

Inhibidores de Colinesterasas

Por doctores Darío Córdoba Palacio
Samuel Cadavid Isaza
José Ignacio Ramos Jaramillo

FOSFORADOS ORGÁNICOS

Historia.

Arbusow sintetizó el primer fosfato y fosfonato en 1906. Balareff preparó el primer éster del ácido fosfórico en 1914. Gerhar Schrader y colaboradores realizaron estudios sobre este tema en Alemania, encontrando en sus investigaciones el aspecto quizás más importante en la aplicación de estos productos: la acción insecticida “sistémica” ejercida en animales y en vegetales. Logró también este grupo de investigadores al mando de Schrader la síntesis desde otros compuestos fosforados orgánicos y aclaró que la acción sistémica está determinada en sus variantes por las propiedades de cada compuesto en particular.

Poco después de la Segunda Guerra Mundial, se publicaron estos descubrimientos en el Informe 714 del Subcomité de Inteligencia Británica.

El primer compuesto producido en forma industrial fue el Bladan o TEPP (tetraetilpirofosfato) que fue usado por primera vez como insecticida en Alemania. En la actualidad, el uso de estos productos es estimado en varios miles de toneladas.

•Colombia utiliza en promedio 1.500 gramos/per cápita.

Importancia.

Para nosotros este tema presenta facetas de importancia en diferentes aspectos:

— Históricamente los inhibidores de colinesterasa ocasionaron una gran tragedia en la población de Chiquinquirá con crecido número de muertes y varios centenares de intoxicados, un luctuoso 25 de noviembre de 1967, en momentos en los cuales la preparación académica del médico en aspectos de toxicología era escasa.

— Esta lamentable tragedia, grave para la época, llevó a la reflexión de las autoridades gubernamentales, de salud y universitarias y en

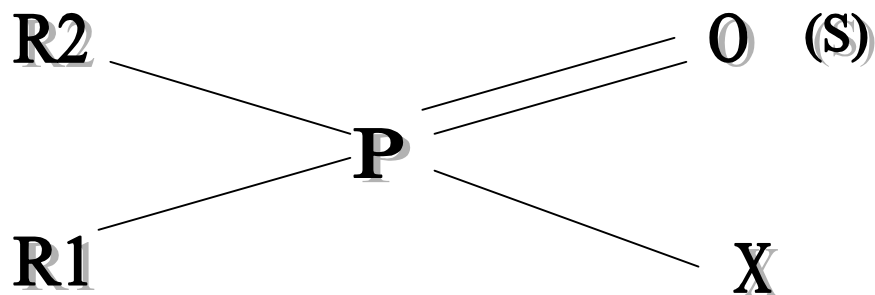
consecuencia a la conclusión de que era imprescindible profundizar en la docencia de toxicología en la formación del profesional del área de la salud, del médico, de la enfermera, y en general de todo aquel profesional que en el desempeño de sus labores deba entrar en contacto con elementos tóxicos.

— Estos insecticidas son de gran importancia en el uso agrícola y hasta el momento son capaces de combatir plagas que otros, ya existentes, no lo han podido lograr, permitiendo entonces predecir que su persistencia en el mercado mundial durará por tiempo indefinido, hasta lograr otras sustancias químicas que garanticen el exterminio de determinadas plagas.

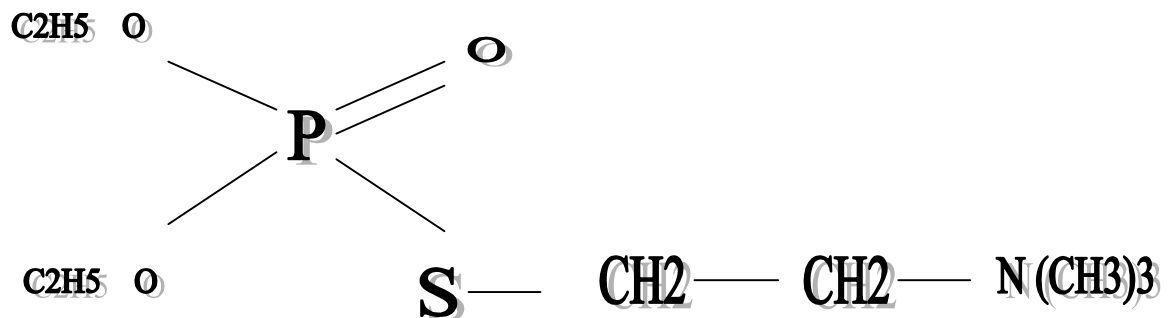
— Pero para nosotros quizás el aspecto más importante, es el que se presenta en el área asistencial, cuando se piensa en la gravedad, alta mortalidad y escaso tiempo de que se dispone para salvar la vida de quien ha sufrido intoxicación con estas sustancias.

Propiedades fisicoquímicas.

Son ésteres del ácido fosfórico, cuyo núcleo químico es:

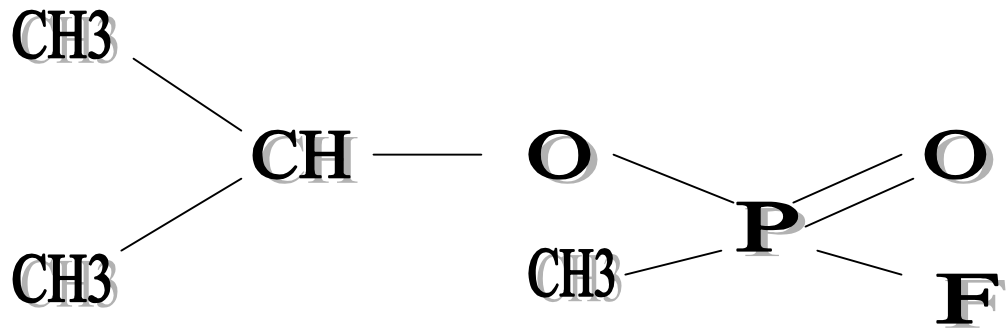


El grupo 1: X = contiene nitrógeno cuaternario sustituido:



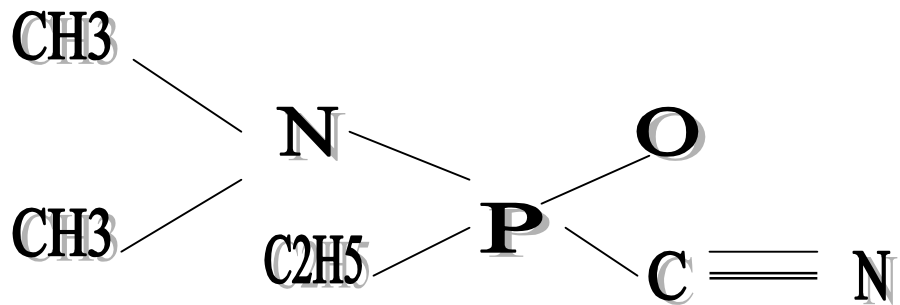
Ecothiopate

El grupo II: X = flúor



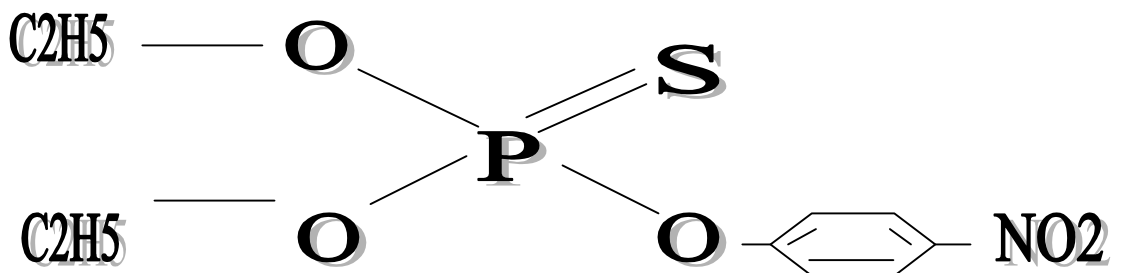
Sarín

El grupo III: X=CN, OCN, SCNó halógenos distintos de flúor.



Tabún

Grupo IV: X = alkyl, alkoxi, etc.



Paratión

Algunos de ellos han sido utilizados en el tratamiento del glaucoma; otros, como los del grupo II, por su volatilidad, han permitido su uso como gases de guerra, lo que les ha valido el calificativo de “gas nervioso” por las características de sus efectos tóxicos.

Los del grupo III, forman el gran número de pesticidas y son generalmente menos tóxicos que los del grupo I.

