fueron menos frecuentes. Las convulsiones (intervalo del 8-39 %) y los cambios en el estado mental, incluidos letargo y coma (intervalo del 55-100 %), fueron frecuentes en niños.^{31, 32, 33, 34} En comparación, solo alrededor del 2-3 % de los adultos presentan convulsiones.^{35, 36} Otros signos frecuentes en niños incluyen debilidad muscular flácida, miosis y salivación excesiva. En uno de los estudios clínicos, el 80 % de todos los casos fueron transferidos con un diagnóstico preliminar erróneo.³³ En otro estudio clínico, el 88 % de los padres inicialmente negaron tener antecedentes de exposición a organofosforados.³² Consulte la sección anterior para obtener información sobre las características del síndrome intermedio y de la OPIDN.

Confirmación de la intoxicación

PRECAUCIÓN: Si hay fuertes indicios clínicos de intoxicación aguda por organofosforados, trate al paciente inmediatamente. No espere la confirmación del laboratorio, que puede tardar días. La atención médica inicial debe basarse en el cuadro clínico.

Mediante las muestras de sangre, se pueden medir las concentraciones plasmáticas de butirilcolinesterasa (pseudocolinesterasa) y de AChE en los glóbulos rojos.³⁷ La disminución de las actividades plasmáticas de la enzima acetilcolinesterasa en los glóbulos rojos o pseudocolinesterasa son indicadores bioquímicos generalmente disponibles de una absorción excesiva de organofosforados. En raras ocasiones, se han informado casos de toxicidad sintomática de organofosforados en los que las concentraciones iniciales de colinesterasa de los glóbulos rojos no eran bajas. En las pruebas posteriores, finalmente se demostraron concentraciones disminuidas de colinesterasa. Ciertos organofosforados pueden inhibir selectivamente la pseudocolinesterasa plasmática o la acetilcolinesterasa de los glóbulos rojos.³⁸ Se debe absorber una cantidad mínima de organofosforados para disminuir las actividades de la colinesterasa sanguínea, pero las actividades enzimáticas, especialmente la pseudocolinesterasa plasmática, pueden reducirse en dosis considerablemente más bajas que las necesarias para causar intoxicación sintomática. Una disminución del 20-30 % de la AChE puede indicar una intoxicación significativa por OP que, incluso sin síntomas, necesita tratamiento con antídotos. En casos graves, la enzima suele estar disminuida entre el 80-90 % de las concentraciones normales. El último grupo suele requerir dosis significativamente elevadas de atropina.^{4, 37} La disminución enzimática suele ser evidente a los pocos minutos u horas de una absorción significativa de organofosforados. La disminución de la enzima plasmática generalmente persiste desde varios días hasta algunas semanas; es posible que la actividad enzimática de los glóbulos rojos no alcance su mínimo durante varios días y, por lo general, permanece disminuida durante más tiempo, a veces de 1-3 meses, hasta que una nueva enzima reemplaza a la inactivada por el organofosforado. Los límites inferiores de las concentraciones de colinesterasa varían en función del laboratorio y de los métodos, por lo que los médicos deben interpretar las concentraciones basándose en los intervalos de referencia dados. Los pacientes con signos clínicos de toxicidad, acompañados de concentraciones disminuidas de AChE entre el 20-50 %, deben tratarse como se describe en la sección de tratamiento.

En determinadas condiciones, las actividades de la colinesterasa plasmática y de los glóbulos rojos están disminuidas en ausencia de inhibición química. Aproximadamente el 3 % de las personas tienen concentraciones plasmáticas bajas de pseudocolinesterasa determinadas genéticamente. Estas personas son particularmente vulnerables a la acción del fármaco paralizante muscular succinilcolina, que a menudo

se administra a pacientes quirúrgicos, pero no a los organofosforados. Los pacientes con hepatitis, cirrosis, desnutrición, alcoholismo crónico y dermatomiositis presentan una actividad de colinesterasa plasmática baja. Una serie de sustancias tóxicas, en particular la cocaína, el disulfuro de carbono, las sales de benzalconio, los compuestos orgánicos de mercurio, las ciguatoxinas y las solaninas, pueden reducir la actividad de la pseudocolinesterasa plasmática. El embarazo precoz, los anticonceptivos orales y la metoclopramida también pueden provocar cierta disminución. La acetilcolinesterasa de los glóbulos rojos tiene menos probabilidades que la enzima plasmática de verse afectada por otros factores además de los organofosforados. Sin embargo, se reduce en ciertas afecciones raras que dañan la membrana de los glóbulos rojos, como la anemia hemolítica.

