



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“ESTRÉS OXIDATIVO EN LA INTOXICACIÓN POR  
ORGANOFOSFORADOS”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO  
DE MÉDICO**

**AUTOR: MATEO DANIEL VÁSQUEZ CÓRDOBA  
DIRECTOR: DRA. MONICA ABAD TERÁN**

**CUENCA - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“ESTRÉS OXIDATIVO EN LA INTOXICACIÓN POR  
ORGANOFOSFORADOS”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO  
DE MÉDICO**

**AUTOR: MATEO DANIEL VÁSQUEZ CÓRDOBA  
DIRECTOR: DRA. MONICA ABAD TERÁN.**

**CUENCA - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**Mateo Daniel Vásquez Córdoba** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0104364526**. Declaro ser el autor de la obra: **“ESTRÉS OXIDATIVO EN LA INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADOS”** sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **13 de febrero de 2023**

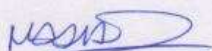


F. ....  
**Mateo Daniel Vásquez Córdoba**  
C.I. **0104364526**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado ***"ESTRÉS OXIDATIVO EN LA INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADOS"*** realizado por **MATEO DANIEL VÁSQUEZ CÓRDOBA** con documento de identidad No. **0104364526**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 13 de febrero de 2023

F:   
.....  
**Dra. Mónica Abad Terán**  
**DIRECTOR / TUTOR**

## RESUMEN

**Introducción:** El mecanismo más importante en la toxicidad de los organofosforados (OF) es a través de la inhibición de la acetilcolinesterasa, algunos autores indican la participación de vías adicionales. El estrés oxidativo es uno de los más intensamente estudiados.

**Metodología:** Es un estudio de tipo de descriptivo, una revisión amplia de la literatura sobre el papel del estrés oxidativo en la intoxicación por OF, la exploración de las reseñas se realizó en bases de datos científicas, como Pub Med, Scielo, Biblioteca Cochrane, y Science Direct entre 2018 a 2022, mediante PRISMA.

**Resultados:** Según estos autores el estrés oxidativo juega un papel importante en dentro de la fisiopatología de la intoxicación por OF, lo que provoca la generación de radicales libres, causando la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ERO), alteración en el sistema enzimático depurador y agotamiento de las reservas de antioxidantes celulares, lo que finalmente da como resultado daños en las células, a nivel molecular provocan daños en el ADN, además de causar daños en los sistemas. Los enfoques terapéuticos actuales no parecen cubrir todos los posibles mecanismos implicados en este proceso patológico. El tratamiento no siempre contrarresta los efectos del estrés oxidativo en los pacientes intoxicados con OF y podrían contribuir al estrés oxidativo por sí mismos.

**Conclusiones:** El daño oxidativo inducido, sugiere que las defensas antioxidantes endógenas se activan en la intoxicación aguda por OF. Este mecanismo de daño está relacionado con múltiples enfermedades que involucran cambios en los sistemas.

**Palabras Clave:** Intoxicación por Organofosforados, Estrés Oxidativo, Complicaciones.

## ABSTRACT

**Introduction:** The most important mechanism in the toxicity of organophosphates (OPs) is inhibiting acetylcholinesterase. Some authors point to the involvement of other pathways. Oxidative stress is one of the most intensively studied.

**Methodology:** This is a descriptive study, a comprehensive literature review on the role of oxidative stress in poisoning OPs. The investigation of the reviews was based on scientific data, such as PubMed, SciELO, Cochrane Library, and ScienceDirect, between 2018 and 2022, using PRISMA.

**Results:** According to these authors, oxidative stress plays an essential role in the pathophysiology of OPs intoxication, leading to the formation of free radicals, which results in the accumulation of reactive oxygen species (ROS), alteration of the enzymatic scavenging system, and depletion of cellular antioxidant reserves, ultimately leading to cellular damage that causes DNA damage at the molecular level as well as damage to systems. Current therapeutic approaches do not seem to cover all possible mechanisms involved in this pathological process. Treatment does not always counteract the effects of oxidative stress in OPs-intoxicated patients and may contribute to oxidative stress.

**Conclusions:** The induced oxidative damage suggests that endogenous antioxidant defenses are activated during acute OPs intoxication. This mechanism of damage is associated with numerous diseases involving systemic changes.

**Keywords:** organophosphate intoxication, oxidative stress, complications.

## CONTENIDO

RESUMEN.....	4
ABSTRACT .....	5
1.1. INTRODUCCION .....	8
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
1.3. JUSTIFICACION .....	12
CAPITULO II:.....	13
2.1. INTOXICACION POR ORGANOFOSFORADOS .....	13
2.1.2. Epidemiologia.....	13
2.1.3. Mecanismo de Acción.....	14
2.1.4. Manifestaciones Clínicas.....	15
2.1.4.1. Crisis Colinérgica .....	15
2.1.4.2. Síndrome Intermedio .....	16
2.1.4.3. Polineuropatía retardada inducida por organofosforados.....	17
2.1.5. Manejo .....	17
Reanimación y manejo de la vía aérea .....	18
Descontaminación .....	18
Hemodiálisis .....	18
2.1.6.1. Tratamiento farmacológico aprobado por la FDA .....	19
Antídoto: atropina.....	19
Oximas .....	19
Control de las convulsiones: benzodiazepinas .....	20
2.2. ESTRÉS OXIDATIVO.....	21
2.2.2. Papel del estrés oxidativo en la intoxicación subaguda y crónica pororganofosforado.....	24
CAPITULO III.....	25
3.1. OBJETIVO GENERAL:.....	25
3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS: .....	25
4.1. Descripción metodológica:.....	26
4. METODOLOGÍA.....	26
4.2. Criterios de Inclusión .....	26
4.3. Criterios de Exclusión.....	26
4.4. Fuentes:.....	26
4.5. Estrategia de Búsqueda: .....	26
4.6. Términos de la búsqueda (palabras clave).....	27
4.7. Proceso de Recopilación y Extracción de Datos:.....	27
4.8. Bibliométrica .....	27

4.9.	Búsqueda de la información. ....	27
4.10.	Síntesis de resultados .....	28
4.11.	LISTA DE DATOS .....	29
4.12.	ASPECTOS ETICOS.....	29
4.13.	FINANCIAMIENTO .....	29
	CAPITULO V.....	30
5.1.1	PAPEL DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN LA INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADO.....	30
	Tabla 1: Papel del Estrés Oxidativo en la Intoxicación por OF .....	30
5.2	COMPLICACIONES ASOCIADAS AL ESTRÉS OXIDATIVO EN INTOXICACIÓN POR COMPUESTOS ORGANOFOSFORADO.....	33
	Tabla 2: Complicaciones Asociadas al Estrés Oxidativo en la Intoxicación por Organofosforados..	33
5.3	TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN POR COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS.....	40
	Tabla 3: Tratamiento de la Intoxicación por Organofosforados. ....	40
	CAPITULO VI .....	48
6.1	LIMITACIONES .....	59
	CAPITULO VII .....	61
	Bibliografía: .....	63

## CAPITULO I

### 1.1. INTRODUCCION

Los OF se sintetizaron por primera vez en Alemania antes de la Segunda Guerra Mundial, se calcula que el número de intoxicaciones con compuestos OF es de tres millones al año, y el número de muertes de aproximadamente 100.000 al año (1).

Los OF, entre otros plaguicidas, son los más tóxicos para los vertebrados, al no tener selectividad sobre donde actúan estos compuestos genera efectos nocivos tanto en la especie objetivo, y en los seres vivos con los que está en contacto incluido el ser humano (2).

El modo de exposición a los insecticidas organofosforados incluye el gastrointestinal, el inhalatorio y el dérmico. La intoxicación se produce como resultado del uso agrícola, el suicidio o la exposición accidental (3).

Los organofosforados son una clase de insecticidas cuya principal diana es la acetilcolinesterasa (AChE), que hidroliza la acetilcolina, un importante neurotransmisor (4). El principal efecto clínico de la intoxicación aguda por insecticidas organofosforados consiste en la inhibición no reversible de la acción de esta enzima en la sangre y el sistema nervioso, lo que da lugar a la aglomeración de acetilcolina y a la activación de los receptores muscarínicos y nicotínicos, lo que puede causar la muerte (5).

La sobreestimulación de los receptores muscarínicos provoca convulsiones, secreción excesiva, aumento de la actividad intestinal y vesical con náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, incontinencia de heces y orina y convulsiones (6). La sobreestimulación de los receptores nicotínicos provoca hipertensión, taquicardia, calambres musculares, fasciculaciones, debilidad y parálisis. La muerte suele producirse por insuficiencia respiratoria (4,6). El síndrome intermedio es una entidad clínica distinta. Suele producirse entre 24 y 96 horas después de la ingestión de un compuesto OF tras una crisis colinérgica inicial, pero antes de la esperada aparición de la polineuropatía retardada (7). Este síndrome se caracteriza por una debilidad

prominente de los flexores del cuello, los músculos de la respiración y los músculos de las extremidades proximales (7,8). Aunque la patogénesis exacta del síndrome intermedio no está clara, los mecanismos propuestos incluyen la inhibición persistente de la AChE que conduce a la parálisis funcional de la transmisión neuromuscular, la necrosis muscular y el daño oxidativo de los radicales libres en los receptores (7,9).

La rápida acumulación de AChE varía según la dosis de insecticida. La toxicidad aguda se manifiesta como una crisis colinérgica con secreciones glandulares excesivas y debilidad, miosis y fasciculación muscular (10).

Así pues, el más afectado de la acción de los OF es el sistema nervioso central (SNC) y periférico. Muchos autores postulan que estos compuestos, tanto en la intoxicación aguda como en la crónica, perturban los métodos redox, modificando la acción de las enzimas antioxidantes e induciendo el aumento de la peroxidación lipídica en diversos órganos (3,4,9).