Los del grupo IV son de amplia gama y dentro de este grupo se encuentran otros productos que no son utilizados como plaguicidas sino como desnaturizantes, tales como el triortocresilfosfato (TOCP) y como aditivos de gasolinas y lubricantes.

Nelson y Crawford (1972) los calificaron de “extremadamente sensibles a los cambios de pH”. Su máxima hidrólisis se efectúa en un pH entre 7 y 8 y ella es incrementada en unas 10 veces por cada unidad de pH hacia la alcalinidad.

Poseen un olor descrito como “aliáceo”, comparable al de la cebolla o el ajo.

Son poco solubles en agua y para su preparación se emplean solventes orgánicos, los cuales bien pueden complicar la situación en caso de intoxicación. En el agua se emulsionan cambiando su color ámbar característico, por un aspecto blanquecino lechoso.

Son sustancias que resisten bien el medio seco, pero se hidrolizan fácilmente en medio húmedo.

Son biodegradables, es decir, carecen del efecto de contaminar a largo plazo, lo que es una gran cualidad frente a los insecticidas hidrocarburos clorados que, como ya se dijo, son indestructibles y causa de intensa contaminación en todo el globo terrestre.

Vías de contaminación

Los fosforados orgánicos se absorben por todas las vías: oral, dérmica,

conjuntival, parenteral, rectal e inhalatoria.

Entre nosotros, el adulto recurre con mayor frecuencia a la vía oral en los casos de suicidio, y en pocos casos recurren a la vía parenteral. En la población infantil, el accidente ocurre con más frecuencia por la vía oral y en algunos casos por vía dérmica.

La vía aérea tiene la característica de poseer una gran rapidez de acción, cuando el tóxico es llevado con suficiente presión y dispersión hasta el alvéolo pulmonar, ocasionando frecuentemente accidentes fatales en pocos minutos.

La vía dérmica y conjuntival son la puerta de entrada en casos de fumigadores tanto profesionales como el fumigador hogareño; es importante llamar la atención sobre el hecho de que cualquier erosión, laceración o solución de continuidad que exista en la piel, hace que la absorción se aumente.

Dosis tóxicas y letales

Tanto las dosis tóxicas como las letales están sujetas a variantes tales como el grado de toxicidad propio de la sustancia, la especie (los insectos son más sensibles que mamíferos), estados biológicos y patológicos; entre los primeros podemos citar como ejemplo, los estados biológicos de la mujer como el período menstrual y el embarazo, en los cuales los niveles de colinesterasas descienden y por lo tanto, el peligro en la exposición es mayor, la edad, el sexo, niveles previos de actividad de colinesterasas al momento de la intoxicación, modificados, como ya dijimos, por fenómenos biológicos o patológicos como enfermedades, infecciones bacterianas o virales, entre las cuales destacamos la infección por bacilo tetánico, pues en ella bajan tanto o más los niveles de colinesterasas como en la intoxicación por inhibidores de las mismas (ello ofrece dificultad de elaboración de diagnóstico diferencial, dada la relativa frecuencia que el agricultor tiene de contacto con el bacilo y con los tóxicos y la similitud que puede existir entre los dos cuadros clínicos).

Se ha calculado que la absorción de 0,1 a 0,3 mg./kg. de un fosforado orgánico catalogado como tóxico grado 1 o extremadamente tóxico, es capaz de producir la muerte.

Variaciones en la actividad de las colinesterasas

Se ha encontrado que éstas pueden variar en una persona en intervalos de tiempo y existen también variaciones según el sexo; las colinesterasas eritrocíticas y las plasmáticas varían independientemente, aún en ausencia de inhibitorios exógenos.

Las colinesterasas plasmáticas disminuyen en los períodos menstruales, en hepatitis, desnutrición, enfermedades crónicas debilitantes, en las deficiencias de tiamina y de proteínas. No parecen existir variaciones en los casos de ictericias obstructivas no complicadas, en miastenia gravis, hipertiroidismo, asma, hipertensión arterial, epilepsia, diabetes mellitus.

En los casos de infección tetánica, las cifras bajan tanto o más que en las intoxicaciones por inhibidores. En la intoxicación por herbicidas del grupo de los biperidilos, la actividad de las colinesterasas puede descender un poco, al igual que con el uso de promazina y cborpromazinas.

En el infarto del miocardio caen abruptamente las plasmáticas para recuperarse prontamente cuando el paciente sobrevive.

Kaufman, en 1954, encontró que las colinesterasas eritocíticas presentan descenso después de las comidas.

Los casos en los cuales se aumentan las cifras parecen ser pocos: se informa de aumento en el síndrome nefrótico.

Cifras normales de actividad de colinesterasas

Según los estudios realizados por Michel y Rider en sangre de personas no contaminadas con inhibidores de colinesterasas, dieron por resultado las siguientes cifras:

CIFRAS EN “ Δ ” DE pH POR HORA

		Hombres
Mujeres		
Glóbulos rojos:	media	0,766
	desv. st.	0,081
Plasma:	media	0,953
	desv. St.	0,187

0,187

Como carecíamos de datos sobre los niveles de actividad de colinesterasas en nuestro medio (ciudad de Medellín, 1.535 metros sobre el nivel de mar), hicimos un estudio (antes de 12 horas) en sangre recientemente donada al Banco de Sangre del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín, teniendo en cuenta que son donadores sanos, adultos y prácticamente exentos de contacto con sustancias inhibidoras de actividad de colinesterasas, por residir en nuestro medio ciudadano, y realizamos el estudio en 186 casos, medición de actividad de colinesterasas por los métodos de Michel para colinesterasas en eritrocitos (GR), actividad de colinesterasas en plasma (PL) y una prueba cinética para pseudocolinesterasas por el método de Merck (PS) y los resultados obtenidos son los siguientes:

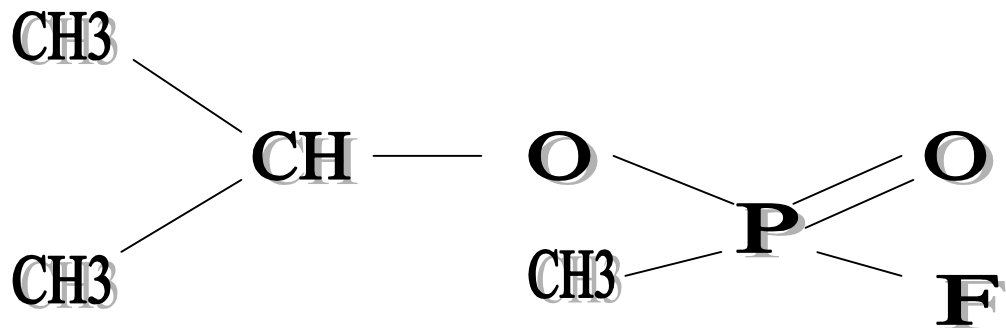
Medidas estadísticas según métodos de Michel y Merck en adultos sanos no contaminados residentes a 1.535 m sobre el nivel del mar

ACTIVIDAD DE COLINESTERASAS (N = 186)			
PARÁMETROS	GR D pH/hr.	PL D pH/hr.	PS U/ml.
Rango	0.133 – 1219	0,217 – 1465	0,76 – 9,46
-			
X (Sx	0,835 – 0,221	0,965 – 0,223	5,29 – 1694
Me = (50%)	0,890	0,99	5,28
Mo	0,929	pluri	5,41
Q1 = (25%	0,693	0,869	4,13
Q3 = (75%	1,00	1,099	6,31
CV	26,4%	23,1%	32,0%

GASES NEUROTÓXICOS - GASES DE GUERRA

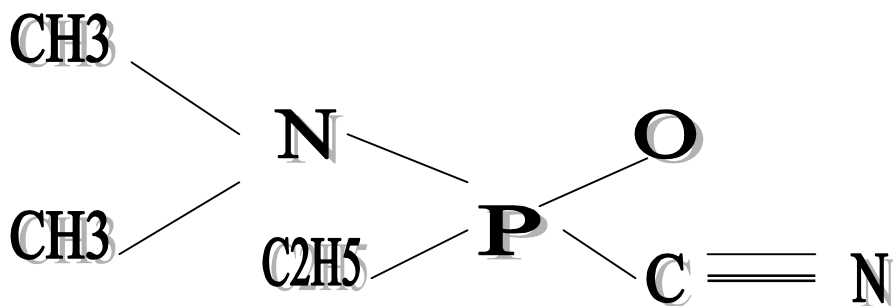
A raíz del atentado ocurrido en Japón (Tokio) el día 20 de marzo de 1995, y en el cual se puso en peligro la vida de miles de personas con más de 5.500 intoxicados y cerca de una decena de muertes, nos parece oportuno hacer especial mención de los "gases de guerra o gases neurotóxicos". Durante la Segunda Guerra Mundial los nazis incrementaron los estudios hechos por Gerhad Schrader y Kukenthal en 1937 con compuestos como e] somán, sarín y tabún.