Los alquilfosfatos y fenoles en los que se hidrolizan los organofosforados en el cuerpo a menudo pueden detectarse en la orina durante la absorción del pesticida y hasta aproximadamente 48 horas después. Estos análisis a veces son útiles para identificar y cuantificar el pesticida real al que han estado expuestos los trabajadores. Los análisis de alquilfosfato y fenol en orina pueden demostrar la absorción de organofosforados en dosis más bajas que las necesarias para disminuir la actividad de la colinesterasa y en dosis mucho más bajas que las necesarias para producir síntomas y signos. Su presencia puede deberse simplemente a la presencia de organofosforados en la cadena alimentaria. Estos metabolitos se encuentran entre los numerosos metabolitos químicos medidos en una muestra de Estados Unidos a través de la Encuesta Nacional de Educación sobre Salud y Nutrición (NHANES) y se pueden encontrar en el Informe Nacional sobre la Exposición Humana a Productos Químicos Ambientales de los CDC.³⁹

Por lo general, la detección de organofosforados intactos en la sangre no es posible excepto durante la absorción de una cantidad significativa o poco después. En general, los organofosforados no permanecen sin hidrolizar en la sangre más de unos pocos minutos u horas, a menos que la cantidad absorbida sea grande o que las enzimas hepáticas hidrolizantes estén inhibidas. Se debe obtener sangre para la prueba de colinesterasa como se describe anteriormente, pero no es factible ni práctico intentar realizar pruebas para detectar compuestos específicos. Puede resultar útil obtener una muestra de orina del paciente intoxicado y enviarla para la detección de metabolitos como se analizó en el párrafo anterior. En el caso de un paciente con una intoxicación desconocida, puede ser útil una muestra de orina congelada para realizar pruebas posteriores.

Tratamiento de la toxicosis por organofosforados

PRECAUCIÓN: *Las personas que atiendan a la víctima deben evitar el contacto directo con ropa muy contaminada y con el vómito. Todos los cuidadores deben contar con el equipo de protección adecuado cuando entren en contacto con un paciente intoxicado por organofosforados. Use guantes de caucho mientras lava el pesticida de la piel y el cabello.*

1. Asegúrese de que las vías respiratorias estén despejadas. Intube al paciente y aspire las secreciones con un dispositivo de succión de gran diámetro si es necesario. Administre oxígeno mediante ventilación pulmonar mecánica si la respiración ha disminuido y mantenga al paciente con una FiO₂ alta. En caso de intoxicaciones graves, los pacientes deben ser tratados en una unidad de cuidados intensivos.
2. Administre sulfato de atropina por vía intravenosa o, si no es posible la inyección intravenosa, por vía intramuscular. Recuerde que la atropina se puede administrar a través de un tubo endotraqueal si el acceso intravenoso inicial es difícil de obtener. En función de la gravedad de la intoxicación, pueden ser necesarias dosis de atropina que van desde muy bajas hasta 300 mg por día o más,⁴⁰ o incluso una perfusión continua.^{41, 42} (Consulte las dosis en la página siguiente).

Productos comerciales moderadamente tóxicos

continuación

malatión (Cythion)
merfós (Folex, Easy Off-D)
metiltritión², dimetoato (Cygon, DeFend)
naled (Dibrom)
oxidemetón-metilo³ (Metasystox-R)
oxideprofos^{2, 3} (Metasystox-S)
fencaptón² (G 28029)
fentoato² (dimefentoato, fentoato)
fosalona (Zolone)
fosmet (Imidan, Prolate)
foxim² (Baythion)
pirimifos-etilo² (Primidic)
pirimifos-metilo (Actellic)
profenofós (Curacron)
propetanfós (Safrotin)
propiltiropirofosfato² (Aspon)
pirazofós² (Afugan, Curamil)
piridafentión² (Ofunack)
quinalfós² (Bayrusil)
ronnel (Fenchlorphos, Korlan)
sulprofós² (Bolstar, Helothion)
temefós (Abate, Abathion).
tetraclorvinfós (Gardona, Apex, Stirofos)
tiometón² (Ekatín)
triazofós² (Hostathion)
triclorfón (Dylox, Dipterex, Proxol, Neguvon)

El objetivo del tratamiento con antídoto con atropina es antagonizar los efectos de las concentraciones excesivas de acetilcolina en órganos específicos que tienen receptores muscarínicos. La atropina no reactiva la enzima colinesterasa ni acelera la eliminación de organofosforados. Puede ocurrir un recrudecimiento de la intoxicación si las concentraciones tisulares de organofosforados permanecen elevadas cuando el efecto de la atropina desaparece, por lo que serán necesarias múltiples dosis. La atropina es eficaz contra las manifestaciones muscarínicas, pero es ineficaz contra las acciones nicotínicas, específicamente debilidad y espasmos musculares, y depresión respiratoria. A pesar de estas limitaciones, la atropina suele ser un agente que salva vidas en las intoxicaciones por organofosforados. Una respuesta favorable a una dosis de prueba de atropina puede ayudar a diferenciar la intoxicación por agentes anticolinesterásicos de otras afecciones.

