

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Hospital San Vicente de Paúl, Heredia, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSA). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Societaddemedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Intoxicación por organofosforados

Organophosphate poisoning



¹Dra. Mary Orias Vásquez

Clínica de Abangares, Guanacaste, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-2310-318X>

RECIBIDO
01/03/2020

CORREGIDO
25/04/2020

ACEPTADO
01/06/2020

RESUMEN

Los organofosforados son uno de los insecticidas más utilizados en la agricultura y en el uso doméstico, las intoxicaciones ocurren por exposición ocupacional y por ingesta voluntaria. Actúa desarrollando su toxicidad en las terminaciones nerviosas a través de la hidrólisis de acetilcolina, enzima encargada de hidrolizar el acetil colina. El cuadro clínico genera un síndrome característico, con síntomas colinérgicos (broncorrea, salivación, lagrimeo, broncoespasmo, defecación, emesis, miosis, entre otro) producto a la estimulación de los receptores de muscarínicos y nicotínicos. El diagnóstico se realiza mediante la historia clínica y el examen físico. De manera adicional, se puede ayudar con exámenes de gabinete como la detección de metabolitos en la orina. Actualmente el tratamiento incluye medidas de descontaminación, soporte ventilatorio, y tratamiento farmacológico, que incluye el uso de la atropina, pralidoxima y diazepam. Además, se apoya en el uso de ruibarbo como adyuvante. El manejo adecuado de estos pacientes puede significar la diferencia entre la vida y muerte, por lo cual es importante que todo el personal de emergencia este capacitado para reconocer el cuadro clínica.

PALABRAS CLAVE: organofosforados; colinesterasa; intoxicación por organofosforados; atropina; compuestos de pralidoxima; pesticidas.

ABSTRACT

Organophosphates are one of the most widely used insecticides in agriculture and domestic use, poisonings occur from occupational exposure and from voluntary intake. It works by developing its toxicity in the nerve endings through the hydrolysis of acetylcholine, the enzyme responsible for hydrolyzing acetylcholine. The clinical picture generates a characteristic syndrome, with cholinergic symptoms (bronchorrhea, salivation, tearing, bronchospasm, defecation, emesis, miosis, among others) due to the stimulation of muscarinic and nicotinic receptors. Diagnosis is made through a medical history and physical examination. Additionally, you can help with cabinet exams like detecting metabolites in the urine. Currently treatment

¹Médica general, graduada de la Universidad de Iberoamerica (UNIBE), cod. [MED15945](#).
mave030494@hotmail.com



includes decontamination measures, ventilatory support, and pharmacological treatment, which includes the use of atropine, pralidoxime, and diazepam. In addition, it is supported by the use of rhubarb as an adjuvant. Proper management of these patients can mean the difference between life and death, so it is important that all emergency personnel are trained to recognize the clinical picture.

KEYWORDS: organophosphate; cholinesterase; organophosphate poisoning; atropine; pralidoxime compounds; pesticides.

INTRODUCCIÓN

Los compuestos organofosforados (OP) son sustancias orgánicas que tiene una estructura química de fósforo-carbono, que inhiben enzimas con actividad de la acetilcolinesterasa, lo que produce una acumulación de acetilcolina y como consecuencia una alteración en el impulso nervioso (1). Los OP se utilizan ampliamente en la agricultura como insecticidas, para el control de plagas.

Es una de las principales causas accidentales de intoxicación respiratoria. Actualmente, se adjudican más muertes a los OP que a cualquier otra sustancia en el mundo. A nivel mundial, se reportan más de 3 000 000 exposiciones por año y mueren más de 300 000 víctimas mortales, por lo cual, se considera un problema a nivel mundial (2). El objetivo este de este artículo es explicar brevemente la información disponible sobre las intoxicaciones por organofosforados, haciendo énfasis en las manifestaciones clínicas, complicaciones y tratamiento adecuado con el fin de prevenir eventos que pueden comprometer la vida.