## **1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se calcula que 3 millones o más de personas en todo el mundo están expuestas a los organofosforados cada año (6).

Gutiérrez et al.(11), determinó que el 86.1% de los envenenamientos se proporcionaron por órgano fosforados, el 60,8% de los casos se originó por exposiciones de tipo accidental y 24,8% por intención suicida. Oscco — Leon (12) , en su estudio en un centro hospitalario de Perú en el año 2017, el 81.1% de las intoxicaciones fueron intentos autolíticos. Paz — Quinaluisa (13), evidenció que, de los 2586 niños, 78 (3%), presentaron intoxicación por inhibidores de la colinesterasa, de estos el 23,1% correspondía a intoxicación por organofosforados, todas fueron intoxicaciones accidentales. Morales — Orellana (6) realizado en el HJCA en Cuenca presentaron 83 pacientes con intoxicación por OF, el 51,8% fueron intentos autolíticos, con una mortalidad del 3.6%.

Según lo mencionado en el estudio de Martínez (14) en Ecuador en el año 2011, según el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico CIATOX, el 49,2% de casos por intoxicaciones fueron por plaguicidas. En cambio, según el mismo CIATOX, las estadísticas han ido en descenso para el año 2017 esta cifra disminuyo al 27,11%, y para el 2021 las intoxicaciones por plaguicidas fueron solo de 13,25% (15).

En el Ecuador pese a que existe una notable disminución en la prevalencia de las intoxicaciones por plaguicidas casi del 75%, por su amplio uso dentro de la agricultura trae consecuencias significativas en los agricultores por el uso desmesurado con la finalidad de proteger sus cosechas, como fuente de ingreso.

La naturaleza de los efectos tóxicos de los OF varía de agudos, intermedios a crónicos, y dependen notablemente de la cantidad absorbida y la vía de exposición. Los mecanismos exactos responsables de los efectos adversos para la salud que no están relacionados con la inhibición de la AChE y la sobreestimulación directa de los receptores colinérgicos siguen siendo objeto de una amplia investigación. Su

comprensión puede proporcionar enfoques prometedores en la terapia y profilaxis de las condiciones médicas retardadas y a largo plazo mediadas por OF.

En esta revisión, se describe cómo influye el estrés oxidativo en la fisiopatología de la intoxicación por OF, que se ha observado tanto en las intoxicaciones por OF con una manifestación colinérgica significativa. Se describen los posibles mecanismos del estrés oxidativo provocado por los OF, centrándose en el daño muscular y cerebral.

### **1.3. JUSTIFICACION**

En esta revisión, se describió el papel del estrés oxidativo en la fisiopatología de la intoxicación por organofosforados (16). Los compuestos organofosforados provocan la inhibición de la acetilcolinesterasa, lo que da lugar a una sobreestimulación de los receptores colinérgicos y al síndrome colinérgico agudo (9). Los individuos afectados desarrollan una insuficiencia respiratoria aguda, mientras otros desarrollan disfunción retardada de la unión neuromuscular. La parálisis resultante, conocida como parálisis de tipo II o síndrome intermedio- requiere un soporte ventilatorio prolongado (17,18). Algunos investigadores han planteado la hipótesis de que el estrés oxidativo es uno de los mecanismos que está detrás de las complicaciones asociadas a la intoxicación por insecticidas con compuesto de organofosforado (19,20).

Por esto es importante describir el papel del estrés oxidativo en la intoxicación por organofosforados, pues este constituye un problema de salud, el cual sigue afectando a nivel global, pero con una notable disminución en su incidencia en la población, en donde su uso se ha limitado a las zonas agrícolas y con muy poca frecuencia en intentos autolíticos. La información recopilada en el presente estudio servirá de base para futuras investigaciones a nivel de salud, además de contribuir con información de relevancia en correlación con este tema.

## **CAPITULO II:**

### **2. MARCO TEÓRICO**

#### **2.1. INTOXICACION POR ORGANOFOSFORADOS**

##### **2.1.1. Definición de organofosforados**

Los organofosforados (OF) son sustancias orgánicas que poseen una estructura química de fosforo-carbono que actúan inhibiendo las enzimas de acetilcolinesterasa, lo que causa una estimulación colinérgica excesiva de las terminales nerviosas (18,21), evidenciándose en manifestaciones que abarcan el SNC como el sistema nervioso periférico (SNP) (22).

Los OF se encuentran usualmente en pesticidas, utilizados en la agricultura, otros son utilizados en guerras de tipo químicas y agresiones terroristas (23), y unos pocos se utilizan terapéuticamente como la fisostigmina (24).

##### **2.1.2. Epidemiología**

Se calcula que 3 millones o más de personas en todo el mundo están expuestas a los organofosforados cada año, lo que supone unas 300.000 muertes. En Estados Unidos, se producen unas 8.000 exposiciones al año con muy pocas muertes (2,5).

Paz — Quinaluisa (13), en su estudio realizado en el Hospital Francisco Icaza Bustamante en Guayaquil en el año 2019 en niños de 1 a 10 años, 2586 niños fueron atendidos en ese periodo de los cuales 78 (3%), presentaron envenenamiento por inhibidores de la colinesterasa, de estos el 23,1% correspondía a intoxicación por organofosforados, todas fueron intoxicaciones accidentales.

Gutiérrez et. al. (11), determinaron que el 86.1% de los envenenamientos se dieron por órgano fosforados, el grupo etario principalmente afectado correspondieron a pacientes adultos en un 47,3% y preescolares 31,3%; al analizar el tipo de exposición, el 60,8% de los casos se originó por exposiciones accidentales y 24,8% por intento suicida.

Morales — Orellana (6) realizado en el HJCA en Cuenca presentaron 83 pacientes con envenenamiento por OF, la edad media fue de 29.3 años, los pacientes de 20-64 años

fueron los más afectados, el 59% eran varones, el 51,8% fueron intentos autolíticos, con una mortalidad del 3.6%.

Pedrozo et al (25), en su estudio en casos de envenenamiento agudo por plaguicidas en Itapua Paraguay, encontró que 111 (52%) eran hombres; edad media 25 años; la intoxicación fue accidental, el 100% de los afectados sobrevivieron.

Kojidi et. al. (1) recogieron los datos clínicos de los pacientes remitidos al Hospital Razi, de Rasht (Irán), envenenados con toxinas organofosforadas. Los resultados mostraron que la mayoría de los casos de intoxicación fueron hombres (73%) y alrededor del 27,2% de los pacientes se encontraba en el grupo de edad de 45-60 años (la mayor frecuencia en los grupos de edad). En total, 186 (46,2%) pacientes estuvieron expuestos a las toxinas organofosforadas por vía respiratoria y 215 (53,4%) por vía oral.

Oscoco – Leon (12) , en su estudio en un centro hospitalario de Perú en el año 2017, el 81.1% de los pacientes afectados la intoxicación fue de forma voluntaria.

### **2.1.3. Mecanismo de Acción**

Los OF son sustancias que se pueden ingresar al organismo a través de múltiples vías como; vía digestiva, vía respiratoria y vía dérmica, en general, inhiben la enzima acetilcolinesterasa, que hidroliza la acetilcolina y el neurotransmisor excitador en los vertebrados y los insectos (3). La inhibición de la acetilcolinesterasa y la consiguiente acumulación de acetilcolina en la unión sináptica da lugar a una estimulación continua del tejido postsináptico (18).

La acetilcolina es un neurotransmisor que se une a los receptores muscarínicos y nicotínicos, cuando se inhibe, la acetilcolinesterasa se reactiva rápidamente en función de la estructura química del OF utilizado (17,26). La inhibición de la acetilcolinesterasa por parte de los organofosforados que poseen una estructura de di metil y di etil fosfato es, en la mayoría de los casos, no reversible (12). En el caso de los agentes de guerra química organofosforados, como el tabún y el sarín, no suele producirse una reactivación rápida/espontánea de la acetilcolina debido a sus radicales ramificados (3).

Derivando de la estructura química del OF, este logra formar un cambio conformacional en la enzima inhibida, en donde la enzima fosforilada “decae” a través de una des-

alquilación del grupo del sitio de acción, incapacitando la reactivación de la misma tras la administración de un antídoto oxima (21,27).

La rehabilitación de una intoxicación leve puede durar entre 24 y 48 horas variando con la cantidad y tiempo de exposición al compuesto, estas pueden generar complicaciones neurológicas, físicas y psiquiátricas a largo plazo (28).

#### **2.1.4. Manifestaciones Clínicas**

La gravedad de los síntomas varía según múltiples factores como la conversión enzimática a metabolitos activos, la lipofiliidad, el tipo de agente, la ruta de exposición, el tipo de agente, la cantidad a la que estuvo expuesto el paciente, la edad y las comorbilidades (29).

En la mayoría de las sustancias, que son absorbidas por exposición inhalatoria y oral, inicia con síntomas a las 3 horas de estar en contacto con el agente, mientras que en un paciente con exposición dérmica sus síntomas inician en promedio 12 horas luego de estar en contacto con el organofosforado.

Los elementos lipofílicos se encuentran relacionados con un comienzo retardado de la sintomatología hasta 5 días posteriores al contacto, y muestran un tiempo de enfermedad mayor; de hasta 30 días, esto debido a la redistribución en el tejido adiposo (3). Se han postulados dos potenciales etiologías que conllevan a las manifestaciones clínicas, una es la inhibición de la AchE, y la otra etiología planteada se debe a un manejo ineficaz y una inhibición mantenida de la enzima, esto por el mal uso de oximas.

Los efectos producidos por una intoxicación aguda se dividen en 3 fases, que son; crisis colinérgica, síndrome intermedio y la polineuropatía tardía inducida por organofosforados

##### **2.1.4.1. Crisis Colinérgica**

Se produce cuando la acetilcolinesterasa se inhibe tras la acumulación de acetilcolina en las uniones sinápticas y neuromusculares de las vías colinérgicas, lo que da lugar a la sobreestimulación de los receptores postsinápticos muscarínicos y nicotínicos (27).