Dosis de prueba de atropina

- **Adultos: 1 mg**
- **Niños menores de 12 años: 0,01 mg/kg**

Sin embargo, tenga en cuenta que la falta de respuesta sin pruebas de atropinización (refractariedad a la atropina) también puede indicar una intoxicación más grave. Se ha informado que el uso complementario de atropina nebulizada mejora la dificultad respiratoria, disminuye las secreciones bronquiales y aumenta la oxigenación.⁴³

Dosis de atropina

En **intoxicaciones moderadamente graves** (hipersecreción y otras manifestaciones en órganos específicos sin depresión del sistema nervioso central), se han utilizado los siguientes esquemas posológicos.

- **Adultos y niños mayores de 12 años: Dosis inicial de 1-3 mg por vía intravenosa. Repita a los 3-5 minutos si no hay cambios en los síntomas clínicos. La dosis puede duplicarse con cada administración hasta que el paciente esté atropinizado. Una vez que se ha logrado una atropinización adecuada, se puede mantener al paciente con una perfusión continua de atropina a aproximadamente el 10-20 % de la dosis de carga y ajustarla en función del efecto.**^{4, 44, 45, 46}
- **Niños menores de 12 años: Hay menos acuerdo con respecto a las dosis pediátricas. Estudios clínicos recientes recomiendan comenzar con 0,02 mg/kg de peso corporal y duplicar la dosis cada 5 minutos hasta lograr la atropinización.**^{4, 44} Los pacientes atendidos en una UCI pediátrica recibieron 0,05 mg/kg cada 15 minutos.³¹ Dado que la aparición en los niños a veces es diferente que en los adultos, y hay más hallazgos en el SNC, se debe proceder con una atropinización agresiva cuando hay signos muscarínicos como bradicardia, salivación, diarrea y miosis que se puede observar que cambian con una dosis de atropina adecuada.³¹

Los ruidos respiratorios claros y la ausencia de secreciones pulmonares son el criterio de valoración principal. Pueden aparecer otros signos de atropinización, como enrojecimiento, sequedad bucal, pupilas dilatadas y taquicardia (pulso de 140 por minuto). Al comienzo del tratamiento, controle la mejora de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca (por encima de 80 latidos/minuto), el tamaño normal de las pupilas, y el secado de la piel y de las axilas.^{4,45}

ADVERTENCIA: *En casos de ingestión de concentrados líquidos de pesticidas organofosforados, la aspiración de hidrocarburos puede complicar estas intoxicaciones. El edema pulmonar y la mala oxigenación en estos casos no responden a la atropina y deben tratarse como un caso de síndrome de dificultad respiratoria aguda.*

Mantenga la atropinización mediante dosis repetidas según la recurrencia de los síntomas durante 2-12 horas o más en función de la gravedad de la intoxicación. Los crepitantes en las bases de los pulmones suelen indicar una atropinización inadecuada. La mejora pulmonar puede no ser paralela a otros signos de atropinización. La continuación o reaparición de los signos colinérgicos indica la necesidad de más atropina.

Mantenga la atropinización con dosis repetidas en función de lo que indique el estado clínico. Cuando los síntomas se mantienen estables hasta 6 horas, se puede reducir la dosis.

Las personas con una intoxicación grave pueden presentar una notable tolerancia a la atropina; es posible que se necesiten 2 o más veces las dosis sugeridas anteriormente. Se puede aumentar la dosis de atropina y disminuir el intervalo de la administración de la dosis según sea necesario para controlar los síntomas. Puede ser necesaria una perfusión intravenosa continua de atropina cuando las necesidades de atropina son masivas. El criterio de valoración deseado es la reversión de los síntomas muscarínicos, principalmente el secado de las secreciones, y los signos de mejora en el estado pulmonar y en la oxigenación, sin un límite de dosis arbitrario. Siempre que sea posible, se deben utilizar medicamentos con atropina sin conservantes.