MÉTODO

Realizamos una búsqueda bibliográfica que abarcó octubre-diciembre 2019 y

enero de 2020 en base de datos de BINASSS y solicitud a través de la biblioteca Médica del Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia. Utilizamos los siguientes descriptores: Intoxicación por organofosforados, insecticidas, organofosforados y carbamatos.

Los registros obtenidos oscilaron entre 70 y 16 registros tras la combinación de las diferentes palabras clave y en el buscador de internet "Google Scholar" con los mismos términos. La búsqueda de los artículos la realizamos tanto en español como en inglés, se limita por año de publicación, estudios comprendidos desde 2015 al 2019. El principal criterio de exclusión fue que los artículos no estuviesen entre el rango de años solicitados (del 2015 al 2019).

FISIOPATOLOGÍA

Las intoxicaciones por organofosforados se producen a través de la enzima acetilcolinesterasa en las terminaciones nerviosas, consiste en inhibir las enzimas colinesterasa de manera irreversible, especialmente la acetilcolinesterasa (AChE) en las sinapsis y las membranas de los glóbulos rojos, y la butirilcolinesterasa (BuChE) en el plasma. Esto conduce a la acumulación de acetilcolina y la posterior estimulación

de los receptores colinérgicos en las uniones neuromusculares y en los sistemas nerviosos autónomo y central, lo cual causa el síndrome clínico (3).

Los receptores muscarínicos se pueden encontrar en el Sistema Nervioso Central (SCN), glándulas exocrinas y en los órganos huecos. Asimismo, los receptores nicotínicos se encuentran en las neuronas postganglionares tanto del sistema simpático como parasimpático, la médula y la unión neuromuscular (3,4). Además, los pacientes tienden a desarrollar espasmo vascular, hipoxia tisular e isquemia inducida por una gran cantidad de ACh, lo que resulta en la liberación de una gran cantidad de mediadores inflamatorios y conduce al síndrome de disfunción orgánica múltiple y al trastorno de microcirculación.

Eventualmente, la recuperación de una intoxicación por OP puede tardar de 24 a 48 horas, esto va a depender de la cantidad y del tiempo de exposición al insecticida, pero puede tener complicaciones neurológicas, cardíacas, respiratorias y físicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gravedad y el inicio de los síntomas va a depender de una serie de factores como: el agente, la ruta, la formulación, la cantidad y la duración de la exposición. Además, las vías de exposición más común son (5):

1. Respiratoria: la más rápida, de segundos a minutos.
2. Oral: la más usada en intentos de autoeliminación, su efecto es de 30 a 90 minutos.
3. Dérmica: la más lenta, puede tardar hasta 18 horas.

El cuadro de intoxicación aguda genera una serie de síntomas y signos característicos conocidos como síndrome colinérgico. Se caracteriza principalmente por alteración del estado de conciencia, debilidad muscular y excesiva actividad secretora. También, se pueden presentar hallazgos neurológicos que incluyen debilidad en la flexión del cuello, músculo proximal y de la respiración, disminución de los reflejos tendinosos profundos y anomalías de los nervios craneales (2,6).

Entre la literatura actual, una de sus principales manifestaciones clínicas incluye lesión aguda del miocardio (IAM), insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia hepática y renal aguda. También se correlaciona con un mayor riesgo de aparición de enfermedad de Parkinson.

- **Crisis colinérgica**

Entre las características clínicas principales se encuentran lagrimeo, miosis, bradicardia, salivación, broncoespasmo, micción, emesis y diarrea (4). (Ver nemotécnico de la **TABLA 1**). Los efectos nicotínicos son semejantes a los que producen los despolarizantes de succinilcolina como fasciculaciones, debilidad muscular y parálisis. Además, los síntomas a nivel respiratorio que pueden producir la muerte son la depresión del centro respiratorio, debilidad neuromuscular, excesivas secreciones bronquiales y broncoconstricción.