El síndrome colinérgico es una consecuencia de la exposición a los organofosforados, en los minutos u horas siguientes a la exposición (5). Algunos de los síntomas del síndrome colinérgico son sudoración, lagrimeo y salivación, dificultades respiratorias y tos, miosis, disnea, sibilancias, bradicardia, cianosis, náuseas, vómitos, defecación y micción involuntaria, dolor de cabeza, mareos, confusión y ataxia, entre otros (3). Algunos pacientes que sobreviven al primer día pueden experimentar o mostrar cambios de personalidad, episodios psicóticos, paranoia, y los problemas psiquiátricos existentes pueden exacerbarse (30). Puede haber alucinaciones y pesadillas, así como trastornos de la atención y la memoria. También se ha demostrado que la muerte causada por la intoxicación por organofosforados podría estar mediada centralmente, ya que la muerte se produciría por insuficiencia respiratoria (resultante de la depresión del centro respiratorio del cerebro y parálisis de los músculos respiratorios) (29,31).

El síndrome colinérgico suele diagnosticarse en función de los antecedentes, la situación de la exposición y la presentación clínica, y se utilizan pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico mediante el análisis de la acetilcolinesterasa en sangre o la actividad de la colinesterasa en plasma/suero (3,32).

#### **2.1.4.2. Síndrome Intermedio**

El síndrome intermedio se denomina así porque comienza alrededor de 24-96 horas después de la exposición inicial y puede durar de 5 a 18 días; y en casos muy raros, puede durar hasta 21 días según Das et al. (4). Las características del síndrome intermedio son la insuficiencia respiratoria aguda como resultado de la parálisis de los músculos respiratorios (31). Otros síntomas son la debilidad de la flexión del cuello, la debilidad del músculo de la extremidad proximal que se manifiesta como abducción del hombro y la debilidad de la flexión de la cadera (7).

Normalmente, tras la excreción de metabolitos de organofosforados en la orina y una marcada reducción del nivel de colinesterasa, podría decirse que el síndrome intermedio es una disminución del número de receptores colinérgicos funcionales en la membrana o un fallo en la liberación de acetilcolina (8). Los di etil-organofosfatos son menos propensos a producir síndrome intermedio que los organofosforados dimetílicos (8).

### **2.1.4.3. Polineuropatía retardada inducida por organofosforados**

La polineuropatía retardada inducida por organofosforados es poco frecuente y se manifiesta entre 10 y 20 días después de una única exposición al insecticida organofosforado (26). Se trata básicamente de una axonopatía sensoriomotora distal en la que se degeneran los axones largos del sistema nervioso central y periférico, lo que puede dar lugar a una parálisis unas 2 o más semanas después de la exposición a los organofosforados (33). Se observaron brotes de polineuropatía retardada inducida por organofosforados en seres humanos en algunos países como Marruecos y EE.UU (26), mientras que también se ha observado en algunos animales como ovejas y pollos. También se ha descubierto que el paratión, el leptofós, el metamidofós, el malatión y algunos otros organofosforados inducen polineuropatía (3).

Aunque el mecanismo por el que se desarrolla la polineuropatía se conoce del todo, se cree que la actividad de la esterasa diana en el sistema nervioso se pierde gradualmente, por lo que se interrumpen los fosfolípidos de la membrana y las funciones del retículo endoplásmico, que incluye los transportes axonales, así como la interacción entre la glía y los axones (17). Sin embargo, que puede estar causada por la exposición a compuestos organofosforados en grandes dosis tóxicas, lo que puede provocar la muerte aguda de células neuronales en el cerebro (34).

### **2.1.5. Manejo**

#### **2.1.5.1. Tratamiento de las Manifestaciones Agudas**

Las guías clínicas identificaron dos componentes principales para el manejo inicial de los individuos envenenados con OF: la rápida administración rápida del antídoto además de la ventilación de apoyo (33). La ventilación es necesaria principalmente porque la insuficiencia respiratoria representa la consecuencia más peligrosa para la vida de la intoxicación por OF y, en muchos casos, suele estar asociada a resultados fatales. Los primeros pasos que se realizan tan pronto como se reconocen los síntomas de la intoxicación por OF son las más críticas para el en el manejo exitoso de la intoxicación por OF (35). El tratamiento de seguimiento también es importante en casos específicos en los que surgen complicaciones graves y se dispone de una opción de profilaxis para ayudar a prevenir para ayudar a prevenir las recidivas.

### ***Reanimación y manejo de la vía aérea***

Los pacientes con intoxicación por OF deben ser ingresados inmediatamente en la UCI general y tratados como una emergencia médica. Se debe realizar inicialmente el ABC de la reanimación cardiopulmonar para permitir que el paciente recupere la conciencia y restaurar sus funciones fisiológicas normales. Además, se debe suministrar oxígeno al 100% a través de una máscara de oxígeno junto con la reposición de líquidos para mejorar el suministro de oxígeno a los tejidos y prevenir daños mayores (36).

### ***Descontaminación***

La descontaminación dérmica, ocular y gástrica, ya que los OF se disuelven en soluciones acuosas alcalinas, el cuerpo del paciente debe lavarse con agua y jabón después de quitarse toda la ropa y los accesorios, para eliminar los residuos de OF restantes (35). Por último, se recomienda encarecidamente la descontaminación gástrica en las primeras 1-2 horas de la ingestión de OF para prevenir la aspiración, pero puede seguir siendo eficaz hasta 12 horas después de la ingestión de OF en caso de que el paciente llegue tarde al servicio de urgencias. Se aconseja repetir la descontaminación gástrica tres veces separadas por intervalos de 4 horas y seguir con una dosis de 50 g de carbón activado al final (4,35).

### ***Hemodiálisis***

La eliminación directa de OF del torrente sanguíneo puede mejorar la eficacia terapéutica de los agentes convencionales utilizados. La utilización de la hemofiltración y la hemoperfusión en algunos casos de en algunos casos de intoxicación por OF, como es el estudio de retrospectivo de Jiang et. al. (37) que evalúan la eficacia clínica de la hemoperfusión sola y la hemoperfusión combinada con hemodiálisis han demostrado varias ventajas para estos procedimientos. Su uso se asoció a una reducción de las tasas de incidencia de complicaciones y reacciones adversas relacionadas con la medicación, un menor tiempo de reactivación de la AChE y un menor tiempo de ventilación de ventilación, mejores resultados clínicos y mayores tasas de supervivencia global (33).

### **2.1.6.1. Tratamiento farmacológico aprobado por la FDA**

#### ***Antídoto: atropina***

El antídoto de elección para la intoxicación por OF es la atropina, ya que actúa inhibiendo competitivamente la unión de la acetilcolina a los receptores M para revertir los primeros signos de toxicidad por OF (37). Para el tratamiento en un servicio de urgencias hospitalario, la administración intravenosa (IV) suele estar disponible y se considera la vía de administración preferida, mientras que la intramuscular es la preferida, mientras que los auto inyectores intramusculares (IM) se distribuyen se dispensan para la autoadministración fuera del hospital (36).

Sin embargo, los auto inyectores IM están disponibles principalmente para su uso por los soldados en el campo de batalla y fueron diseñados específicamente para penetrar en los trajes de "química biológica nuclear" (38). La dosis inicial recomendada para adultos es de 2 mg, lo que equivale a un auto inyector. Se pueden administrar más dosis cada 5-10 minutos dependiendo de la capacidad de respuesta del paciente y un máximo de tres auto inyectores. El secado de las secreciones marca el comienzo de la atropinización y el punto final de la dosificación de atropina (36,37). Destacando que el auto inyector en nuestro medio aun es de distribución limitada, para los casos graves en los que los pacientes son no pueden inyectarse varias veces con el auto inyector, Se recomienda la administración de bolos e infusiones con 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 (39).

#### ***Oximas***

Después de estabilizar al paciente con una dosis inicial de atropina los procedimientos de seguimiento comienzan principalmente con la identificación del agente causal de la OF si es posible, además de la monitorización continua de funciones fisiológicas (40). Las oximas se administran entonces como agentes de reversión para restaurar la actividad de la AChE y actúan de la AChE y actúan uniéndose a la fracción de fosfato

de la OF y desplazándola de los sitios activos de la AChE, lo que ayuda a restablecer las funciones nerviosas y musculares (41).

Actualmente, el único derivado de la oxima aprobado por la FDA es el cloruro de 2- pralidoxima (2-PAM), ya que es un fármaco seguro y potente que contrarresta los efectos de la mayoría de los agentes nerviosos si se administra correctamente. Al igual que la atropina, existe un auto inyector IM de 2-PAM está disponible para el tratamiento extrahospitalario en una dosis de 600 mg/ 2ml (42), mientras que la vía intravenosa es la vía de administración preferida en el ámbito hospitalario, es una dosis inicial IV, 30 mg/kg, para infusión durante 30 min después de la dilución en solución de dextrosa al 5%, y a partir de entonces se recomienda una infusión de 8 mg/kg/h (40,41). Alternativamente, hay otros pocos compuestos de oxima que están disponibles en el mercado, como la obidoxima, la metoxima trimedoxima (TMB4) y asoxima (HI-6). Aunque la obidoxima y la trimedoxima se consideran los agentes más prometedores su uso es limitado debido a sus altos perfiles de toxicidad (35). Las oximas también se añaden a la atropina para potenciar sus efectos en la administración de emergencias extrahospitalarias.