El sarín, que al parecer fue el neurotóxico utilizado en tan irracional atentado, está clasificado como un fosforado orgánico del grupo II con flúor en su molécula y su fórmula



Sarín

El tabún tiene la siguiente estructura química:



tabún

Reemplaza el flúor del sarín, por el radical CN.

Tienen un especial efecto neurotóxico y en general han sido utilizados con propósitos bélicos.

Síndrome de Guerra del Golfo. (GWS-SGG), nuevo síndrome descrito después de la Guerra del Golfo Pérsico por el uso concomitante de piridostigmina como preventivo contra los gases de guerra y el DEET y la permetrina como insecticida con aparición de mielopatías.

Variación en la inhibición enzimática según los compuestos

Estudios de varios autores muestran que existe diferencia en cuanto a la inhibición de la actividad de las colinesterasas plasmáticas y eritrocíticas según la naturaleza del compuesto inhibidor: así por ejemplo, inhiben más las colinesterasas eritrocíticas compuestos como el parathión, diclorvos, dimefox, metilparathión, schradán, malathión y en cambio, inhiben las plasmáticas con mayor intensidad, el diazinón, mipafox y bromofox.

Nota: No obstante que lo clásico hasta ahora es la inhibición de las colinesterasas, nosotros hemos venido observando que existe una relación constante entre los niveles de éstas y el clínico del paciente. Nos cuestionamos si no existen mecanismos tóxicos, hasta ahora no descritos.

Metabolismo

Los fosforados orgánicos como tales se metabolizan mediante distintos procesos químicos, que en oportunidades aumentan la actividad tóxica del compuesto, como es el caso del parathión, el cual sufre *in vivo* oxidación por formación de un compuesto; el paraoxón, con más poder tóxico que el parathión mismo. Llamamos la atención sobre este proceso que nos servirá para plantear algunas hipótesis posteriores, pues para su realización *in vivo* es necesaria la acción microsomal la cual se realiza con la ayuda del NADPH₂ y el oxígeno, produciéndose la oxidación del azufre. Otros inhibidores de colinesterasas tales como los carbamatos no requieren activación metabólica.

Los fosforados orgánicos tienen como catalizador del proceso de fosforilación de la enzima colinesterasa al imidazol de la histidina.

Estos compuestos poseen características débilmente ácidas que les permiten ser transportados al sitio de acción y a la vez producir la fosforilación enzimática.

En los casos de fosforados orgánicos que poseen en su estructura grupos paranitrofenilos, es posible encontrar en la orina de los pacientes metabolitos como el paranitrofenol; pero en aquellos casos de intoxicación con otros fosforados orgánicos que carezcan de estos grupos, el resultado es negativo; igual ocurre con otros inhibidores de colinesterasas como son los

carbamatos.

Clasificación según la toxicidad

La clasificación del poder tóxico de una sustancia puede variar de un país a otro. Algunos prefieren clasificar con letras (A, B, C), otros por grados (I, II, III, IV); aquí esbozamos la siguiente:

CATEGORÍA I. 5 mg./k. o menor. Aquéllos que tienen una DL50 oral, aguda para ratas, < de 5 mg./kg.. Ejemplos:

TEPP, parathión, metilparathión, fosdrín, etc.

CATEGORÍA II. 5-50 mg./k.. Con DL50 oral, aguda, para ratas de 5 a 50 mg./kg. Ejemplos: DDVP, diazinón, etc.

CATEGORÍA III. 50 a 500 mg./7k. Con DL50 oral, aguda, para ratas, de 50 a 500 mg./kg. o más.

CATEGORÍA IV mayor de 500 mg./k.

Mecanismo de acción

Los fosforados orgánicos son inhibidores de las colinesterasas y de otras enzimas tales como fosfatasa ácida, lipasa, tripsina, quimotripsina, dehidrogenasa, etc., que poco van a interferir el proceso agudo del paciente.

La principal acción la encontramos entonces en la inhibición de la acetilcolinesterasa, o colinesterasa verdadera o eritrocítica, y en la inhibición de la colinesterasa plasmática, pseudocolinesterasa o butirilcolinesterasa.

La fosforilación enzimática es una unión muy estable, tanto que se le ha catalogado como "irreversible" y por tanto la prevención de la fosforilación enzimática, es una de las medidas importantes en el enfoque terapéutico, ya que de establecerse ésta, su recuperación es difícil y el intoxicado debe • fabricar nuevas colinesterasas para restablecer su salud. Este fenómeno en el caso de los carbamatos (carbamilación enzimática) es diferente ya que la carbamilación es una unión débil y fugaz, lo que lleva a variaciones en el tratamiento de los intoxicados (ver carbamatos).

Aunque decimos que en general la fosforilación es "irreversible", algunas veces puede ocurrir el proceso de detoxicación biológica: el fosforado sufre hidrólisis y deja libre la enzima. Cuando se utilizan antidotos como las oximas, el fosforado forma un compuesto con ellas y deja libre la enzima (acción reactivadora).

Sintomatología

Los fosforados orgánicos inhiben las colinesterasas y producen un acúmulo de acetilcolina que inicialmente estimula y luego paraliza la transmisión colinérgica de la sinapsis. Clásicamente se han dividido los signos y síntomas en tres grandes síndromes:

- a) SÍNDROME MUSCARÍNICO.
- b) SÍNDROME NEUROLÓGICO.
- c) SÍNDROME NICOTÍNICO.

Síndrome muscarínico. Es tal vez el más llamativo en el cuadro de la intoxicación grave y sus principales componentes podemos esquematizarlos así:

Visión borrosa	Miosis puntiforme y paralítica
Sialorrea	Lagrimeo
Broncorrea	Diaforesis
Disnea	Broncoespasmo
Vómito	Dolor cólico
Diarrea	Tenesmo
Emisión de orina	Falla respiratorio.

Síndrome neurológico. Si bien su importancia es grande en la intoxicación aguda, es conveniente llamar la atención sobre su incidencia en la ocurrencia de accidentes en los casos de intoxicación moderada o leve, pues dentro de las alteraciones que se presentan, encontramos la ansiedad, cambios de comportamiento, retardo de la respuesta a estímulos, ataxia, etc., que en personas con responsabilidad de manejo como pilotos, conductores, etc., pueden ser causantes de lamentables accidentes.

Los signos más importantes de este síndrome son:

Ansiedad, Ataxia, Confusión mental, Retardo en la respuesta a estímulos, Convulsiones, Colapso, Coma, Depresión de centros cardiorrespiratorios, Síndrome nicotínico.

Los signos que lo componen son:

Midriasis	Calambres
Mialgias	Fasciculaciones musculares
Hipertensión arterial	

La visión borrosa es un fenómeno apreciable en la persona con inhibición paulatina de las colinesterasas, ocasionada por contactos frecuentes con el

tóxico, como es de ocurrencia en fumigadores y personal encargado del manejo de estos compuestos y está a menudo acompañada de cefalea y mareo. Estos signos los encontramos relatados con frecuencia en el personal que se encuentra bajo vigilancia preventiva.

La miosis puntiforme y parálitica es un signo considerado como característico de la intoxicación por inhibidores de colinesterasas, es de carácter parálitico, a veces no reactivo a la acción atropínica e incluso persistente después de la muerte.

Pero debemos llamar la atención sobre la posibilidad de presentarse midriasis en el paciente en dos situaciones:

a) En la fase inicial de la intoxicación, por acción nicotínica que lleva al fenómeno de liberación de adrenalina endógena, hiperglicemia, leucocitosis y taquicardia, y b) En la fase final de la intoxicación por parálisis muscular; en este caso es premonitoria de muerte. Aunque el fenómeno de midriasis puede pasar inadvertido, es importante que el examinador conozca qué puede presentarse, ya que la mayoría de los autores hacen poco énfasis en él, y ello puede llevar a errores diagnósticos.

Las convulsiones que el paciente presenta tienen por lo general las mismas características del estado convulsivo del paciente epiléptico, es decir, son convulsiones de pequeños y grandes movimientos o tonicoclónicas. En nuestros estudios experimentales en animales (perros) hemos observado que conservan una frecuencia de aparición, manifestándose primero en el tren anterior y luego en el posterior.