- **Síndrome intermedio**

Tiene una incidencia del 10-40%. Su manifestación está relacionada con la exposición de organofosforados

TABLA 1: Nemotecnia para los síntomas colinérgicos	
S Salivation L Lacrimation U Urination D Defecation G Gastric cramp E Emesis / B Broncórrea B Broncospasm B Bradycardia	D Defecation U Urination M Miosis B Broncórrea / Broncoespasm/ Bradycardia E Emesis L Lacrimation S Salivation
Nota: S=Salivación L=Lacrimación U=Micción D=Defecación G=Calambres gástricos E=Emesis B=Broncórrea / Broncoespasmo / Bradicardia	
Fuente: Organophosphate and carbamate poisoning, Steven MID, FACEP 2019	

altamente lipofílicos y con dosis inadecuadas de oximas (2). Las alteraciones neurológicas se pueden desarrollar de 24 a 96 horas después de la exposición.

Entre sus principales manifestaciones clínicas se encuentran: debilidad en la flexión del cuello, alteraciones de los pares craneales, debilidad de los reflejos tendinosos, debilidad muscular proximal e insuficiencia respiratoria por debilidad de los músculos intercostales y diafragma (4). Generalmente, se suele resolver de forma espontánea en 1 a 2 semanas, puede requerir ventilación mecánica y no existe más tratamiento que el soporte.

- **Polineuropatía tardía inducida por organofosforados**

Se produce 3 semanas después de la exposición a organofosforados; implica la inhibición de la esterasa diana de la neuropatía, la cual es una serina esterasa, que se encuentra a nivel del cerebro, nervios periféricos, linfocitos (4).

Se puede experimentar parestesias dolorosas en patrón de guante o calcetín, seguidas de polineuropatía motora simétrica caracterizada por debilidad flácida en los miembros inferiores que puede ascender hasta las extremidades superiores. Los músculos distales son los más afectados por la neurotoxicidad (7). Los sobrevivientes pueden tener déficits neurológicos permanentes como una disminución de la memoria, inatención, depresión, psicosis y parkinsonismo. Se desconoce si estos síntomas están relacionados con la hipoxia o por la neurotoxicidad, pero puede durar de semanas a años luego de la exposición. La gravedad de la intoxicación colinérgica no está relacionada con el riesgo de desarrollar polineuropatía tardía, por ejemplo: el paratión es un agente colinérgico potente que no está relacionado con la polineuropatía tardía. Otros como triortocresilo fosfato producen pocas

manifestaciones clínicas, pero están muy involucrado en su desarrollo.

- **Lesión miocárdica**

Las manifestaciones clínicas del daño causado por los pesticidas organofosforados al miocardio varían entre los pacientes. Incluyen arritmia, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y muerte súbita (8). Se desconoce si las arritmias se producen por toxicidad directa o por hipoxia secundaria (9). Además, se ha visto que el daño inducido por los OP al miocardio humano también se correlaciona con muchos otros factores, como las formas de exposición, la dosis del pesticida, el intervalo entre la toma de pesticidas y la visita al médico.

Por lo general no implican una causa importante de mortalidad asociada a los OP, pero se le deben realizar electrocardiogramas seriados y enzimas cardíacas cada 8-12 horas a los pacientes que se encuentran en una situación crítica (9).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa, prácticamente, en la historia clínica y en el examen físico. La presencia de síntomas muscarínicos y nicóticos juntos deberían aumentar la sospecha clínica sobre este tipo de intoxicación. Además, muchos organofosforados tienen olor característico a petróleo o a ajo que puede ser útil en el diagnóstico.

Existen dos métodos que pueden ayudar en el diagnóstico:

1. Detección de metabolitos OP en orina.

2. Medición de acetilcolinesterasa: útil en intoxicaciones crónicas.

Provee un grado de toxicidad la medición la cual puede ser útil para determinar la efectividad de la terapia, sin embargo, estos métodos no están disponibles en los centros médicos (2,7).