#### ***Control de las convulsiones: benzodicepinas***

En los casos en que las convulsiones inducidas por la OF no se controlan adecuadamente pueden producirse consecuencias graves, como daños cerebrales permanentes pueden desarrollarse (43). Aunque el diazepam ha sido durante mucho tiempo el fármaco de elección para las convulsiones agudas persistentes, el midazolam, en estudios en animales han demostrado unas propiedades farmacocinéticas y el inicio de la acción como anticonvulsivo (44). El midazolam puede administrarse en forma de inyecciones intravenosas o IM al inicio de las convulsiones. Sin embargo, retrasar su administración puede dar lugar a una reducción de la potencia, lo que puede provocar una epilepsia crónica en determinados casos. La dosis sugerida en base a estos estudios es de 2,2 mg/kg, que puede variaren función del tipo de OP causal y de lo pronto que se haya administrado el midazolam desde el inicio de la convulsión (43,44).

## **2.2. ESTRÉS OXIDATIVO**

El estrés oxidativo, definido como un grave desequilibrio entre el aumento de la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO), las especies reactivas de nitrógeno (ERN) y la defensa antioxidante, da lugar a la alteración de un estado redox celular y al daño macromolecular asociado (45).

En las células vivas, más del 90% de las ERO se originan en las mitocondrias a través del escape de electrones de la cadena de transporte de electrones mitocondrial, que está acoplada a la fosforilación oxidativa y a la producción de ATP (46). Las ERO más comunes producidas por las mitocondrias incluyen el radical anión superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ). Posteriormente, el  $O_2^{\cdot-}$  es convertido enzimáticamente por el superóxido dismutasa (SOD) en peróxido de hidrógeno, que se convierte en radical hidroxilo y aniones hidroxilo en presencia de metales de transición reducidos (47). Las ERN son altamente reactivas derivadas de una reacción inicial de  $O_2^{\cdot-}$  con óxido nítrico (ON) (48).

Las biomoléculas modificadas oxidativamente que se forman durante la nitración y la carbonilación de las proteínas, la peroxidación de los lípidos y la oxidación del ADN provocan el deterioro de la arquitectura estructural celular y alteraciones en los procesos fisiológicos y la señalización intracelular (49). La peroxidación en la bicapa de fosfolípidos puede disminuir la fluidez de la membrana celular. Esto se asocia a la pérdida de permeabilidad selectiva de la membrana, al daño de las proteínas estructurales de la membrana, a la inactivación de los receptores y canales iónicos o, finalmente, a la ruptura de la membrana (9). Algunos productos intermedios de la peroxidación lipídica también tienen un efecto perjudicial sobre otras macromoléculas, lo que hace que este proceso sea diferente de cualquiera otra forma de lesión por radicales libres y puede suponer un gran daño tisular (45).

**2.2.1. Papel del estrés oxidativo en la intoxicación aguda por organofosforados** Con un número creciente de estudios, el estrés oxidativo parece ser uno de los mecanismos tóxicos importantes en la intoxicación aguda por OF (50). Se han encontrado pruebas de un elevado estrés oxidativo in vivo (aumento de la peroxidación lipídica o alteraciones en los sistemas antioxidantes y de barrido) en casos de exposición aguda a plaguicidas y agentes nerviosos (18).

Durante la intoxicación aguda por altas dosis, la acumulación de acetilcolina (ACh) debido a la inhibición de la AChE y la hiperestimulación de los receptores sinápticos del sistema nervioso autónomo, el sistema nervioso central y las uniones neuromusculares son responsables del desarrollo de la mayoría de los signos y síntomas (27). Clínicamente, la intoxicación por OF se manifiesta por un aumento de la salivación y el lagrimeo, calambres gástricos, emesis, bradicardia, hipotensión, miosis, broncoespasmo, debilidad muscular, fasciculaciones, parálisis, ansiedad, inquietud, convulsiones y depresión respiratoria. La mayoría de estos síntomas son el resultado de una estimulación excesiva de los receptores muscarínicos (7).

Las características clínicas y la gravedad de la intoxicación dependen en gran medida de la naturaleza del OF, la vía de exposición y el retraso en de la exposición y de la demora en recibir el tratamiento adecuado. En los casos de intoxicaciones mortales, la muerte se produce debido a la hipoxia creada por la combinación de un aumento de la de la secreción bronquial, la parálisis de los músculos respiratorios periféricos y la apnea central (51). El órgano especialmente sensible a la hipoxia es el cerebro. Este órgano también es muy susceptible al estrés oxidativo debido a la alta utilización de oxígeno, la alta demanda de ERO/ERN como moléculas de señalización, la relativa deficiencia de antioxidantes y los sistemas de reparación de daños en el ADN (50).

El cerebro contiene una alta concentración de ácidos grasos poliinsaturados propensos a la peroxidación, lo que se acompaña de una mayor respuesta inflamatoria. En el cerebro, el estrés oxidativo inducido por la intoxicación por OF se ha asociado con la estimulación masiva de los receptores colinérgicos y la posterior activación de la neurotransmisión glutamatérgica (26). A esto le sigue una rápida y profunda excitotoxicidad y disfunción neuronal que da lugar a convulsiones y a la hipoxantina del metabolito respiratorio (50).

Por otro lado, la síntesis de ON podría ser estimulada por la activación directa de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato). Además de las vías intrínsecas, los mecanismos extra neuronales pueden aumentar los niveles de estrés oxidativo. Esto incluye los mecanismos de hipoxia-reperusión durante las convulsiones o la hiperglucemia (40). La alta concentración de glucosa activa la glicación no enzimática de

las proteínas y forma productos finales de glicación avanzada modificados estructural y funcionalmente. Los productos finales de glicación avanzada reaccionan con receptores de membrana específicos, inducen el estrés oxidativo intracelular a través de la estimulación directa de la producción endógena de ERO y disminuyen las actividades de las enzimas antioxidantes (18).

Los niveles elevados de ERO parecen aumentar la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  mitocondrial, lo que eleva aún más la generación de ERO. Esta interacción recíproca entre el  $\text{Ca}^{2+}$  y las ERO puede explicar el alcance resultante del estrés oxidativo más allá del daño directo inducido por el  $\text{Ca}^{2+}$  (19). La importancia del estrés oxidativo en las lesiones cerebrales inducidas por OF sigue siendo difícil de determinar. Es posible que favorezca la pérdida de células durante una fase aguda muy vulnerable. Además, existen pruebas indirectas, a saber, la asociación del estrés oxidativo con las convulsiones y su correlación con los trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos a largo plazo, que indican un posible papel en el desarrollo de daños neuronales secundarios irreversibles (52).

Se desconoce el mecanismo fisiopatológico que relaciona el daño inicial por estrés oxidativo con los efectos adversos tardíos. Sin embargo, podría explicarse por la lesión sufrida por el ADN mitocondrial. Con el tiempo, el ADN mitocondrial modificado por la oxidación puede dar lugar a una disminución de la expresión de las proteínas codificadas por las mitocondrias, necesarias para el correcto funcionamiento de la cadena de transporte de electrones (53). Este deterioro podría hacer que el cerebro fuera más susceptible al estrés oxidativo relacionado con la respuesta neuro inflamatoria retardada, formando así un círculo vicioso que agrava las lesiones neuronales (17).

Los músculos son otro tejido importante desde el punto de vista del estrés oxidativo. En los músculos, podrían emplearse las vías extrínsecas mencionadas anteriormente. La parálisis de los músculos respiratorios inducida por las convulsiones durante las crisis colinérgicas estimula los mecanismos de isquemia-reperfusión (54). Además, la sobreestimulación de los receptores nicotínicos postsinápticos en las células

musculares se ha atribuido a la afluencia excesiva de  $Ca^{2+}$  y a la activación de la ON sintasa, lo que provoca una miopatía (54).

Sobre la base de estas observaciones, la generación de ERO, así como la magnitud del daño del tejido muscular, se ha relacionado con la inhibición de la AChE, es decir, con la duración de la sobreestimulación colinérgica en la unión neuromuscular y el posterior daño inducido por la reperfusión (55). Una condición médica inducida por la intoxicación por OF relacionada con la disfunción muscular se denomina síndrome intermedio. El síndrome intermedio se desarrolla incluso después de la aparente recuperación de la crisis colinérgica aguda (24-96 horas después de la exposición) y se manifiesta con debilidad de los músculos respiratorios y de las extremidades proximales (56). También puede aparecer debilidad de los músculos inervados por algunos nervios craneales. Esta afección, cuya fisiopatología aún no se conoce del todo, se considera un factor importante que contribuye a la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la intoxicación por OF (8).

### **2.2.2. Papel del estrés oxidativo en la intoxicación subaguda y crónica por organofosforado**

Según la literatura, se sabe mucho menos sobre el papel del estrés oxidativo en la intoxicación subaguda y crónica por OF. Se ha informado de evidencias de un elevado estrés oxidativo en casos de intoxicación por dosis bajas y a largo plazo (4-12 semanas) con malatión (57).

Giordano et. al. (32). investigaron el papel del estrés oxidativo en las neuronas del gránulo cerebeloso expuestas a clorpirifos. Observaron un aumento de la peroxidación lipídica y de los niveles de glutatión oxidado en asociación con una viabilidad celular reducida, incluso en presencia de antagonistas de los receptores muscarínicos y nicotínicos (atropina y mecamilamina, respectivamente).

Esto sugiere que la sobreproducción de ERO no es consecuencia de la inhibición de la AChE. Sin embargo, la citotoxicidad inducida por el clorpirifos se redujo significativamente con el quelante de  $Ca^{2+}$ . Por lo tanto, las alteraciones en la homeostasis del  $Ca^{2+}$  intracelular podrían estar implicadas. Amani et. al. (34). informaron de una correlación similar entre el clorpirifos, la producción de ERO y la

viabilidad celular, pero no la inhibición de la AChE. En este estudio, la concentración subletal de clorpirifos también potenció la toxicidad del glutamato. No afectó a la producción de ERO inducida por el glutamato, lo que indica que otros mecanismos distintos del estrés oxidativo regulan la toxicidad del clorpirifos.