NOTA: *Las personas no intoxicadas o con una ligera intoxicación por organofosforados pueden presentar signos de toxicidad por atropina debido a grandes dosis. La fiebre, las fibrilaciones musculares y el delirio son los principales signos de toxicidad por atropina. Si aparecen mientras el paciente está completamente atropinado, se debe suspender la administración de atropina, al menos temporalmente, mientras se reevalúa la gravedad de la intoxicación.*

3. Considere la posibilidad de administrar glicopirrolato. Se ha estudiado el glicopirrolato como una alternativa a la atropina, y se ha descubierto que causa desenlaces clínicos semejantes con la perfusión continua. Se agregaron ampollas de 7,5 mg de glicopirrolato a 200 ml de solución salina, y esta perfusión se ajustó en función de los efectos deseados de las membranas mucosas secas, una frecuencia cardíaca superior a 60 latidos/minuto y la ausencia de fasciculaciones musculares. Durante este estudio clínico, se aplicó una inyección intravenosa rápida de atropina cuando la frecuencia cardíaca era inferior a los 60 latidos/minuto. La otra ventaja aparente de este régimen fue una disminución del número de infecciones respiratorias. Esta puede ser una alternativa cuando existe preocupación por una infección respiratoria debido a secreciones excesivas y difíciles de controlar, y en presencia de un nivel de conciencia alterado donde la distinción entre la toxicidad por atropina o la recaída de intoxicación por organofosforados no es clara.⁴⁷
4. Extraiga una muestra de sangre (heparinizada) para el análisis de colinesterasa antes de la administración de pralidoxima, que tiende a revertir la disminución de la colinesterasa.
5. Considere administrar pralidoxima (Protopam, 2-PAM), un reactivador de la colinesterasa, en casos de intoxicación por OP de moderada a grave en los que la depresión respiratoria, la debilidad muscular o los espasmos sean graves. La pralidoxima actúa reactivando la colinesterasa y también ralentizando el proceso

de “envejecimiento”, en el que se produce una pérdida de un grupo alquilo. La AChE ya no se puede reactivar. Es importante administrarla al comienzo de la intoxicación, preferentemente dentro de las 48 horas; sin embargo, esto varía según el OP que se ingiere. Algunos OP envejecen mucho más rápido que otros (p. ej., el paratión envejece en 20 minutos, mientras que los dietil-OP tienden a requerir >48 horas). La pralidoxima administrada después del proceso de envejecimiento será ineficaz. El retraso en el tratamiento parece ser un factor en estudios clínicos previos con oximas e intoxicación por OP que no mostraron un efecto beneficioso.^{48, 49}

Como se señaló anteriormente, existen datos limitados que respaldan la eficacia de las oximas en la intoxicación por OP, particularmente de ensayos clínicos controlados aleatorizados (RCT), aunque se han utilizado durante más de 50 años.^{37, 50, 51} Mediante un RCT reciente, se demostró que la pralidoxima reactivaba sustancial y moderadamente la actividad de la AChE de los glóbulos rojos en pacientes intoxicados por compuestos dietílicos y dimetílicos, respectivamente, cuando se administraba mediante perfusión continua de 500 mg/hora. Aunque la letalidad fue mayor en el grupo que recibió pralidoxima, la diferencia no fue estadísticamente significativa.⁹

En otro RCT bien diseñado, se compararon 2 regímenes posológicos diferentes después de que todos los pacientes recibieron por primera vez una dosis de carga de 2 g de pralidoxima. Los autores descubrieron que una perfusión continua de 1 g de pralidoxima por hora era superior a lo que anteriormente se consideraba una dosis mediante inyección intravenosa rápida estándar de 1 g de pralidoxima cada 4 horas. La mortalidad y la morbilidad, medidas en función de los requerimientos de atropina, la necesidad de intubación y la duración del uso de un respirador, se redujeron en el grupo que recibió una perfusión continua. En este estudio clínico, ambos grupos parecen haber recibido cuidados intensivos adecuados semejantes en gran medida a la atención brindada en un hospital de Estados Unidos.¹⁰ Si bien se necesitan más estudios clínicos, particularmente en cuanto a la dosis óptima y el tiempo de administración con respecto al tipo de OP ingerido, la pralidoxima continúa recomendándose en Estados Unidos para la intoxicación por OP de moderada a grave. Desafortunadamente, todos los estudios clínicos se han realizado en adultos, por lo que no hay datos adecuados ni actualizados sobre la dosis adecuada para niños.