TRATAMIENTO

Cerca del 30% de los suicidios en el mundo son por intoxicación con (OP) (10). Actualmente, el tratamiento incluye medidas generales de apoyo como descontaminación, apoyo respiratorio y tratamiento farmacológico.

El tratamiento debe garantizar la permeabilidad de la vía aérea, una adecuada ventilación, oxigenación y la estabilización de la función cardiorrespiratoria.

- **Descontaminación**

En casos de exposición tópica con riesgo de absorción dérmica se recomienda la eliminación completa de la ropa y lavado de la piel expuesta al organofosforado.

El lavado gástrico no se recomienda a pesar de que se puede realizar si el paciente se presenta con menos de una hora de la ingestión. Este procedimiento puede aumentar el riesgo de aspiración por el aumento de las secreciones y por el estado mental disminuido. La dosis estándar del carbón activado es de 1g/kg, máximo 50g (4-9).

- **Manejo inicial**

Los pacientes con el estado mental alterado requieren oxígeno al 100% y entubación endotraqueal inmediata, debido a que las intoxicaciones por

OP pueden presentar depresión respiratoria, debilidad diafragmática, broncoespasmo y aumento de las secreciones.

Además, se debe evitar la succinilcolina en la secuencia rápida de intubación porque se metaboliza por la acetilcolinesterasa, que conduce a un bloqueo neuromuscular exagerado y prolongado (9). El rocuronio que es un agente no despolarizante, se recomienda, aunque suele ser menos efectivo.

- **Atropina**

El uso de atropina se ha aceptado desde 1950. Es un inhibidor competitivo de los receptores muscarínicos tanto del sistema nervioso central y del sistema nervioso periférico, pero no posee ningún efecto sobre los receptores nicotínicos (2).

Aunque se han propuesto múltiples antídotos para el tratamiento de pacientes intoxicados con OP, solo la atropina que es un antagonista del receptor muscarínico tiene una clara evidencia de eficacia y un papel indiscutible en el tratamiento (7). Está indicado para revertir la sintomatología muscarínica como broncorrea, broncoespasmo y edema pulmonar. Además, tiene la ventaja de que ayuda a controlar las convulsiones.

Se recomienda la administración de dosis crecientes. La dosis inicial en adultos es de 2-5 mg IV y en niños 0,05 mg/kg/IV, la cual se puede repetir cada 3-5 minutos hasta que las secreciones ceden. Se debe continuar con la administración de una infusión de atropina, a iniciarse

con 10-20% de la dosis total requerida para estabilizar al paciente. (4,9).

- **Oximas**

Su principal objetivo es la reversión de los efectos nicotínicos, debilidad muscular y parálisis.

La palidoxina es un fármaco que se desarrolló en 1950, que reactiva la acetilcolinesterasa inhibida por los organofosforados. No se debe administrar sin atropina por el riesgo de empeorar los síntomas debido a la oxima inducida transitoriamente. La OMS recomienda su administración en bolos, con una dosis inicial de 30 mg/kg en adultos, 25-50 mg/kg en niños según la gravedad del cuadro clínico (11).

Posteriormente, se debe establecer una infusión de 8mg/kg/h en adultos y 10 a 20 mg/kg/h en niños, que se debe mantener durante el primer día o hasta que los síntomas de envenenamiento disminuyan (8). Se debe administrar de forma lenta durante 30 minutos para prevenir la debilidad muscular que es producto de la inhibición transitoria de acetilcolinesterasa.

Además, la administración de forma rápida se ha asociado con paro cardíaco o delirio.

Las oximas son ampliamente utilizadas y recomendadas, pero con poca evidencia de efectividad de alta calidad (10). Se requiere un programa de investigación en farmacología clínica para identificar dosis efectivas de estos antídotos y los subgrupos particulares de pacientes que podrían beneficiarse de su administración.