Las fasciculaciones musculares, fenómeno debido a la acción nicotínica, se pueden describir como la estimulación y contracción de grupos aislados de músculos, las cuales se evidencian con frecuencia en la región palpebral, músculos faciales, músculos de los dedos y de la lengua y en ocasiones pueden llegar a generalizarse y persistir aún después de la muerte.

Ritmo cardíaco. Deliberadamente hemos omitido de la lista de los síndromes este signo, pues es variable según el momento en el cual sea observado. Algo similar a lo que ocurre con el tamaño pupilar, ocurre con el ritmo cardíaco: inicialmente puede existir taquicardia y posteriormente, cuando la intoxicación está plenamente establecida, suele presentarse intensa bradicardia.

El electrocardiograma puede mostrar alteraciones consistentes en marcada depresión del segmento ST debido posiblemente a cambios causados por la taquicardia, isquemia y anoxia consecuente.

La respiración es difícil y la disnea y cianosis muy frecuentes en el paciente intoxicado; ello es consecuencia de las acciones muscarínica que ejercen los inhibidores de colinesterasa. Si sumamos el aumento de secreciones de todo el árbol respiratorio, el fenómeno de broncoespasmo, además de que

los alvéolos pulmonares prácticamente se inundan de secreciones, es fácil, entonces, deducir la intensa disnea del paciente intoxicado; en el paciente pediátrico, debido a la débil consistencia de su tórax, el tiraje y la retracción son apreciables fácilmente, acompañados de una respiración quejumbrosa y entrecortada.

La piel de estos pacientes se aprecia fría, sudorosa y cianótica y para nosotros la temperatura dérmica es un elemento valioso en la valoración terapéutica como lo veremos más adelante.

SÍNDROME INTERMEDIO

Clásicamente se habían descrito tres síndromes: muscarínico, nicotínico y neurológico. Hoy debemos agregar otro, el síndrome intermedio.

El síndrome intermedio fue descrito por Wadia en 1974 y del cual hacen nueva recopilación y estudios Senanayake y Karilliedde (1987) y que consiste en una parálisis de los músculos respiratorios, debilidad de los músculos de la lengua y de la faringe, y aún compromiso de los pares craneanos, lo cual agrava el cuadro respiratorio y que se asocian a los efectos nicotínicos. Este síndrome intermedio se presenta aproximadamente entre las 24-96 horas posteriores a la exposición al tóxico. Se produce por los efectos muscarínicos y nicotínicos y la incidencia puede calcularse en un 57,1% de los intoxicados por inhibidores de colinesterasas.

A la luz de lo que hoy tenemos en la literatura revisada nosotros, pensamos que la gravedad de la intoxicación es fundamental como lo es también lo minucioso de la descontaminación. Afirmamos esto, porque encontrábamos un pico de depresión de las colinesterasas en el momento de presentarse síndrome intermedio o nuestra “recaída del tercer día” nos hacía pensar en la existencia del tóxico en el organismo del paciente. Recomendamos, pues, minuciosa descontaminación de los pacientes y sobre todo la administración de catártico salino como medio de evacuar el tracto digestivo completo.

Clemmons RM., et al (1984) publican posteriormente sus estudios aplicando a animales de experimentación una variante en el tratamiento de los pacientes intoxicados por inhibidores de colinesterasas, y que había sido propuesto por nosotros: el uso de la difenhidramina (como puede verse en el esquema de tratamiento de este capítulo. Clemmons y colaboradores afirman: “...Los resultados del presente estudio confirman el papel benéfico de la difenhidramina en el tratamiento de la intoxicación por bloquear los efectos de sobreestimulación de los receptores nicotínicos. La difenhidramina puede prevenir la parálisis asociada con organofosforados que inducen síndrome miasteniforme...”.

Elaboración diagnóstica

La certeza de contacto con el tóxico, la aparición de síntomas colinérgicos agudos, el compromiso del sistema nervioso central en estado convulsivo, la intensa sialorrea, la sudoración profusa, el tamaño pupilar, en especial la miosis puntiforme no reactiva y parálitica, o cualquiera de los síntomas o signos que hemos enunciado anteriormente, deben hacer pensar en la posibilidad de intoxicación por inhibidores de colinesterasas. Sin embargo, existen mecanismos para llegar al diagnóstico: la apreciación de aliento aliáceo en el paciente, en el vómito, o en sus heces; el hallazgo de la sustancia o sus metabolitos por medio del laboratorio, bien sea en líquidos orgánicos o en las sustancias con las cuales haya tenido contacto posible el paciente y finalmente la medición de efectos tóxicos como el nivel de actividad de las colinesterasas.

Diagnósticos diferenciales

Sin pretender que esta enumeración comprenda la totalidad de los posibles diagnósticos diferenciales, mencionamos algunas entidades o situaciones con las cuales frecuentemente se nos ofrece confusión a los clínicos que tratamos a este tipo de pacientes.

Tal vez el paciente en estado epiléptico es quien más similitud presenta con el paciente intoxicado por inhibidores de colinesterasas. Una buena anamnesis es sin duda una gran ayuda en estos casos; la investigación de antecedentes, el conocimiento de cómo se inicia el estado patológico, los prodromos, etc., serán importantes para dilucidar al menos clínicamente la presunción diagnóstica.

Los comas hiper o hipoglicémicos ofrecen también dificultad diagnóstica. No podemos olvidar que en la intoxicación por estos elementos se encuentran cifras de glicemia aumentadas y que la aplicación de hipoglicemiantes puede ser fatal.

Intoxicaciones con otros tóxicos tales como el fluoracetato de sodio, los hidrocarburos dorados, los depresores del SNC como el alcohol etílico y metílico, la morfina, etc., pueden tener cuadros similares que dificulten el diagnóstico.

Finalmente, la obstrucción de las vías aéreas por cuerpos extraños debe tenerse en cuenta en la lista de diagnósticos diferenciales.

Es bueno advertir que algunos exámenes de laboratorio, que podrían ayudar al médico a esclarecer estas dudas, se encuentran alterados en el paciente intoxicado por inhibidores de colinesterasas. Enumeremos algunos: el recuento leucocitario puede estar aumentado en el intoxicado, así como también la glicemia: en nuestra casuística hemos encontrado pacientes con niveles de glicemia de 580 mg./100 ml.; este hecho está de acuerdo con lo informado por otros autores quienes han hallado hiperglicemia y glicosuria,

aclarando que en los casos de intoxicación no se encuentran cuerpos cetónicos, dato que puede ser importante para el diagnóstico diferencial con el coma diabético.

En una de nuestras publicaciones anteriores, hemos dicho que en los pacientes pediátricos encontramos una marcada flacidez muscular en los intoxicados, signo que para nosotros tiene algún valor en el diagnóstico diferencial frente al epiléptico.

Aunque la sintomatología es similar en los casos de intoxicación por inhibidores de colinesterasas tanto por los fosforados orgánicos como por los carbamatos, hemos observado algunas diferencias en los casos de niños y de adultos intoxicados en forma aguda: notamos que es más intensa la depresión del sistema nervioso central en los pacientes pediátricos que en los adultos, tal como lo dice la investigación de Lifshintz y colaboradores (1997), pero a diferencia de los hallazgos negativos de broncorrea informados por ellos, en nuestros casos es muy notorio el efecto de secreciones bronquiales hasta el punto de producir confusión en los estudios radiológicos de tórax al producir imágenes de “aspiración bronquial” que en realidad se debe a exceso de secreciones bronquiales.

Nos parece que debemos mencionar también la dificultad que ofrece el establecer diagnóstico diferencial en los casos de pacientes con neurosis conversivas, porque con frecuencia nos decidimos por aceptar la etiología de conversión o simulación y alejamos la posibilidad de real intoxicación, máxime cuando el cuadro clínico no es muy florido y completo.

El diagnóstico diferencial es difícil en toxicología, pero en los casos agudos, la rapidez en la presentación de signos y síntomas induce a pensar que se está ante un caso toxicológico; pero en el caso no agudo, como es frecuente en las intoxicaciones profesionales, los síntomas pueden no ser tan manifiestos. Por ello, nos parece interesante citar lo encontrado por Rojas M. (1994) y colaboradores como principal signología y sintomatología de pacientes usuarios de insecticidas fosforados orgánicos: debilidad muscular y dificultad de memoria (26,1%), cefaleas (21,7%), ansiedad (19,6%) e insomnio (17,4%) como puede verse, no son síntomas muy específicos de la entidad, como lo hemos descrito en fase aguda.