NOTA: *La pralidoxima tiene un valor limitado y puede ser peligrosa en intoxicaciones por compuestos de carbamato inhibidores de la colinesterasa (consulte el Capítulo 6).*

Dosis de pralidoxima

Dosis de carga

- **Adultos y niños mayores de 12 años: 2,0 g mediante perfusión intravenosa durante un período de 30 minutos.¹⁰**
- **Niños menores de 12 años: 20-50 mg/kg de peso corporal administrados por vía intravenosa (en función de la gravedad de la intoxicación), mezclados en 100 ml de solución salina normal y administrados durante 30 minutos.**

Dosis posterior

- **1 g por hora mediante perfusión continua durante un período de 48 horas. Las dosis posteriores, de ser necesarias, se deben administrar cada 4 horas mediante perfusión durante 1 hora. Alternativamente, la dosis de pralidoxima se puede repetir en 1-2 horas y luego en intervalos de 4 horas si es necesario.**

Generalmente, se requieren dosis repetidas de pralidoxima. La administración de la dosis debe continuar mientras se deba usar un respirador. En los casos que impliquen una absorción continua de organofosforados (como después de la ingestión de grandes cantidades) o una transferencia continua de organofosforados altamente lipófilos de la grasa a la sangre, puede ser necesario continuar la administración de pralidoxima durante varios días después del intervalo de 48 horas posterior a la exposición, que generalmente se indica como el límite de su eficacia.

Se debe controlar la presión arterial durante la administración debido a la aparición ocasional de crisis hipertensivas. La administración debe reducirse o suspenderse si la presión arterial aumenta a niveles peligrosos. Esté preparado para brindar ventilación mecánica pulmonar si disminuye la respiración durante la administración de pralidoxima o después.

Si no es posible la inyección intravenosa, el régimen posológico de la inyección intravenosa rápida de pralidoxima se puede aplicar mediante inyección intramuscular profunda.

6. Descontamine la piel, la ropa, el cabello o los ojos de los pacientes que presenten intoxicación con organofosforados, simultáneamente con todas las medidas de reanimación y de antidotos que sean necesarias para preservar la vida. Descontamine los ojos enjuagándolos con abundante agua limpia. Si no hay síntomas evidentes en un paciente que permanece alerta y físicamente estable, puede ser apropiado ducharse y lavarse el cabello rápidamente, siempre que se observe con atención al paciente para evitar la aparición repentina de síntomas de intoxicación. Si hay algún indicio de debilidad, ataxia u otro deterioro neurológico, se le debe quitar la ropa y dar un baño completo y lavarle el cabello, usando abundantes cantidades de agua y jabón, mientras el paciente está recostado. Los asistentes deben usar guantes de caucho, ya que el látex o el cloruro de polivinilo no brindan protección contra la absorción de la piel.^{52,53} Incluso los guantes de caucho de nitrilo butadieno presentaron algunos defectos después de la exposición a clorpirifos y al diazinón, aunque aparecieron mucho más tarde (24-48 horas después de la exposición) en comparación con algunos defectos casi inmediatos que aparecieron en los guantes de PVC.⁵² No se debe pasar por alto la posibilidad de que el pesticida quede atrapado debajo de las uñas o en los pliegues de la piel. La ropa contaminada debe ser embolsada de inmediato y no se debe devolver hasta que haya sido lavada minuciosamente. Los zapatos de cuero contaminados deben desecharse. El pesticida también puede haber contaminado las superficies interiores de guantes, botas o cascos.
7. Considere la descontaminación digestiva si se ha ingerido organofosforados en cantidades suficientes como para causar intoxicación, si el paciente recibe atención dentro de los 30 minutos posteriores a la exposición y si hay suficiente protección de las vías respiratorias. Si el paciente ya ha vomitado, lo que es más probable en exposiciones graves, es posible que no estén indicadas medidas adicionales de descontaminación digestiva. En el caso de ingestiones significativas, la diarrea o los vómitos son tan constantes que no están indicadas la adsorción de carbón y la catarsis.
 - A. Tenga precaución y proteja las vías respiratorias de la aspiración de contenido gástrico regurgitado. Si el paciente está inconsciente u obnubilado, o tiene un estado mental alterado o cualquier compromiso respiratorio, se debe realizar una intubación orotraqueal antes de la aspiración gástrica.
 - B. Guarde una muestra de emesis o de aspirado gástrico inicial para el análisis químico.
8. Observe al paciente durante al menos 72 horas después de retirar la atropinización para garantizar que los síntomas (sudoración, alteraciones visuales, vómitos, diarrea, malestar torácico y abdominal, y a veces, edema pulmonar) no reaparezcan. En intoxicaciones muy graves por la ingestión de organofosforados, particularmente los compuestos más lipófilos y lentamente hidrolizados, la disposición metabólica de los tóxicos puede tardar entre 5-14 días.