- **Benzodiazepinas**

Las benzodiazepinas se utilizan para prevenir o tratar las convulsiones y reducir las fasciculaciones (12). Las convulsiones después de una intoxicación por organofosforados se producen por hiperexcitación de los receptores muscarínicos y posteriormente por hiperexcitación glutaminérgica. Esta es la principal causa de daño neuronal y muerte (13).

La dosis inicial es de 5-10 mg IV cada 5 minutos hasta que paren las convulsiones. Si no se logra obtener una vía intravenosa se puede considerar como alternativa midazolam o Lorazepam (4-9). El midazolam tiene una más rápida absorción, mecanismo de acción y vida útil en comparación con el diazepam. Además, ofrece protección neuro cerebral si se administra tras la exposición o al inicio de las convulsiones (14).

- **Lo nuevo en tratamiento**

La medicina tradicional china (MTC) se ha utilizado para el manejo de intoxicación por OP durante décadas. El ruibarbo, una especie de la familia Polygonaceae en el género Rheum, es una hierba china ampliamente utilizada, se usa generalmente como laxante y eliminando toxinas internas (15). Se ha sugerido que el ruibarbo ejerce actividad antioxidante, de agregación antiplaquetaria y antiinflamatorio.

Por consiguiente, el tratamiento adyuvante con ruibarbo crudo redujo la dosis total de pralidoxima y atropina en comparación con el tratamiento habitual. Los resultados

indicaron que la dosis de ruibarbo crudo de más de 30 g/día logró una mayor reducción en la dosis total de atropina (15). Por lo tanto, se sugiere el tratamiento adyuvante en el manejo de las intoxicaciones por OP. El tratamiento en conjunto con ruibarbo crudo tuvo beneficios adicionales para reducir la incidencia del síndrome intermedio. Además, hubo menos tasas de mortalidad (5,24% frente a 9,50%) en los pacientes que habían recibido ruibarbo crudo en comparación con los controles. Además, de esto, los pacientes redujeron 2.79 días de estadía en el hospital que aquellos que no recibieron ruibarbo crudo. Aunque se han propuesto múltiples antídotos para el tratamiento de pacientes intoxicados con OP, solo un antídoto, el antagonista del receptor muscarínico atropina, tiene una clara evidencia de eficacia y un papel indiscutible en el tratamiento (16).

CONCLUSIONES

Evidenciamos que la intoxicación por organofosforados ocurre por exposición ocupacional y por ingesta voluntaria. Las manifestaciones clínicas se deben a los efectos colinérgicos producto de la activación de los receptores nicotínicos y muscarínicos ocasionando los síntomas característicos del síndrome.

Los síntomas iniciales de una intoxicación por OP son producto de la sobre estimulación de los receptores colinérgicos como broncorrea, bradicardia, miosis, lagrimeo, micción y emesis. Entre sus principales complicaciones se encuentra el síndrome

intermedio que se puede manifestar a las 24-48 horas tras la exposición, con sintomatología a nivel neurológico principalmente y suele resolver de manera espontánea después de 2 semanas. Asimismo, la polineuropatía tardía se presenta tras 3 semanas de exposición con parestesias en patrón de guante o calcetín seguido de una debilidad en miembros inferiores que puede ir ascendiendo.

El diagnóstico de la intoxicación se basa en la historia clínica y el examen físico, en ausencia de ingestión o exposición conocida, la clínica refleja la sospecha de intoxicación. también se puede ayudar

con la medición del metabolito en la orina. El uso de un antídoto específico como la atropina, que es un fármaco anticolinérgico puede aliviar los síntomas muscarínicos y revertir la depresión respiratoria central.

El uso temprano y adecuado de medicamentos anticolinérgicos es un factor de influencia importante para el éxito del tratamiento. Los resultados de metaanálisis sugieren que el tratamiento adyuvante con ruibarbo crudo puede ofrecer beneficios adicionales para reducir la incidencia de síndrome intermedio.