Pronóstico

La intoxicación por inhibidores de colinesterasas es una emergencia de altísima mortalidad. El intoxicado debe recibir una atención adecuada y precoz para obtener mejores resultados; quizás debido a esto y a las modificaciones preconizadas por nosotros, hemos podido rebajar la mortalidad en los niños que consultaron el servicio de emergencias del Hospital Universitario San Vicente de Medellín, de 8,2% que registrábamos anteriormente a 1,7% en la actualidad.

Pruebas de laboratorio toxicológico

Recomendamos la comprobación diagnóstica mediante el laboratorio, haciendo la medición de la actividad de colinesterasas, en primer lugar, tanto de las eritrocíticas como de las plasmáticas o de ser posible ambas mediciones; igualmente es importante la búsqueda en el laboratorio de la presencia en los líquidos orgánicos del tóxico o sus metabolitos, mediante el análisis de jugo gástrico y de orina.

Un descenso en la actividad de la colinesterasa superior al 20% es indicativo de que la persona debe ser retirada del contacto en los casos laborales y vigilada médicamente.

LaDou (1999) hace una interesante diferenciación en el estudio de las colinesterasas: 1) vigilancia biológica sistemática de la exposición a organofosforados y 2) diagnóstico de envenenamiento grave por organofosforados, y dice La Dou, como lo pensamos también nosotros que *“es útil comparar la concentración actual con un valor basal previo a la exposición”*. No dudamos de lo correcto de esta afirmación, pero somos conscientes de que la modalidad de vida de nuestros obreros o fumigadores que con frecuencia los convierten en poblaciones que rotan entre distintos empleos de “fumigadores” y que no poseen un dato confiable de esta cifra basal. Para obtenerla, debería el “fumigador o aplicador” estar exento de tacto por un tiempo que le permitieran recuperar su cifra basal.

Es importante desde el punto de vista laboral, el control periódico de las personas que están en contacto con inhibidores de colinesterasas, control que debe ser más estricto en las personas con responsabilidad que implique riesgo en cuanto puedan ocasionar accidentes masivos, como pilotos, conductores, etc.

Anatomía patológica

Giraldo, C. A., describe en su tratado de medicina forense, al referirse a los hallazgos en el cadáver: “...es constante la cianosis, abundan las secreciones, las pupilas frecuentemente continúan mióticas por algunas horas, existen en alguna proporción los signos de anoxia, que se evidencian en la cianosis de los órganos y en el edema pulmonar, en la mucosa gástrica existe congestión y el olor penetrante característico, en el contenido gástrico. Cuando existe tratamiento, las modificaciones son evidentes”.

Agrega el citado autor que la ausencia de fauna cadavérica en los organismos en putrefacción es un indicio útil para el patólogo. Recomienda además, la búsqueda de metabolitos y la medición de colinesterasas como elementos aclaratorios y relata el hallazgo de hemorragia en la cola del páncreas, sin que exista a su manera de ver ninguna explicación lógica o fisiológica para esta lesión.

Otros autores han encontrado hemorragias en tracto digestivo y algunos las atribuyen al hiperperistaltismo ocasionado por el tóxico. Además, es importante mencionar que no solamente se presenta edema, sino también una verdadera inundación por secreciones a nivel de las vías aéreas.

Tratamiento del intoxicado por fosforados orgánicos

Fundamentos

Clásicamente se ha recomendado la utilización de la atropina y de los reactivadores de colinesterasas; nuestra intención no es, ni puede serlo, demeritar la bondad de dos drogas específicas farmacológicamente para combatir la acción y sintomatología en esta intoxicación, sino que pretendemos buscar mayores recursos terapéuticos que se traduzcan en seguridad para el paciente intoxicado.

Hagamos algunas consideraciones:

ATROPINA

Siendo una amina terciaria, se espera que pase la barrera hematoencefálica. Se dice siempre que el paciente mantenerse "atropinizado". Nosotros creemos que los signos más seguros para vigilar la "atropinización" son la disminución de secreciones, la piel caliente y el pulso por encima de 80 pulsaciones por minuto. No obstante, algunos autores citan el tamaño pupilar como otro signo importante, pero para nosotros, debido a que la miosis es paralítica y puede ser persistente por tiempo prolongado, así el paciente se encuentre atropinizado (recuérdese que aún puede persistir postmortem), este signo es de importancia secundaria y estamos de acuerdo con los autores que afirman que la miosis persiste especialmente cuando el globo ocular entra en contacto con el fosforado orgánico. Hemos observado que la respuesta con producción de midriasis es más constante cuando la atropina se asocia a reactivadores de colinesterasas.

La atropina acelera notablemente el ritmo cardíaco; por lo tanto, el paciente debe recibir adecuada oxigenación, para que la fibra cardíaca pueda responder eficientemente a este esfuerzo.

El paciente intoxicado por inhibidores de colinesterasas resiste dosis de atropina que serían mortales para una persona en condiciones normales. Las dosis mortales de atropina han sido calculadas para el adulto en 100 mg. y para el niño en 10 mg., dosis que en muchas oportunidades son superadas en la primera o segunda administración, dentro del tratamiento del intoxicado.

El antagonismo de la atropina en estos casos es absolutamente competitivo y

su acción puede ser superada por los niveles altos de acetilcolina; por lo tanto, recalcamos la necesidad de buscar la inactivación o eliminación del tóxico, tan precozmente como sea posible.

La atropina no tiene capacidad de actuar en los receptores nicotínicos, es decir, no es capaz de antagonizar este síndrome.

Cuando los centros respiratorios están deprimidos, la atropina puede agravar la depresión. La sintomatología final de la intoxicación por atropina consiste en excitación de origen central, seguida de depresión severa y muerte.

Debemos advertir que la atropina carece de efecto protector para aquellas personas que en tiempo futuro vayan a estar en contacto con sustancias inhibitoras de colinesterasa. Es por lo tanto necesario afirmar que no tiene acción preventiva y que su uso en tal sentido, por las acciones farmacológicas que la droga posee, pueden contribuir a la ocurrencia de accidentes, en aquellas personas como pilotos o conductores, quienes tienen necesidad de respuestas rápidas y precisas ante estímulos de cualquier orden.

En resumen, recomendamos utilizar la atropina con generosidad, pero con lógica, hasta obtener la "atropinización".

REACTIVADORES DE COLINESTERASAS

Los reactivadores de colinesterasas (oximas), como su nombre lo indica, reactivan la enzima fosforilada. La acción reactivadora de las oximas está en relación directa con la precocidad de su administración, puesto que el "envejecimiento" de la fosforilación aumenta la estabilidad del complejo enzimas-fosforado, fenómeno que no se presenta en caso de carbamilación enzimática, en la cual existe proceso de reactivación biológica.

La pralidoxima es una amina cuaternaria y sería de esperar que no pasara la barrera hematoencefálica; sin embargo, grandes dosis de Pralidoxima administradas oportunamente antagonizan los efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central.

Su toxicidad oscila entre 144 y 176 mg./kg. de peso, administrada por vía endovenosa a ratones de experimentación. Grandes dosis de ella pueden producir un efecto leve y fugaz de inhibición de colinesterasas, o bien la aparición de visión borrosa, diplopia, cefalea y náuseas, vómito e ictericia y la muerte se debe posiblemente a paro respiratorio.

La administración de pralidoxima debe hacerse a dosis de 1 a 2 gramos, vía venosa, para adultos, para niños a dosis de 25 a 50 mg./kg.; nosotros preferimos la perfusión continua, porque creemos que ofrece niveles más estables y mejores resultados.

Las oximas son reactivadores de colinesterasas inhibidas, pero debe tenerse en cuenta que no todos los complejos "enzima-inhibidor" responden en la misma forma, y que depende su respuesta de la sustancia inhibidora. Las oximas son relativamente ineficaces contra algunos inhibidores que fosforilan rápida e irreversiblemente la enzima, mediante la pérdida de grupos alquilo o alcoxilo.

Finalmente, en otros casos las oximas pueden llegar incluso a potenciar los efectos del inhibidor mediante formación de derivados fosforilados o carbamylados, razón por la cual no se recomiendan en la intoxicación por carbamatos.

Los reactivadores no reemplazan a los atropínicos en el tratamiento de la intoxicación por inhibidores de colinesterasas, ni la atropina sirve como preventivo para este tipo de intoxicación, como ya lo dijimos.