En algunos casos, esta eliminación lenta puede combinarse con una inhibición profunda de la colinesterasa para requerir atropinización durante varios días o incluso semanas. A medida que se reduce la dosis, se deben revisar con frecuencia las bases pulmonares para detectar crepitantes. Si se escuchan crepitantes o si regresa la miosis, bradicardia, sudoración u otros signos colinérgicos, se debe restablecer rápidamente la atropinización.

9. Controle cuidadosamente el estado pulmonar incluso después de una recuperación aparente de los síntomas muscarínicos, en particular en intoxicaciones por la ingestión de grandes dosis de organofosforados. En algunos casos, la insuficiencia respiratoria apareció varios días después de la ingestión de organofosforados y persistió durante días o semanas.
10. Controle el estado cardíaco en pacientes con intoxicación grave mediante el registro continuo de ECG. Algunos organofosforados tienen una toxicidad cardíaca significativa.
11. No utilice los siguientes fármacos: morfina, succinilcolina, teofilina, fenotiazinas y reserpina. Están contraindicados en casi todos los casos de intoxicación por organofosforados. Las aminas adrenérgicas deben administrarse solo si existe una indicación específica, como hipotensión marcada.
12. Si se producen convulsiones a pesar del tratamiento con atropina y pralidoxima, asegúrese de que las causas no relacionadas con la toxicidad de los pesticidas no sean las responsables: traumatismo craneoencefálico, anoxia cerebral o intoxicación mixta. Las convulsiones ocurren raramente en intoxicaciones graves por organofosforados. Los fármacos útiles para controlar las convulsiones se abordan en el **Capítulo 3, Principios generales**. Las benzodiazepinas (diazepam o lorazepam) son los agentes de elección como tratamiento inicial.
13. Advierta a las personas que presentan una intoxicación clínica por pesticidas organofosforados que eviten la reexposición a sustancias químicas inhibitoras de la colinesterasa hasta que los síntomas y signos se hayan resuelto por completo y hasta que las actividades de la colinesterasa en la sangre hayan regresado a al menos el 80 % de los niveles previos a la intoxicación. Si no se midió la colinesterasa sanguínea antes de la intoxicación, las actividades de las enzimas sanguíneas deben alcanzar al menos concentraciones normales mínimas antes de que el paciente regrese a un ambiente contaminado con pesticidas.
14. Trate la ingestión de concentrados líquidos de pesticidas organofosforados como un caso de síndrome de dificultad respiratoria aguda. La aspiración de hidrocarburos puede complicar estas intoxicaciones. El edema pulmonar y la mala oxigenación en estos casos no responderán a la atropina.
15. No administre atropina o pralidoxima como medio de profilaxis a trabajadores expuestos a pesticidas organofosforados. La dosis profiláctica de atropina o pralidoxima puede ocultar los primeros signos y síntomas de intoxicación por organofosforados y puede permitir de esta forma que el trabajador siga estando expuesto y posiblemente avance a una intoxicación más grave. La atropina puede aumentar los riesgos para la salud en un entorno de trabajo agrícola, lo que perjudica la pérdida de calor (debido a la reducción de la sudoración) y la capacidad para operar equipos mecánicos (debido a la visión borrosa causada por la midriasis).