El OF se une directamente a las proteínas formando enlaces covalentes. Por lo tanto, podemos especular que los OF fosforilan proteínas/antioxidantes de bajo peso molecular, creando un estado pro-oxidativo (57). Por otra parte, varios estudios han demostrado que los OP se unen al ADN (58,59). Por lo tanto, será necesario seguir investigando para revelar el vínculo mecánico exacto entre los actores mencionados.

## **CAPITULO III**

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GENERAL:**

- Analizar el estrés oxidativo en la intoxicación por organofosforados.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- Describir el papel del estrés oxidativo en la fisiopatología de la intoxicación por compuestos organofosforados.
- Identificar las complicaciones asociadas al estrés oxidativo en intoxicación por compuestos organofosforados.
- Determinar la acción de los antidotos en el tratamiento de la intoxicación por compuestos organofosforados.

## **CAPITULO IV**

### **4. METODOLOGÍA**

#### **4.1. Descripción metodológica:**

El estudio es de tipo de descriptivo una investigación amplia de la literatura, sobre el papel del estrés oxidativo en la intoxicación por órganos fosforados.

#### **4.2. Criterios de Inclusión**

Artículos científicos sobre el papel del estrés oxidativo, fisiopatología, complicaciones que produce en la intoxicación por órganos fosforados y antídotos utilizados para su tratamiento en humanos, publicados entre 2018-2022, en idioma inglés y español. La calidad de la literatura corresponderá a estudios entre cuartil del 1 al 4 según la Scimago Journal Rank (SJR).

#### **4.3. Criterios de Exclusión**

Artículos que no cumplan con los criterios previamente mencionados.

#### **4.4. Fuentes:**

Los artículos incluidos se reunieron a través de las bases de datos científicas; Medline, Scopus, Google académico, Lilacs, Scielo, Science Direct.

#### **4.5. Estrategia de Búsqueda:**

Se realizará una búsqueda bibliográfica de manuscritos publicados.

#### **4.6. Términos de la búsqueda (palabras clave)**

Se diseñó la búsqueda de reseñas utilizando los términos Medical Subject Headings (MeSH) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), simultáneamente con conectores lógicos como; and, not, or.

Términos MeSH: (“Organophosphate poisoning / physiopathology”[Mesh], “Organophosphate poisoning / oxidative stress”[Mesh], “Organophosphate poisoning / complications”[Mesh], “Organophosphate poisoning / treatment”[Mesh]).

Términos DeCS: Intoxicación por Organofosfatos, Estrés Oxidativo, fisiopatología, complicaciones, tratamiento.

#### **4.7. Proceso de Recopilación y Extracción de Datos:**

Seleccionadas las publicaciones la toma de la información se apoyó en la destreza PICOS, que se fracciona en p: participantes o muestra, I: tipo de intervención realizada, C: comparación de datos, O: Outcomes (resultados) y S: Diseño metodológico utilizado, detallada en la Guía Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses (PRISMA). Adicionando a la estrategia PICOS se colocó autor, país, año de publicación, diseño del estudio de los artículos.

#### **4.8. Bibliométrica**

La métrica utilizada fue la propuesta por la SJR, donde la clasificación de calidad de las revista y estudios corresponden a los cuartiles del 1 al 4.

#### **4.9. Búsqueda de la información.**

Se obtuvo 883 artículos, se encontró 704 de la biblioteca internacional de Medicina, 23 de PUBMED, 47 de Scielo, 109 de Cochrane. Se descartaron 159 documentos por ser publicaciones duplicadas. Luego de examinar los resúmenes, se eliminaron 452 artículos por no cumplir con los criterios de inclusión, 98 estudios se suprimieron por ser estudios realizados en animales, 113 artículos fueron excluidos por no ser de libre de acceso y las 61 publicaciones restantes se estudiaron en texto completo y solo 20

cumplieron con los requisitos de inclusión, siendo aceptados para redactar esta revisión documental con se evidencia en la ilustración 1.

En cuanto a la calidad de evidencia científica, el 60% pertenecen al primer cuartil según las SJR, los que se tomaron de múltiples buscadores científicos en idioma inglés y español.

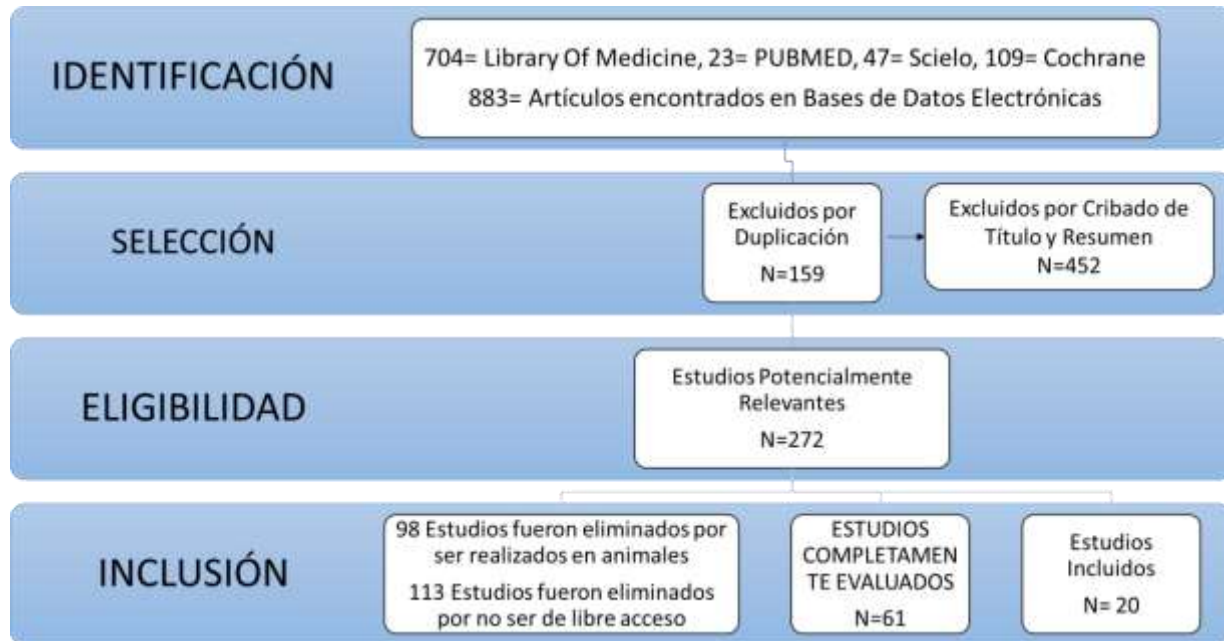


Ilustración 1: Flujograma de Selección de Publicaciones según el Método PRISMA

#### 4.10. Síntesis de resultados

Las publicaciones que acataron con los criterios de inclusión y exclusión determinados en el protocolo del estudio estuvieron valorados y escogidos por el método PRISMA. A lo largo del proceso de selección de la información se consiguieron referencias duplicadas, “literatura gris” (sinopsis de congresos y publicaciones, artículos con actualizaciones en la misma serie, etc.).

Luego de la elección de los artículos con el “texto completo” de las publicaciones anticipadamente revisadas estuvieron se compararon según la declaración de PRISMA. El desarrollo de selección se valida con el diagrama de flujo utilizado con el enfoque PRISMA, que clasifica las pérdidas de estudios en la selección de identificación- cribado-elegibilidad.

#### **4.11. LISTA DE DATOS**

Los datos o variables aprovechadas en esta investigación para la obtención de la información se fundamentaron en base a los objetivos, se incluirá: estudio, año y país de publicación, muestra, resultados (fisiopatología, complicaciones que produce el estrés oxidativo en la intoxicación por organofosforados) tratamiento utilizado.

#### **4.12. ASPECTOS ETICOS**

El autor no presenta conflictos de interés.

#### **4.13. FINANCIAMIENTO**

Financiado por el autor.

## CAPITULO V

### 5.1. RESULTADOS

Las características de los artículos seleccionados para la revisión se exponen a continuación divididos por lo objetivos establecidos para la redacción de esta.

#### 5.1.1 PAPEL DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN LA INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADO

El envenenamiento por pesticidas ocurre en trabajadores agrícolas como mezcladores, cargadores y aplicadores, que están en contacto directo con las áreas de control de plagas. El bajo peso molecular y la alta liposolubilidad les dan a las pesticidas propiedades tales como alta absorción y alta toxicidad (60).

Para llegar a definir cuál es la participación del estrés oxidativo en la intoxicación por organofosforados se utilizó 5 artículos científicos publicados en los últimos 5 años, de los cuales dos fueron estudios de tipo Prospectivos (61,62), y 3 revisiones de la literatura (63–65), 3 de estos estudios corresponden a Q1 (62,63,65) según la Scimago Journal Rank, 1 es Q2 (64) y 1 es Q4 (61).