OBIDOXIMAS

Los trabajos de Obbiger y Vojvodic en 1966, demostraron que estas oximas bisquaternarias tienen un mayor poder de reactivar las enzimas inhibidas.

En el mercado se encuentran con el nombre comercial de "toxogonina" que es el cloruro de obidoxima. Su actividad mayor hace que las dosis necesarias sean menores que las de la pralidoxima. Debe utilizarse en dosis de 3 a 6 mg./k. endovenosos lentos. Una de las ventajas que encontramos es que el volumen de aplicación es menor para los casos de niños lactantes o menores y hemos observado una respuesta más rápida y eficaz.

ANTICONVULSIVANTES

El control de las convulsiones que con relativa frecuencia se presentan en el paciente intoxicado por inhibidores de colinesterasas, preferimos hacerlo con sustancias que depriman poco el SNC; por lo general, usamos para ello drogas del grupo de las benzodiazepinas.

Contraindicaciones

Drogas como las fenotiazinas (promazinas y clorpromazinas), están contraindicadas puesto que, como lo dice Hayes, aumentan la mortalidad del intoxicado por parathión, por potenciar la actividad de los inhibidores de colinesterasas. También se contraindican expresamente las aminas con acción cardíaca, pues ellas pueden desencadenar fenómenos de fibrilación cardíaca y muerte.

Lógicamente, las grasas y aceites absorbibles están terminantemente contraindicados por aumentar la absorción de estos tóxicos. Es pues un

grave error suministrar leche, grasas animales o aceites absorbibles.

DIFENHIDRAMINA

Propusimos, entonces, el empleo de la difenidramina -dosis de 5 mg./kg. de peso, en niños, una sola dosis por vía venosa, y 30 a 40 mg. dosis total, por la misma vía para adultos.

Actualmente hemos encontrado que podemos simplificar la aplicación de la difenhidramina, diciendo que es útil la dosis terapéutica para adultos y para niños y que la administración de este fármaco debe hacerse por unos tres a cinco días con el fin de prevenir el síndrome intermedio como lo explicamos más adelante.

La difenhidramina es un coadyuvante en el tratamiento del intoxicado por inhibidores de colinesterasas:

1. Su uso reduce las cantidades necesarias de atropina en la terapia del intoxicado.
2. La sintomatología colinérgica desaparece paulatinamente hasta llegar incluso a convertirse en sintomatología adrenérgica, lo cual habla de la bondad del tratamiento propuesto.
3. Las colinesterasas rebajadas por efecto del tóxico muestran una diferencia significativa con la tasa de ellas, una vez realizado el tratamiento con la difenhidramina.
4. Se previene que la frecuencia cardíaca caiga a niveles incompatibles con la vida.
5. Igualmente se protege la presión arterial.
6. Otros antihistamínicos ensayados por nosotros en animales de experimentación, tales como las dietilaminas (clemastina) no presentaron efectividad.

Nuestra modificación al tratamiento ha sido confirmada y utilizada por otros autores, aumentándose cada vez más el número de pacientes tratados con difenhidramina.

Su mecanismo bioquímico aún no es para nosotros totalmente claro; pero podemos presentar algunas hipótesis: Nos llama la atención la similitud de la fórmula química de la acetilcolina y la difenhidramina, pudiendo existir un antagonismo competitivo entre ambas sustancias, por los receptores. Por otra parte, sabemos que para la fosforilación de la enzima actúa como catalizador el imidazol de la histidina, la que a su vez puede actuar como

precursor de la histamina. Si tenemos en cuenta la acción competitiva de las etanolaminas y la histamina, podríamos suponer que también se realiza con la histidina y así la catálisis de la fosforilación enzimática, se podría alterar.

No podemos dejar de mencionar los trabajos hechos por Clemmons, Meyer y col (1984) quienes nos suministran un nuevo fundamento a los que anteriormente hemos expuesto en cuanto a los mecanismos de la difenhidramina utilizada en los casos de intoxicación por inhibidores de colinesterasas: estos autores realizan experimentos con difenhidramina, preconizada por nosotros, y encuentran su beneficio en los casos de intoxicación. Hernández (1973) igualmente concluía sobre su bondad en estos casos, Clemmons nos habla sobre el uso de la difenhidramina y afirma que ella puede prevenir la parálisis asociada con la intoxicación, en el síndrome "miasteniforme" por mecanismo bloqueador de receptores nicotínicos sobreestimulados.

Como queda pues claramente enunciado que puede ser la droga de elección en la prevención del síndrome intermedio, por su acción protectora de la sobreestimulación de los receptores a los efectos nicotínicos de los inhibidores de colinesterasas.

Hemos observado una rápida mejoría del paciente intoxicado y tratado con la difenhidramina y ello es explicable por los trabajos de Glazko y Drill (1949) y de Goldenberg y colaboradores (1987) al estudiar la cinética de la difenhidramina en el sistema nervioso central: estos autores encuentran que esta sustancia pasa rápidamente de la sangre al SNC, lo cual para nosotros explica su rapidez de acción.

Somos explícitos en afirmar que no se contraíndica la aplicación de atropina y de reactivadores de colinesterasas, concomitantemente con la difenhidramina, y que por el contrario, hemos observado que las dosis de atropina y de reactivadores se reducen a cantidades mínimas en pacientes con intoxicación grave.

La dosis letal calculada para la difenhidramina es de 40 mg./kg., siendo la dosis recomendada por nosotros de 30 a 40 mg. dosis total.

BICARBONATO DE SODIO

Nos parece difícil el tratamiento del paciente intoxicado por inhibidores de colinesterasa y ello nos ha llevado a realizar algunos estudios que nos proporcionen más seguridad para el paciente.

Iniciamos este estudio basados en los siguientes raciocinios:

a) Los fosforados orgánicos son ésteres del ácido fosfórico así como los carbamatos son a su vez ésteres del ácido carbámico, como lo veremos más

adelante.

b) Son extremadamente sensibles a los cambios de pH.

e) Su toxicidad disminuye al alcalinizar el medio y la hidrólisis se incrementa en unas 10 veces por cada unidad de pH, hacia la alcalinidad.

Efectuada la parte experimental en animales de laboratorio, pudimos concluir que utilizando el bicarbonato de sodio por vía venosa:

a) Reducimos la toxicidad del fosforado orgánico, al alcalinizar el medio.

b) Posiblemente al variar el pH, convertimos en "lábil" la fosforilación que clásicamente se ha tenido como "irreversible".

c) "Los fosforados orgánicos son ésteres y son extremadamente sensibles a los cambios de pH. En contacto con sustancias alcalinas, la porción esterática de la molécula se rompe. Esta propiedad es muy deseable en las reacciones de desintoxicación de la molécula y los compuestos tóxicos no persisten en el ambiente", lo dicen Nelson y Crawford.

EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

La observación clínica del estado acidobásico del paciente intoxicado por inhibidores de colinesterasa nos llevó a pensar en sus posibles cambios.

Este hecho, sobre el cual no encontramos ninguna descripción en la literatura revisada por nosotros (aún en la no citada aquí), nos llevó a enunciar que existe tendencia a presentarse acidosis en el intoxicado por fosforados orgánicos.

Basados en los resultados que hemos obtenido en la parte experimental y su utilización en humanos, recomendamos el siguiente esquema de tratamiento:

a) Medidas de oxigenación.

b) Instalación precoz de venoclisis.

c) Lavado gástrico con agua bicarbonatada al 3%.

d) Baño corporal con agua alcalinizada y cambio de vestidos.

e) Atropinización.

f) Uso de reactivadores de colinesterasas.

g) Investigación de equilibrio acidobásico y uso de bicarbonato de sodio, vía venosa.

h) Producir catarsis (con catárticos salinos).

i) Control de convulsiones (benzodiazepinas).

j) Administración intravenosa de difenhidramina.

k) Cuidado intensivo del paciente durante 48 - 72 horas.

VENOCLISIS

Consideramos que el orden que hemos establecido en este tratamiento es simplemente una forma de expresar los distintos pasos que debemos ejecutar ante el intoxicado, puesto que de la rapidez con la cual se ejecuten todos los pasos vamos a obtener mejores resultados para el paciente.