Referencias

1. DuBois KP. The toxicity of organophosphorus compounds to mammals. *Bull World Health Organ.* 1971;44(1):233-240.
2. Pasquet J, Mazuret A, Fournel J, Koenig FH. Acute oral and percutaneous toxicity of phosalone in the rat, in comparison with azinphosmethyl and parathion. *Toxicol Appl Pharmacol.* Jul 1976;37(1):85-92.
3. Garcia-Repetto R, Martinez D, Repetto M. Coefficient of distribution of some organophosphorus pesticides in rat tissue. *Vet Hum Toxicol.* 1995;37:226-229.
4. Roberts DM, Aaron CK. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *BMJ.* Mar 24 2007;334(7594):629-634.
5. Gallo MA, Lawryk NJ. Organic phosphorus pesticides. In: Haves WJ, Laws ER, eds. *Handbook of pesticide toxicology.* Vol 2. San Diego: Academic Press Inc.; 1991.
6. Taylor P. Anticholinesterase agents. In: Gilman AG, Goodman LS, eds. *The pharmacological basis of therapeutics.* New York: Macmillian Publishing Co., Inc; 1985:110-128.
7. de Kort WL, Kiestra SH, Sangster B. The use of atropine and oximes in organophosphate intoxications: a modified approach. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1988;26(3-4):199-208.
8. Antonijevic B, Stojiljkovic MP. Unequal efficacy of pyridinium oximes in acute organophosphate poisoning. *Clin Med Res.* Mar 2007;5(1):71-82.
9. Eddleston M, Eyer P, Worek F, et al. Pralidoxime in acute organophosphorus insecticide poisoning--a randomised controlled trial. *PLoS Med.* Jun 30 2009;6(6):e1000104.
10. Pawar KS, Bhoite RR, Pillay CP, Chavan SC, Malshikare DS, Garad SG. Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet.* Dec 16 2006;368(9553):2136-2141.
11. Akgur S, Ozturk P, Yemiscigil A, Ege B. Rapid communication: postmortem distribution of organophosphate insecticides in human autopsy tissues following suicide. *J Toxicol Environ Health A.* Dec 12 2003;66(23):2187-2191.
12. Jamal GA. Neurological syndromes of organophosphorus compounds. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* Aug 1997;16(3):133-170.
13. De Bleecker J, Van den Neucker K, Colardyn F. Intermediate syndrome in organophosphorus poisoning: a prospective study. *Crit Care Med.* Nov 1993;21(11):1706-1711.
14. De Bleecker J, Willems J, Van Den Neucker K, De Reuck J, Vogelaers D. Prolonged toxicity with intermediate syndrome after combined parathion and methyl parathion poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1992;30(3):333-345; discussion 347-339.
15. Scholz NL, Truelove NK, Labenia JS, Baldwin DH, Collier TK. Dose-additive inhibition of chinook salmon acetylcholinesterase activity by mixtures of organophosphate and carbamate insecticides. *Environ Toxicol Chem.* May 2006;25(5):1200-1207.
16. Axelrad JC, Howard CV, McLean WG. Interactions between pesticides and components of pesticide formulations in an *in vitro* neurotoxicity test. *Toxicology.* 2002;173(3):259-269.
17. Costa LG, Murphy SD. Unidirectional cross-tolerance between the carbamate insecticide propoxur and the organophosphate disulfoton in mice. *Fundam Appl Toxicol.* Sep-Oct 1983;3(5):483-488.
18. Ahmad M. Potentiation/Antagonism of pyrethroids with organophosphate insecticides in *Bemisia tabaci* (Homoptera: Aleyrodidae). *J Econ Entomol.* Jun 2007;100(3):886-893.
19. Trimble AJ, Lydy MJ. Effects of triazine herbicides on organophosphate insecticide toxicity in *Hyalella azteca*. *Archives of environmental contamination and toxicology.* Jul 2006;51(1):29-34.
20. Aldridge WN, Nemery B. Toxicology of trialkylphosphorothioates with particular reference to lung toxicity. *Fundam Appl Toxicol.* Apr 1984;4(2 Pt 2):S215-223.