**Tabla 1: Papel del Estrés Oxidativo en la Intoxicación por OF**

Autor	País	Título del Estudio	Año de Publicación	Diseño del Estudio	Concepto del Papel del Estrés Oxidativo	Cuartil
Cortés-Iza(61)	Colombia	Evaluación de los parámetros hematológicos: Cuadro hemático y frotis de sangre periférica, en trabajadores expuestos a pesticidas organofosforados, carbamatos y piretroides. Cundinamarca	2017	Prospectivo	Los OF generan la producción de radicales libres en el organismo, lo que ocasiona lesiones a nivel de las membranas celulares ricas en lípidos por el mecanismo de peroxidación lipídica, el cual produce variaciones en las diferentes líneas celulares presentando alteraciones cuantitativas y cualitativas en	Q4

		2016-2017			las células.	
Ahmad et al. (62)	Iran	Hematological Abnormality, Oxidative Stress, and Genotoxicity Induction in the Greenhouse Pesticide Sprayers; Investigating the Role of NQO1 Gene Polymorphism	2018	Prospectivo	Los pesticidas pueden inducir estrés oxidativo, lo que lleva a la generación de radicales libres, acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS), alteración en el sistema enzimático depurador y agotamiento de las reservas de antioxidantes celulares, lo que finalmente da como resultado daños en todos los componentes de la célula, incluidos los lípidos, proteínas y ADN	Q1

Bhardwaj et al.(63)	India	Pesticides induced oxidative stress and female infertility: a review	2018	Revisión bibliográfica	La exposición a plaguicidas favorece la peroxidación lipídica y el daño al ADN inducidos por el estrés oxidativo en los peces, así como en humanos, principalmente en trabajadores agrícolas y en mujeres embarazadas	Q1
Pearson et al.(64)	EE.UU.	The role of oxidative stress in organophosphate and nerve agent Toxicity	2017	Revisión bibliográfica	la exposición a compuestos OF produce índices de estrés oxidativo tanto in vitro como in vivo. In vitro la incubación de OF en modelos celulares aumenta la producción de ERO e induce cambios en las enzimas antioxidantes endógenas que conducen a la peroxidación lipídica mediada por radicales libres. Los estudios in vivo confirmaron que el estrés oxidativo ocurre en animales expuestos a una amplia variedad de compuestos OF en diferentes paradigmas de exposición, incluidas exposiciones subagudas, agudas y crónicas.	Q2
Sule et al.(65)	EE.UU.	A Common Feature of Pesticides: Oxidative Stress-The Role of Oxidative Stress in Pesticide-Induced Toxicity	2022	Revisión bibliográfica	Define que el estrés oxidativo puede ser inducido por un aumento en la peroxidación lipídica y una disminución en la capacidad antioxidante. Lo que ocasiona daños en la membrana y el ADN. Los niveles más altos de estrés oxidativo provocan la apoptosis celular a través de varias vías.	Q1

Realizado por: Mateo Vázquez

## 5.2 COMPLICACIONES ASOCIADAS AL ESTRÉS OXIDATIVO EN INTOXICACIÓN POR COMPUESTOS ORGANOFOSFORADO

Los efectos que provoca el estrés oxidativo en el organismo, causan alteraciones, para recopilar el tipo de variaciones que causa en el organismo se utilizó 9 artículos científicos publicados en los últimos 5 años, de los cuales 8 fueron estudios de tipo Prospectivos (61,62,66–71), y una revisión de la literatura (72), 4 de estos estudios corresponden a Q1 (62,67–69) según la Scimago Journal Rank, 2 pertenecen a Q2 (71,72), 1 es Q3 (66) y 2 tienen calificación Q4 (61,70).

**Tabla 2: Complicaciones Asociadas al Estrés Oxidativo en la Intoxicación por Organofosforados.**

Autor	País	Título del Estudio	Año de Publicación	Diseño del Estudio	Población	Resultado	Cuartil
Esparza et. al.(66)	Ecuador	Use of organophosphates by farmers in the community of Guaslán-Ecuador and hematological changes	2020	Prospectivo	186 participantes mayores de 18 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>El género de los Agricultores tuvo una relación altamente significativa con el nivel de HB y Hto <math>p=0.001</math> y <math>p=0.000</math></li> <li>El 9.6% de la población presento valores altos de leucocitos, y fue directamente proporcional al volumen de tierra que cultivan. El porcentaje</li> </ul>	Q3

						<p>fue mayor en para alteración a nivel de neutrófilos, la relación del nivel de neutrófilos con el volumen de tierra cultivada fue estadísticamente significativa.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estomatocitosis en un 2.7% en mujeres y en agricultores que no utilizan el EPP se observa en un 3.2%, agricultores susceptibles de presentar una enfermedad.</li> <li>• El 28% presento plaquetas grandes.</li> <li>• La asociación estadísticamente significativa es para la relación entre la morfología de las plaquetas y la frecuencia de fumigación para un p de 0,025.</li> <li>• La presencia de colinesterasa disminuida en un 13,4% de los agricultores indica posibles problemas de hemotoxicidad en los agricultores.</li> </ul>	
Cortés-Iza(61)	Colombia	Evaluación de los parámetros hematológicos: Cuadro hemático y frotis de sangre periférica, en trabajadores expuestos a pesticidas organofosfor	2017	Prospectivo	118 pacientes de 6 empresas dedicadas a la fumigación de plagas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El Frotis de Sangre periférica mostro alteración en el 15% de la población de estudio; 7 en serie blanca, 6 en serie roja y 1 en la línea plaquetaria</li> </ul>	Q4

		ados, carbamatos y piretroides. Cundinamarca 2016- 2017					
Gundo ganet. al.(67)	Turquí a	Evaluation of chromosomal DNA damage, cytotoxicity, cytostasis, oxidative DNA damage and their relationship with endocrine hormones in patients with acute organophospha te poisoning	2017	Prospect ivo	13 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los pacientes que no recibieron tratamiento presentaron un mayor nivel de micronúcleos, puentes citoplásmicos, células apoptóticas y necróticas que los pacientes que ya percibieron un tratamiento.</li> </ul>	Q1
Aiassa et. al.(68 )	Argent ina	Evaluation of genetic damage in pesticides applicators from the province of Córdoba, Argentina	2019	Prospect ivo	30 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>El 37% de las personas expuestas expresaron que sufrían dolores de cabeza e irritación ocular o lagrimeo en el momento de rociar el plaguicida y después.</li> </ul>	Q1

						<ul style="list-style-type: none"> <li>• El 27% indicó que tenía alergias respiratorias y/o reacciones cutáneas, el 10% sufrió problemas digestivos (dolor de estómago, gastritis), síntomas persistentes sin causa aparente.</li> <li>• El 13% manifestó haber sufrido una intoxicación aguda al menos una vez después del trabajo.</li> <li>• Las pruebas de genotoxicidad realizadas en los aplicadores de plaguicidas mostraron un aumento significativo de la media de CAs, MN, y la fragmentación del ADN (<math>p &lt; 0,05</math>) en relación con el grupo de referencia</li> </ul>	
Cayir et al.(69)	Turquía	Comet Assay for Assessment of DNA Damage in Greenhouse Workers Exposed to Pesticides	2019	Prospectivo	41 agricultores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La media de la unidad arbitraria de los trabajadores de los invernaderos es 2,14 veces mayor que la obtenida para los controles.</li> <li>• La Frecuencia de daño obtenido para los trabajadores de los invernaderos es aproximadamente 2,13 veces superior al de los controles.</li> </ul>	Q1

Guerrero et al.(70)	Ecuador	Colinesterasa y Neurotoxicidad de acuerdo con grupos de exposición a plaguicidas en el sector florícola	2017	Prospectivo	200 trabajadores del sector florícola	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niveles de colinesterasa eritrocitaria bajos en el 52% de los trabajadores con alta exposición y en el 30.38% de los trabajadores con exposición moderada.</li> <li>Los Síntomas mayormente presentados fueron los psiconeurovegetativos con el 34,21% de la población total.</li> </ul>	Q4
Garzón et al.(72)	Colombia	Enfermedades nefrourológicas asociadas al trabajo	2022	Revisión Documental	67 artículos publicados en los últimos 10 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>Presencia de pseudocolinesterasa a nivel del túbulo distal, por acumulación de organofosforados a nivel intratubular, rabdomiólisis y deshidratación que ocasiona hipovolemia con lesión prerrenal</li> </ul>	Q2
Hilgert et.	Brasil	Markers of	2018	Prospectivo	125	<ul style="list-style-type: none"> <li>El ensayo cometa el</li> </ul>	Q2

al.(71)		genotoxicity and oxidative stress in farmers exposed to pesticides			trabajadores rurales expuestos a plaguicidas	<p>índice de daño del ADN fue significativamente mayor en el grupo expuesto en comparación con los controles (<math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los Micronúcleos (<math>p &lt; 0,001</math>), los puentes citoplásmicos (<math>p &lt; 0,005</math>) y los brotes nucleares (<math>p &lt; 0,0001</math>) eran significativamente mayores en el grupo expuesto. Los valores de la prueba de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico fueron significativamente más altos en comparación con el grupo de control de Florianópolis (<math>p &lt; 0,0001</math>).</li> </ul>	
---------	--	--	--	--	--	---	--

Ahmadi et.al.(62)	Iran	Hematological Abnormality, Oxidative Stress, and Genotoxicity Induction in the Greenhouse Pesticide Sprayers; Investigating the Role of NQO1 Gene Polymorphism	2018	Prospectivo	204 pacientes: 100 hombres fumigadores de plaguicidas y 104 hombres no agrícolas en el mismo entorno que actuaron como controles	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de eritrocitos (5,45%, p = 0,026) y hemoglobina (3,26%, p = 0,025), y aumento de la hemoglobina corpuscular media (3,54%, p = 0,013) en los trabajadores expuestos.</li> <li>Los rociadores mostraron una reducción en los niveles de colinesterasa plasmática (PChE) (23 %) y glutatión (GSH) (50 %), y un aumento en la peroxidación lipídica (LPO) (55 %), proteína carbonilo (145 %), actividad de superóxido dismutasa (61 %) y antioxidante total. capacidad (35%) ( p &lt; 0,001 para todos los parámetros excepto LPO: p = 0,009).</li> <li>Los parámetros de genotoxicidad fueron significativamente altos en los casos expuestos (para todos los parámetros: p &lt; 0,001 pero longitud de la cola: p = 0,002).</li> </ul>	Q1
-------------------	------	--	------	-------------	--	---	----

Realizado por: Mateo Vázquez

### 5.3 TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN POR COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS.