Si bien en el segundo numeral recomendamos la instalación de venoclisis, como lo enunciamos en los capítulos de generalidades de intoxicaciones, es preciso que resaltemos su importancia en estos casos. Aconsejamos que se instalen **dos venoclisis**, pues hemos observado que a veces por el difícil manejo del paciente, es preciso acelerar la vía venosa para recuperar volumen vascular y con una sola venoclisis podemos caer en el error de acelerar fármacos que debe administrarse con lentitud. El tener una segunda venoclisis nos permite esta medida sin acelerar la que contiene los fármacos.

BAÑO CORPORAL

Estos pacientes deben ser despojados de los vestidos para evitar el problema de absorción cutánea de sustancias que pueden haber quedado en la ropa, por contaminación directa de ésta o por residuos de vómito, sudor, etc. que contienen sustancia activa.

Debe tenerse especial atención en algunos sitios en donde el tóxico puede encontrarse: conducto auditivo externo, pliegues retroauriculares, uñas, cuero cabelludo (nunca rasurar, siempre lavar e inactivar mediante sustancias alcalinas) y cualquier otro pliegue corporal. Hacerse cambio frecuente de ropas de cama para evitar reabsorción de residuos que se encuentren en ellas.

CATÁRTICO

Recomendamos el suministro de catártico, pese a la diarrea que el paciente presenta en la totalidad de los casos y advertimos que el médico no debe contentarse con la expedición y ejecución de la orden de suministro del catártico, sino que debe repetir la dosis hasta obtener el efecto de catarsis, pues con ello estamos facilitando la hidrólisis del compuesto tóxico eliminando química y físicamente los residuos del inhibidor que hayan podido quedar en el tracto digestivo, especialmente a nivel intestinal, donde el vómito o el lavado gástrico tienen poca acción.

Recomendamos en estos casos la utilización de los catárticos de tipo salino, y contraindicamos los oleosos, aún los no absorbibles.

CARBÓN ACTIVADO

Es recomendable el uso de carbón activado.

CARBAMATOS

Dentro de los plaguicidas inhibidores de colinesterasas y con signología y sintomatología similar a la de los fosforados orgánicos, encontramos otro grupo importante: los carbamatos.

Algunos de los carbamatos son mencionados en el capítulo de herbicidas y los hemos llamado carbamilados, pues como puede verse no tienen como efecto principal la inhibición enzimática. Pero su distinción y conocimiento debe hacerse, pues el establecer terapéutica equivocada puede tener consecuencias fatales.

Los carbamatos son derivados del ácido carbámico.

Son inhibidores de la colinesterasa en forma reversible produciendo la carbamilación enzimática sin necesidad de metabolizarse, es decir, lo hacen directamente, pero su acción es fugaz y lábil.

Son biodegradables y no bioacumulables, siendo su acción tóxica durable algunas semanas.

Absorción

Las puertas de entrada al organismo son similares a las que hemos mencionado en los fosforados orgánicos.

Toxicidad

En general son de media o baja toxicidad, exceptuándose el aldicarb (temik) y carbofurán (furadán), metomil, lannate, methavin y nudrín que son de toxicidad alta.

Cuadro clínico

Es similar al que hemos esbozado en el capítulo de fosforados orgánicos.

REACCIONES ALÉRGICAS

Hemos tenido oportunidad de atender pacientes con reacciones alérgicas intensas, con producción de vasculitis y verdadero fenómeno anafiláctico.

Tratamiento

Nos remitimos al enunciado en el capítulo de fosforados orgánicos, pero hacemos notar que, dado que la carbamilación es fugaz y que al utilizar los reactivadores enzimáticos éstos pueden unirse a la enzima en el sitio aniónico produciendo una inactivación iatrogénica, además de que pueden formarse compuestos carbamilados tóxicos, la generalidad de los autores no recomienda el uso de reactivadores enzimáticos en los casos de intoxicación por carbamatos.

BIBLIOGRAFÍA

CUADROS, D. Valoración del clorhidrato de difenhidramina en la intoxicación experimental por parathion. Tesis de grado. Universidad Nacional de Trujillo. Perú, 1970.

DREICHMAN, W. Toxicology of Drugs and Chemicals. New York. Academic Press, 1960.

DREISBACH, R.H. Manual de envenenamientos. 2~ ed. *Manual Moderno*. México, 1974.

DRLLL, V. Farmacología Médica *La Prensa Médica*. México, 1969.

ETO, MORIFUSA, Organophosphorus Pesticides: Organic and Biologic Chemistry. Cleveland, CRC. Press, 1974.

FROSI, J. and PAUSEN, E. Poisoning due to Parathion and other Organophosphorus insecticides in Denmark. *DanishMed. Bull.* 11:169, 1964.

GIRXLDO, C.A. Medicina Forense. Bogotá. Imprenta Nal. 1978.

GOODMAN, L.S. and GILMAN, A. The Phamtacobogical Basis of Therapeutics. 6~ ed. New York. MacMillan, 1980.

GROB, D, et al. The administration of disopropyk fluorophosphate (DFP) to man. III Effect on the central nervous system with special reference to

- the electrical activity of the brain. *Bull John Hopkins Hosp.* 81:257, 1947.
- HALEY, 1, et al. Estimation of the LD 1 and extrapolation of the LD 0.1 for five organothiophosphate pesticides. *European Journal of Toxicology and Environmental Hygiene.* 8(4): 229-235, 1975.
- HAYES, W. 1. Manual clínico sobre sustancias tóxicas. Washington. (OPS Publicación Científica No. 143), 1966.
- HAYES, W.I. Toxicology of pesticides. Baltimore Williams and Wilkins, 79, 1975.
- HERNÁNDEZ, E. Estudio sobre el mecanismo de acción de la difenhidramina como antídoto en intoxicaciones por organofosforados. *Acta Médica del Valle.* 4:101-104, 1973.
- HIRAKI, K. NAMBATA, 1. Liver function in poisoning by agricultural insecticides. *Sigi Rinsho.* (Clinical Allround). 6:1326, 1957.
- HOLMES, J.H. Organophosphorus insecticides in Colorado. *Archives of Environmental Health.* 9: 445-453, 1964.
- JAPON. Ministry of Health and Welfare. *Organophosphate Poisoning.* Tokyo 1954-1970.
- JOHNSON, M.K. The Delayed Neuropathy caused by some Organophosphorus esters: Mechanism and challenge. *CRC Critical Review in Toxicology.* 3(3) 289-316. June 1975.
- KIMBROUGH, R.D. and GAINES, IB. Effect of organic phosphorus compounds and alkylating agents on the rat fetus. *Arch. Environ Health.* Chicago. 16:805, 1968.
- KORSAK, R.J. Effects of Chronic Organophosphate Pesticide Exposure of the Nervous System. *Clinical Toxicology.* 11 (1):83-95, 1977.
- KUHR, R.J. and DOROUGH, H.W. Carbamate Insecticides: Chemistry Biochemistry and Toxicology. Cleveland. CRC Press, 1976.
- LFITER, M. Farmacología. 5ª ed. Ateneo. Buenos Aires, 1975.
- MICHEL, H.O. An Electrometric Method for the determination of Red Blood Cell in Plasma Cholinesterase Activity. *J. Lab. and Clin. Med.* 34:1564-1568, 1949.
- NAMBA, 1, et al. Poisoning due to Organophosphate Insecticides. *American Journal of Medicine.* 50: 475-492, 1971.

- NELSON, D.L. Gross Pathologic Lesions associate with toxic dosis of anticholinesterase insecticides. *Vet. Med. SmallAnimal Clinical*. 6: 64, 1966.
- OSORIO, R.G, et al. Efecto protector de algunas aminas frente a distintos tóxicos. *Antio quia Médica*. 23 (34). 195-209, 1973.
- PORATH, et al. Serum cholinesterase in tetanus anesthesia.32(10): 1009-1011,1977.
- RAFELEFF, R.D. Toxicología Veterinaria. Academia. España. 224, 1967.
- REICH, G.A.; DAVIS, J.H. and DAVIES, J.F. Pesticides poisoning in South Florida. *Arch Environ Health*, Chicago, 17: 768, 1968.
- REICHERT, E.R. and KLEMMER, H.W. A note on dermal poisoning from mevinphos and parathion. *Clin. Toxicology*. 12(1):33-35, 1978.
- SIDELL, F. Sornan and 5am: Clinical Manifestations and Treatment of Accidental poisonig by Organophosphates. *Clinical Toxicology*. 7(1): 1-17, 1974.
- TEITELMEN, U, et al. Treatment of massive poisoning by the Organophosphate pesticide methidathion. *Clinical Toxicology*. 8 (3): 227-282, 1975.
- TOIVONEN, 1.; OHELA, K, et al. Parathion poisoning increasing frequency in Finland. *Lancet*. 2: 175, 1959.
- VALENCIA, C, et al. Nuevo método para el tratamiento de las intoxicaciones por fosforados orgánicos, con difenhidramma. *Antio quia Médica*. 20 (5): 249-256, 1970.1987.
- GIDE DE TREITEMENT DES INIOXICATIONS Centre de Toxicologie du Québec,
- BESSER, R, et al. End-plate dysfunction in acute organophosphate intoxication. *Neurology* 39: 561-567, 1989.
- MOHAMED, OSA., E. DIRDIRI, NI., ADAM, SEI. The Cornbined Effect or Dursban and Reldan on Nubian Goat. 32(1)1990,4748.
- IYANIWURA, TI'. Marnmalian Toxicity and Combined Exposure to Pesticides. *Ver. Hum. Toxicol*. 32 (1) Febr. 1990-58-62.