21. Gershon S, Shaw FH. Psychiatric sequelae of chronic exposure to organophosphorus insecticides. *Lancet*. Jun 24 1961;1(7191):1371-1374.
22. Holmes JH, Gaon MD. Observations on acute and multiple exposure to anticholinesterase agents. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1957;68:86-103.
23. Metcalf DR, Holmes JH. VII. Toxicology and physiology. EEG, psychological, and neurological alterations in humans with organophosphorus exposure. *Ann N Y Acad Sci*. 1969;160(1):357-365.
24. Rosenstock L, Keifer M, Daniell WE, McConnell R, Claypoole K. Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. The Pesticide Health Effects Study Group. *Lancet*. Jul 27 1991;338(8761):223-227.
25. Savage EP, Keefe TJ, Mounce LM, Heaton RK, Lewis JA, Burcar PJ. Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. *Arch Environ Health*. Jan-Feb 1988;43(1):38-45.
26. Steenland K, Jenkins B, Ames RG, O'Malley M, Chrislip D, Russo J. Chronic neurological sequelae to organophosphate pesticide poisoning. *Am J Public Health*. May 1994;84(5):731-736.
27. Bardin PG, van Eeden SF, Moolman JA, Foden AP, Joubert JR. Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch Intern Med*. Jul 11 1994;154(13):1433-1441.
28. Okudera H. Clinical features on nerve gas terrorism in Matsumoto. *J Clin Neurosci*. Jan 2002;9(1):17-21.
29. Joubert J, Joubert PH. Chorea and psychiatric changes in organophosphate poisoning. A report of 2 further cases. *S Afr Med J*. Jul 2 1988;74(1):32-34.
30. Joubert J, Joubert PH, van der Spuy M, van Graan E. Acute organophosphate poisoning presenting with choreo-athetosis. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1984;22(2):187-191.
31. Lifshitz M, Shahak E, Sofer S. Carbamate and organophosphate poisoning in young children. *Pediatr Emerg Care*. Apr 1999;15(2):102-103.
32. Sofer S, Tal A, Shahak E. Carbamate and organophosphate poisoning in early childhood. *Pediatr Emerg Care*. Dec 1989;5(4):222-225.
33. Zwiener RJ, Ginsburg CM. Organophosphate and carbamate poisoning in infants and children. *Pediatrics*. Jan 1988;81(1):121-126.
34. Levy-Khademi F, Tenenbaum AN, Wexler ID, Amitai Y. Unintentional organophosphate intoxication in children. *Pediatr Emerg Care*. Oct 2007;23(10):716-718.
35. Hayes MM, van der Westhuizen NG, Gelfand M. Organophosphate poisoning in Rhodesia. A study of the clinical features and management of 105 patients. *S Afr Med J*. Aug 5 1978;54(6):230-234.
36. Jamil H, Kundi A, Akhtar S, Sultana N. Organo-phosphorus insecticide poisoning—review of 53 cases. *J Pak Med Assoc*. Jul 1977;27(7):361-363.
37. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*. Feb 16 2008;371(9612):597-607.
38. Sullivan JB, Blöse J. Organophosphate and carbamate insecticides. In: Sullivan JB, Krieger GR, eds. *Hazardous materials toxicology*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1992:1015-1026.
39. Prevention CfDca. National report on human exposure to environmental chemicals. 2010; <http://www.cdc.gov/exposurereport/>. Accessed March 24, 2010.
40. Goswamy R, Chaudhuri A, Mahashur AA. Study of respiratory failure in organophosphate and carbamate poisoning. *Heart Lung*. Nov-Dec 1994;23(6):466-472.
41. du Toit PW, Muller FO, van Tonder WM, Ungerer MJ. Experience with the intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *S Afr Med J*. Aug 8 1981;60(6):227-229.

42. LeBlanc FN, Benson BE, Gilg AD. A severe organophosphate poisoning requiring the use of an atropine drip. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1986;24(1):69-76.
43. Shockley LW. The use of inhaled nebulized atropine for the treatment of malathion poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1989;27(3):183-192.
44. Eddleston M, Buckley NA, Checketts H, et al. Speed of initial atropinisation in significant organophosphorus pesticide poisoning--a systematic comparison of recommended regimens. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42(6):865-875.
45. Eddleston M, Dawson A, Karalliedde L, et al. Early management after self-poisoning with an organophosphorus or carbamate pesticide - a treatment protocol for junior doctors. *Crit Care.* Dec 2004;8(6):R391-397.
46. Perera PM, Shahmy S, Gawarammana I, Dawson AH. Comparison of two commonly practiced atropinization regimens in acute organophosphorus and carbamate poisoning, doubling doses vs. ad hoc: a prospective observational study. *Hum Exp Toxicol.* Jun 2008;27(6):513-518.
47. Bardin PG, Van Eeden SF. Organophosphate poisoning: grading the severity and comparing treatment between atropine and glycopyrrolate. *Crit Care Med.* Sep 1990;18(9):956-960.
48. Cherian AM, Peter JV, Jaydevan R, et al. Effectiveness of P2AM (PAM - pralidoxime) in the treatment of organophosphorus poisoning (OPP) a randomized, double blind placebo controlled clinical trial. *JAPI.* 1997;45(1):22-24.
49. Johnson S, Peter JV, Thomas K, Jeyaseelan L, Cherian AM. Evaluation of two treatment regimens of pralidoxime (1 gm single bolus dose vs 12 gm infusion) in the management of organophosphorus poisoning. *J Assoc Physicians India.* Aug 1996;44(8):529-531.
50. Freeman G, Epstein MA. Therapeutic factors in survival after lethal cholinesterase inhibition by phosphorus insecticides. *N Engl J Med.* Aug 18 1955;253(7):266-271.
51. Namba T, Hiraki K. PAM (pyridine-2-aldoxime methiodide) therapy for alkyl-phosphate poisoning. *J Am Med Assoc.* Apr 12 1958;166(15):1834-1839.
52. Canning KM, McQuillan P, Jablonski W. Laboratory simulation of splashes and spills of organophosphate insecticides on chemically protective gloves used in agriculture. *Ann Agric Environ Med.* 1998;5(2):155-167.
53. Geller RJ, Singleton KL, Tarantino ML, Drenzek CL, Toomey KE. Nosocomial poisoning associated with emergency department treatment of organophosphate toxicity--Georgia, 2000. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001;39(1):109-111.