El Antídoto mayormente utilizado en la intoxicación por organofosforados es la Atropina, sin embargo, no es lo único que se utiliza para el tratamiento de intoxicación por OF, para ello se utilizó 8 publicaciones científicas, 5 (69–73) fueron revisiones sistemáticas y metanálisis, 2 (73,74) artículos prospectivos y por último un (75) reporte de caso. De estos el 75% de las publicaciones pertenecen a Q1 según la SJR.

**Tabla 3: Tratamiento de la Intoxicación por Organofosforados.**

Fármaco	Acción	Autor	País y Año de Publicación	Título del Estudio	Diseño del Estudio	Población	Resultado	Cuartil
		Kharel et. al.(76)	Nepal 2020	The Efficacy of Pralidoxime in the Treatment of Organophosphate Poisoning in Humans: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials	Revisión Sistemática y Metanálisis	30 ensayos aleatorizados publicados en los últimos 40 años	No se demostró que la pralidoxima sea beneficiosa en pacientes con intoxicación aguda por OP.	Q2

OXIMAS	Reactivar la colinesterasa (principalmente fuera del sistema nervioso central) que ha sido inactivada por fosforilación debido a un pesticida organofosforado	Yu-Syuan Luo et al.(70)	EE.UU. 2019	A Study on Two Dose Regimens of Pralidoxime in the Management of Organophosphate Poisoning	Prospectivo	82 pacientes. 37 de estudio y 45 pacientes al grupo de control.	Todos los pacientes tenían una gravedad clínica moderada. Menor número de pacientes del grupo de estudio requirió ventilación mecánica, la diferencia no fue significativa (p = 0,13). La tasa de mortalidad fue menor en el grupo de estudio, aunque la diferencia tampoco fue significativa (p = 0,17). La duración media (DE) de la ventilación mecánica en el grupo de estudio fue significativamente	Q1
--------	---	-------------------------	-------------	--	-------------	---	---	----

							nte inferior a la de los controles (4,1 (1,6) frente a 6,6 (1,7) días; p = 0,01).	
		Blumenberg et al.(77)	EE. UU. 2017	Utility of 2-Pyridine Aldoxime Methyl Chloride (2-PAM) for Acute Organophosphate	Revisión Sistemática y metaanálisis	26 artículos publicados desde el 1987	. El riesgo de muerte (RR = 1,5; IC del 95%: 0,9-2,5); intubación (RR = 1,3; IC del 95%:	Q1

				Poisoning: A Systematic Review and Meta- Analysis			1,0-1,6); síndrome intermedio síndrome intermedio (RR = 1,6; IC del 95%: 1,0-2,6); complicacion es (RR = 1,2; IC del 95%: 0,8-1,8); y la duración de la intubación (diferencia media 0,0; IC del 95%: - 1,6-1,6) no fueron significativa mente entre la atropina más 2-PAM y la atropina sola.	
Pralidoxi ma + Atropin a	Pilares del tratamiento del envenenamiento por OF y la clave para revertir la acidosis metabólica severa	Ibrahim et. al.(75 )	EE. UU. 202 2	A Rare Presentation of Severe Organophosphate Poisoning: A Case Report and Review of Literature	Reporte de caso	Mujer de 40 años fue por consumo de dos botellas de diclorvos (DDVP)	Paciente luego de prolongada estancia hospitalaria recibe el alta, estable, pronostico incierto	Q1

	y el shock.							
Penehclidina + Atropina	La atropina es el antídoto anticolinérgico más utilizado para tratar el síndrome colinérgico, especialmente en pacientes con OF	Yu et. al.(78)	China 2020	Role of penehyclidine in acute organophosphorus pesticide poisoning	Revisión Sistemática y metaanálisis	16 ensayos Clínicos aleatorizados	Aumento de la tasa de curación. Redujo la tasa de mortalidad.	Q1
Reanimación con Lípidos	La liposolubilidad de la sustancia a tratar, puesto que entre mayor sea el coeficiente de partición	Yu et. al.(79)	China 2019	Efficacy and outcomes of lipid resuscitation on organophosphate poisoning patients: A systematic review and meta-analysis	Revisión Sistemática y metaanálisis	Se identificaron siete estudios controlados aleatorios con 630 pacientes que cumplían los criterios de inclusión.	El uso de la emulsión lipídica contribuyó con la tasa de curación, disminuyó la tasa de mortalidad. Redujo el tiempo de atropinización y la recuperación de la AchE, la tasa de síndrome intermedio y la tasa de	Q1

	mayor será la afinidad por la interfaz lipídica en el plasma y por ende, mayor la extracción del medicamento						reacciones adversas a los medicamentos	
		Pannu et. al.(74)	India 2021	Lipid emulsion for the treatment of acute organophosphate poisoning: an Open- Label randomized trial	Prospectivo	45 pacientes para recibir ILE (grupo de intervención n, n = 23) o solución salina normal (grupo de control, n =22)	La mediana de la dosis de atropina (en mg) en las primeras 24 horas y en el momento de la resolución completa en el grupo de la emulsión lipídica fue similar a la del grupo de control (124,0 frente a 141,8, valor p 0,916; y 150,8 frente a 175,0, valor p 0,935). La letalidad fue de 4 y no fue estadísticamente diferente entre los	Q2

							grupos de intervención y de control.	
Clorhidrato de penehclidina	Fármaco anticolinérgico de	Zeng et. al.(80)	China 2020	The advantages of penehyclidine	metaanálisis	Estos 240 ECAs, de 2000	Disminuyo la tasa de mortalidad, el tiempo	Q1

	<p>acción prolongada que puede antagonizar tanto los receptores muscarínicos como los nicotínicos.</p>			<p>hydrochloride over atropine in acute organophosphorus pesticide poisoning: A meta-analysis</p>		<p>a 2021, reclutaron un total de 20.797 pacientes. De ellos, 10.685 sujetos fueron asignados al grupo del clorhidrato de penehiclidina y 10.112 al grupo de atropina.</p>	<p>de hospitalización, la tasa de incidencia global de complicaciones, la incidencia global de reacciones adversas, el tiempo total de desaparición de los síntomas, tiempo para que la actividad de la colinesterasa vuelva a su valor, tiempo de coma y tiempo de ventilación mecánica.</p>	
--	--	--	--	---	--	--	---	--

Realizado por: Mateo Vázquez

## CAPITULO VI

### 6 DISCUSIÓN

Encontramos múltiples estudios que abordan la aparición y la importancia del estrés oxidativo en la intoxicación aguda por insecticidas OF. En varios estudios revisados se encontró un aumento consistente de la capacidad antioxidante endógena, en varios estudios que revisamos (50,64,65), pero las técnicas utilizadas eran débiles y los resultados están abiertos a interpretación con respecto al estrés oxidativo. Muchos informaron de cambios en los biomarcadores de daño oxidativo, lo que sugiere de estrés oxidativo en pacientes intoxicados que no fue totalmente contrarrestado por los antioxidantes endógenos (18).

Cortés-Iza (61) en su estudio realizado en Cundimarca-Colombia en el año 2017, concluyo que los OF crean la producción de radicales libres en el cuerpo, lo que ocasiona lesiones a nivel de las membranas celulares ricas en lípidos por el mecanismo de peroxidación lipídica, el cual produce diferenciaciones en las múltiples líneas celulares presentando alteraciones cuantitativas y cualitativas en las células.

En cambio, Ahmadi et. al. (58) recalco que los pesticidas pueden inducir estrés oxidativo, lo que lleva a la generación de radicales libres, acumulación de especies reactivas de oxígeno, alteración en el sistema enzimático depurador y agotamiento de las reservas de antioxidantes celulares, lo que finalmente da como resultado daños en todos los componentes de la célula, incluidos los lípidos, proteínas y ADN.

Bhardwaj et. al. (59) define que la exposición a plaguicidas favorece la peroxidación lipídica y el daño al ADN inducidos por el estrés oxidativo en los peces, así como en como en humanos, principalmente en trabajadores agrícolas y mujeres embarazadas.

Pearson et. al. (60) define que la exposición a compuestos OF produce índices de estrés oxidativo tanto in vitro como in vivo. In vitro la incubación de OF en modelos celulares aumenta la producción de ERO e induce cambios en las enzimas antioxidantes endógenas que conducen a la peroxidación lipídica mediada por radicales libres. Los estudios in vivo confirmaron que el estrés oxidativo ocurre en animales

expuestos a una amplia variedad de compuestos OF en diferentes paradigmas de exposición, incluidas exposiciones subagudas, agudas y crónicas.

Sule et. al. (61) planteo que el estrés oxidativo puede ser inducido por un aumento en la peroxidación lipídica y una disminución en la capacidad antioxidante. Lo que ocasiona daños en la membrana y el ADN. Los niveles más altos de estrés oxidativo provocan la apoptosis celular a través de varias vías.

Bhardwaj et. al. (59) reafirma lo que definió Ahmadi et. al. (58) que la exposición a OF favorece la peroxidación lipídica y el daño al ADN. Pearson et. al. (60) mantiene el mismo tipo de definición acerca del estrés oxidativo en la intoxicación por OF que nombra Cortés-Iza(20) y Sule et. al. (61).

Todos estos autores coinciden en el mecanismo de acción de los OF para generar estrés oxidativo y producir daños a nivel celular. Lo que falta en revisiones anteriores y publicaciones de investigación son los mecanismos moleculares involucrados en la toxicidad de los pesticidas debido a la complejidad de los mecanismos que pueden estar involucrados con diferentes clases de pesticidas. Los niveles más altos de estrés oxidativo finalmente provocan la apoptosis celular a través de varias vías lo que conduce a diversas disfunciones celulares, incluida la proteotoxicidad, la disfunción mitocondrial y la apoptosis (57). Si bien estamos comenzando a comprender los mecanismos involucrados en la toxicidad de los pesticidas, se necesita más investigación, ya que es crucial comprender mejor los mecanismos moleculares por los cuales los pesticidas inducen estrés oxidativo.