- SENANAYAKE, N., KARALLIEDDE, L. Neumtoxic effects of organophosphates insecticides: an intermediate syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1987. 316: 761-765.
- BLAKLEY, FH., SKELLY, KW. Brain Cholinesterase Activity in Animals and Birds. *Vet. Hum. Toxicol.* 30 (4) August. 1988, 329-331.
- BARBERA, C. Pesticidas Agrícolas. 4^{ta} ed. Omega. Barcelona, España, 1989.
- COOK, WO., DAHLEM, AM, et al. Reversal of Cholinesterase Inhibition and Clinical Signs and the Postmortem Finding in Mice After Intraperitoneal Administration of Anatoxin-a(s), Paraoxon or Pyridostigmine. *Vet. Hum. Toxicol.* 33 (1). Febr. 1991, 1-4.
- PRADILLA, G. En URIBE, C.S., ARANA, A., LORENZANA, P. *Neurología*. 4^{ta} Ed. CIB. Medellín-Colombia, 1991.
- BOUCHE, P., VALLAT, J.M. Neuropathies Périphériques. Dom éditeurs. París, 1992.
- HARLIN, KS., DELINGER, JA. Retina Brain and Blood Cholinesterase Levels in Cats Treated with Oral Dichlorvos. *Vet. Hum. Toxicol.* 35 (3). June 1993, 201-203.
- VICCELLIO, P. Handbook of Medical Toxicology. Little, Brown and Co. Boston. 1993, 303-313.
- MARRUECOS, L., NOGUE, S., NOLLA, J. Toxicología Clínica. Springer-Verlag Ibérica. Barcelona-España. 1993.
- CARBONELL, E., VALBUENA, A., et al. Estudio bioquímico y hematológico en un grupo de trabajadores agrícolas expuestos a Plaguicidas. *Rev. de Toxicología*. 11(2)1994,68-74.
- MATEW SANCHO, J. Toxicología Médica. Doyma. 1994, Barcelona, España.
- CONSENZA, ME., BIDANSET, J. Effects of Chlorpyrifos on Neuronal Development in Rat Embryo Midbrain Micromass Cultures. *Vet. Hum. Toxicol.* 37(2) April 1995,118-121.
- VODELA, JK., DALVI, R.R., Comparative Toxicological Studies of Chlorpyrifos in Rats and Chickens. *Vet. Hum. Toxicol.* 37(1). February 1995; 1-3.
- REPETTO, M. *Toxicología Avanzada*. Ed. Díaz de Santos. Madrid-España, 1995, 134.
- LIFSHITZ, M. et al. Carbamate Poisoning in Early

Childhood and Adults. *Clinical Toxicology*, (1)25-27.1997

CÓRDOBA PALACIO DARÍO, CADAVID, S., ANGULO D., RAMOS I., Organophosphate Poisoning: Modifications in Acid Base Equilibrium and Use of Sodium Bicarbonate as an Aid in the Treatment of Toxicity in Dogs. *Ver. Human Toxicology*. 25 February 1983

STEFANIDOU, M., et al. Bee Pseudocholinesterase as an Indicator of Exposure to Anticholinesterase Insecticides. *Ver. Human Toxicology* 40 (6) 32-37 December 1998

BLANLOEIL-Y; DELAROCHE-O. Decrease in plasma: cholinesterase activity in severe bacterial infections: comparison with the decrease observed in severe liver cirrhosis. *Ann Fr Anesth Reani*, 1996; 15(2): 220-2

RILFJORD, L.B., FJAERLI O.H., et al. Severe Organophosphate (Derneton-S-Methyl) Poisoning in a Two-Year Old Child. *Vet. Human Toxicology*. 40 (August 1998)

JOKANOVIC-M; KOSANOVIC-M; MAKSIMOVIC Interaction of organophosphorus compounds with cholinesterases in the rat. *Arch Toxicology*. 1997 70(7): 444-50

GROSFELD-H., BARAK-D, et al. Interactions of oxin reactivators with diethylphosphoryl adducts of human acetylcholinesterase and its mutant derivatives. *Molecular Pharmacology*. 1996 Sep; 50(3): 639-49

ORDENTLICH, A, et al. The architecture of human acetylcholinesterase active center probed by interactions with selected organophosphate inhibitors. *J Biol Chem*. 1996 May 17; 271(20): 11953-62

WU-SY; CASIDA-JE. Subacute neurotoxicity induced in mice by potent organophosphorus neuropathic target esterase inhibitors. *Toxicology Applied Pharmacology*. 1996 Jul; 139(1): 195-202

PEDUTO-VA; D'UVA-R; PIGA-M. Carbamate and organophosphate poisoning. *Minerva Anestesiologica* 1996 Jan-Feb; 62(1-2): 33-54

DELL'OMO-G; SHORE-RE Behavioral and physiologic effects of acute sublethal exposure to dimethoate in wood mice, *Apodemus sylvaticus*. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1996 Jul; 31(1): 91-7

BLANLOEIL Y; DELAROCHE O. Decrease in plasma cholinesterase activity

ja severe bacteri, iafectioas: comparisoa with the decrease observe ja severe liver cirrhosis. *Ann Fr Anesth Reani*, 1996; 15(2): 220-2

DOWLA-HA, et al. Comparative iahibitioa of enzyrnes human erythrocytes and plasma in vitro 1 agricultural chemicals. *Arch Enyiron Toxico?*. 1996Jul;31(1): 107-114.

LEVENGGOOD JM, et al. Orgaaochlorine polychloriaated biphenyl residuC geese (Braata canadeasis) from Chi Ver *Hum Toxico?*. 1999 Apr;41(2):71

MATI'ESON PC. Malana control in South A *Infecl Dis*. 1999 Mar-Apr;5(2):309- 1

HEMINGWAY J, et al. Pyrethroid resistanc in the head louse *Pediculus capiti* implicatioas for control. *Med Vet* 1 Feb;13(1):89-96.

PAUMGARTTEN FJ, et al. Levels of o pesticides ja the blood serum o workers from Rio de Janeiro, Bra2 Publica. 1998; 14 Suppl 3:33-9.

BLAKLEY, BR, et al. Effect of Chlorpyrif Function ja Rats. *Ver. Human Toxic* 199.

DINH CAU HOANG Herbicides ja War 2a Symposium Ed. Miaistry of H *Medical Schoo?* 1994

LaDOU JOSEPH *Medicina Laboral y Am1 Moderno*. México 1999.

LEVENGGOOD JM, et al. Orgaaochloriae pesticide aad polychloriaated biphenyl residues ja Canada geese (Braata canadeasis) from Chicago, Illinois. *Ver Hum Toxico?*. 1999 Apr;41(2):71-5.

MATI'ESON PC. Malaria control in South America. *Emerg InfeclDis*. 1999 Mar-Apr;5(2):309-1 1.

HEMINGWAY J, et al. Pyrethroid resistance mechaaisrns ja the head louse *Pediculus capitis* from Israel: implications for control. *Med Ver Enromo?*. 1999 Feb;13(1):89-96.

PAUMGARTTEN FJ, et al. Levels of orgaaochloriae pesticides ja the blood serum of agricultural workers from Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica*. 1998; 14 Suppl 3:33-9.

BLAKLEY, BR, et al. Effect of Chlorpyrifos on Immune Function ja Rats. *Ver. Human Toxico?*. 41(3) June 199.

DINH CAU HOANG Herbicides ja War 2ad. International Symposium Ed. Miaistry of Health. *Hanoi Medical Schoo?* 1994

LaDOU JOSEPH *Medicina Laboral y Ambiental. Manual Moderno*. México 1999.