REFERENCIAS

1. Marrero, S., González, S., Guevara, H. and Eblen, A. (2017). Evaluación de la exposición a organofosforados y carbamatos en trabajadores de una comunidad agraria. Revista Científica de América Latina, (1), pp.30-40. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375752386005>
2. M. King, A. and K. Aaron, C. (2015). Organophosphate and Carbamate Poisoning. Emerg med Clin N AM, (33), pp.133-151. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2014.09.010>
3. Costa, L. (2017). Organophosphorus Compounds at 80: Some Old and New Issues. Oxford University Press on behalf of the Society of Toxicology, (162 (1), pp.24-35. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx266>
4. Saborio Cervantes, I., Mora Valverde, M. and Duran Monge, M. (2019). Intoxicación por organofosforados. Revista Medicina Legal de Costa Rica, (vol. 36(1), pp.111-116. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v36n1/2215-5287-mlcr-36-01-110.pdf>
5. Konickx, I., Bingham, K. and Eddleston, M. (2015). Is oxigen required before atropine administration in organophosphorus or carbamate pesticide poisoning?. Clinical Toxicology, (52), pp.531-537. <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.915411>
6. Ratna Bajracharya, S., Narayan Prasad, P. and Ghimire, R. (2016). Management of Organophosphorus Poisoning. Journal of Nepal Health Research Council, (Vol. 14), pp.131-138. Disponible en: https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/28327676/Management_of_Organophosphorus_Poisoning_
7. Virú Loza, M. (2015). Manejo actual de las intoxicaciones agudas por inhibidores de la colinesterasa: conceptos erróneos y necesidad de guías peruanas actualizadas. Anales de la Facultad de Medicina, (76 (4), pp.431-437. <https://doi.org/10.15381/anales.v76i4.11414>

8. Chen, K., Zhou, X., Sun, C. and Yan, P. (2019). Manifestations of and risk factors for acute myocardial injury after acute organophosphorus pesticide poisoning. *Wolters Kluwer Health, Inc.*, (98:6), pp.1-5. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014371>
9. Bird, MD, FEACEP, S. and J TRaub,MD, S. (2020). Organophosphate and Carbamate poisoning. (Topic 339, version 24), pp.1-17. Disponible: <https://www.uptodate.com/contents/organophosphate-and-carbamate-poisoning>
10. Wang, L. and an, S. (2015). Adjuvant treatment with crude rhubarb for patients with acute organophosphorus pesticide poisoning: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Elsevier Inc.*, (23), pp.794-801. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2015.09.001>
11. Eddleston, M. (2019). Novel clinical toxicology and organophosphorus insecticide self- poisoning. *Rev. Pharmacol.Toxicol*, (59), pp.341-360. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021842>
12. Brvar, M., Ying Chan, M., H. Dawson, A., R. Ribchester, R. and Eddleston, M. (2018). Magnesium sulfate and calcium channel blocking drugs as antidotes for acute organophosphorus insecticide poisoning. *Clinica Toxicology*, (56), pp.725-736. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1446532>
13. Vucinic, S., Bokonjic, D. and Jokanovic, M. (2018). Acute organophosphate poisoning: 17 years of experience of the national poison control center in servia. *toxicology*, (409), pp.73-79. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.07.010>
14. Aroniadou-Anderjaska V, Figueiredo TH, Aplan JP, Braga MF. Targeting the glutamatergic system to counteract organophosphate poisoning: A novel therapeutic strategy. *Neurobiology of Disease*. 2020 01;133:104406. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.02.017>
15. Dong, H., Weng, Y., Zhen, G., Li, F., Jin, A. and Liu, J. (2017). Clinical emergency treatment of 68 critical patients with severe organophosphorus poisoning and prognosis analysis after rescue. *Wolters Kluwer Health, Inc.*, (96:25), pp.1-4. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007237>
16. Eddleston, M. and Chowdhury, F. (2015). Pharmacological treatment of organophosphorus insecticide poisoning: the old and the (possible) new. *British Journal of Clinical Pharmacology*, (81:3), pp.462-470. <https://doi.org/10.1111/bcp.12784>