Una gran limitación existió para conocer los efectos del estrés oxidativo causado por la intoxicación por organofosforados, ya que los Ensayos clínicos aleatorizados no eran representativos de toda la población, la muestra no fue significativa y por lo tanto no podemos extrapolar esos datos a nivel global.

La peroxidación lipídica observada en las membranas de las células sanguíneas provocada por la exposición crónica a plaguicidas OP y carbamatos hace pensar que, de hecho, es posible observar alteraciones morfológicas y numéricas en dichas células, como han sugerido algunos estudios (19).

Esparza et. al. (66) en su estudio realizado en una población de 186 agricultores en Ecuador se concluyó que con la evaluación del hemograma permitió establecer variaciones en la cantidad como: poliglobulia, leucocitosis, neutrofilia, linfocitosis y alteraciones en las plaquetas. La morfología celular se evaluó mediante análisis de células de sangre periférica, que mostró cambios cualitativos en el número de glóbulos rojos y blancos y plaquetas. Los principales hallazgos fueron: neutrófilos con gránulos tóxicos, linfocitos reactivos, hipersegmentación, plaquetas grandes y estomatocitosis. El 13 por ciento de la población recibió colinesterasa eritrocítica. El 99% de la población reportó al menos un cambio cuantitativo y el 80% un cambio cualitativo. La actividad de la colinesterasa fue inversamente proporcional al tiempo de exposición. los niveles de colinesterasa eritrocitaria, que estaban elevados en un pequeño porcentaje de la población, lo que no fue un hallazgo significativo, pero el 99 % de la población tuvo al menos un cambio cuantitativo y el 80 % tuvo un cambio cualitativo. ´

Lo mismo se evidencio en el estudio de Cortés-Iza (61) realizado en Cundimarca- Colombia en el año 2017, donde el 99% de la población presento una alteración dentro de la biometría hemática. La Hb y el Hcto estaba elevado entre el 6-12% de la población de estudio. Estos estudios evidencian daño a nivel del sistema hematopoyético de las poblaciones afectadas.

Gundogan et. al. (63) en su estudio se analizaron muestras de sangre de 13 pacientes antes y después del tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos con intoxicación aguda por OF. El presente estudio demuestro que los daños en el genoma (micronúcleos y puentes nucleoplásmicos;), las frecuencias de células apoptóticas y necróticas aumentaron en los linfocitos de pacientes con intoxicación aguda por OF antes del tratamiento y disminuyeron después del mismo. En conclusión, se cree que este es el primer estudio que evaluó el daño cromosómico/oxidativo del ADN, la proliferación celular, la muerte celular y sus asociaciones con las hormonas endocrinas en la intoxicación aguda por OF.

Aiassa et. al. (64) en su estudio realizado en Córdoba Argentina en 2018 determino que el 37% de las personas expuestas sufrían cefalea e irritación ocular o lagrimeo en el momento de rociar el plaguicida y después. El 27% refirió tener alergias respiratorias

y/o reacciones en la piel, el 10% tenía problemas digestivos (dolor abdominal, gastritis), síntomas persistentes sin causa aparente. El 13% manifestó haber sufrido una intoxicación aguda. Las pruebas de genotoxicidad realizadas en los aplicadores de plaguicidas mostraron un aumento significativo de la media de los puentes citoplásmicos, micronúcleos y la fragmentación del ADN ( $p < 0,05$ ). Los valores medios de fragmentación del ADN fueron de aproximadamente 3206 unidades, es decir, más de 10 veces superior.

Cayir et. al. (69) en su estudio realizado en 41 agricultores comparándolos con un grupo de control (adultos sanos) determinó que la frecuencia de daños fue significativamente mayor en los trabajadores de invernadero que en los de control ( $P=0,001$ ). En cuanto al género en el invernadero, el daño en el ADN de las trabajadoras fue significativamente mayor que el de los trabajadores varones ( $P<0,05$ ). Se encontró una correlación significativa entre el daño del ADN y las horas de trabajo. El análisis de regresión lineal múltiple mostró que las horas de trabajo en el invernadero, como indicación de la exposición a plaguicidas, estaban significativamente asociadas al daño del ADN, lo que puede atribuirse al potencial genotóxico de la mezcla de plaguicidas.

En cambio, el estudio de Gundogan et. al. (63) evidencio daños en el genoma (micronúcleos y puentes nucleoplásmicos;), al igual que Aiassa et. al. (64) quien mostro que las pruebas de genotoxicidad presentaron un aumento significativo de la media de la valoración de los puentes citoplásmicos, micronúcleos y la fragmentación del ADN. Cayir et.al. (69) también refirió daño en el ADN y que este era mayor en las trabajadoras que el de los trabajadores varones. Encontró una correlación significativa entre el daño del ADN y las horas de trabajo.

Guerrero et. al. (70) realizado en una población de 200 trabajadores florícolas en Ecuador en el año 2017, en donde dividió a la población en grupos dependiendo del nivel de exposición a plaguicidas; alta (personal de mantenimiento, bodega y fumigación), moderada (cultivo y postcosecha) baja (administrativos), determino que a mayor nivel de exposición mayor era el nivel de síntomas presentados, los niveles de colinesterasa eritrocitaria ese encontraron bajos en el 52% de la población con alta exposición a los plaguicidas, en el 30.38% de los pacientes de exposición media. Los

niveles de colinesterasa se encontraron proporcionalmente relacionados directamente con la presencia de síntomas neurotóxicos.

Garzón et. al. (72) en su revisión destaca que el principal efecto de la OF es a nivel del sistema nervioso, pero también tiene efectos adversos sobre los riñones, aunque su fisiopatología no está bien definida y existen varias teorías sobre el mecanismo de acción. p.ej. la presencia de pseudocolinesterasa a nivel del tubo. mecanismo distal mediado por estrés oxidativo, acumulación intratubular de organofosforados, rabdomiólisis y deshidratación que conduce a hipovolemia con daño prerrenal, unateoría basada en un estudio en El Salvador que encontró una asociación con la exposición al metilparatión.

Hilgert et. al. (71) en su estudio realizado en Brasil en el año 2017 determino que los efectos de la exposición crónica a los plaguicidas pueden conducir al desarrollo de varias enfermedades, incluyendo diferentes tipos de cáncer, ya que se observa lacapacidad genotóxica y mutagénica de estas sustancias. Investigo la relación entre la exposición laboral a diversos plaguicidas y la presencia de daños en el ADN y el estrés oxidativo. Se tomó muestras de sangre de 50 trabajadores rurales (41 hombres y 9 mujeres) expuestos a plaguicidas, 46 controles (20 hombres y 26 mujeres) de la misma ciudad (Antonio Carlos, estado de Santa Catarina, Brasil) y 29 controles (15 hombres y 14 mujeres) de otra ciudad (Florianópolis, Estado de Santa Catarina, Brasil), se evaluaron mediante el ensayo del cometa y la técnica de micronúcleos de bloqueo de la citocinesis (CBMN) para el daño genético, y la prueba de las sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS) y la actividad de la catalasa (CAT) para el estrés oxidativo. Se encontraron diferencias significativas en el daño del ADN entre los grupos. El ensayo cometa realizado en linfocitos de sangre periférica de estos individuos tuvo un índice de daño del ADN significativamente mayor en el grupo expuesto en comparación con los controles ( $p < 0,0001$ ). También se observó que los MNi ( $p < 0,001$ ), los NBUD ( $p < 0,005$ ) y los NPB ( $p < 0,0001$ ) eran significativamente mayores en el grupo expuesto. Los valores de TBARS fueron significativamente más altos en comparación con el grupo de control de Florianópolis ( $p < 0,0001$ ). Por lo tanto, concluyo que los

individuos expuestos, están más sujetos a sufrir daños genéticos y, en consecuencia, son más susceptibles a las enfermedades resultantes de tales daños.

Hilgert et. al. (71) dice que los efectos de la exposición crónica predisponen a la población a diferentes tipos de cáncer, ya que se observa la capacidad genotóxica y mutagénica de estas sustancias. Reporta también daños en el ADN, Por lo que concluyo que los individuos expuestos, están más sujetos a sufrir daños genéticos y, en consecuencia, son más susceptibles a las enfermedades resultantes de tales daños.

Ahmadi et. al. (62) en su estudio realizado en Iran en el 2018 en trabajadores agrícolas determino que la exposición a largo plazo a una mezcla de plaguicidas podría alterar el equilibrio entre la producción de radicales libres y las defensas antioxidantes, dando lugar a daños en el ADN. Varios marcadores biológicos, como la actividad de la colinesterasa en plasma, el estrés oxidativo y los parámetros de genotoxicidad pueden aplicarse para controlar los primeros efectos adversos de los plaguicidas. Como resultado se evidencio disminución de eritrocitos (5,45%,  $p = 0,026$ ) y hemoglobina (3,26%,  $p = 0,025$ ), y aumento de la hemoglobina corpuscular media (3,54%,  $p = 0,013$ ) en los trabajadores expuestos. Los rociadores mostraron una reducción en los niveles de colinesterasa plasmática (PChE) (23 %) y glutatión (GSH) (50 %), y un aumento en la peroxidación lipídica (LPO) (55 %), proteína carbonilo (145 %), actividad de superóxido dismutasa (61 %) y antioxidante total. capacidad (35%) ( $p < 0,001$  para todos los parámetros excepto LPO:  $p = 0,009$ ). Los parámetros de genotoxicidad fueron significativamente altos en los casos expuestos (para todos los parámetros:  $p < 0,001$  pero longitud de la cola:  $p = 0,002$ ). Hubo una correlación significativa entre el estrés oxidativo y los parámetros de genotoxicidad, y también entre estos biomarcadores y la actividad de la PChE.

Con lo expuesto se concluye que el estrés oxidativo en las intoxicaciones por OF, tiene la capacidad de dañar múltiples sistemas desde el Neurológico por presentación del síndrome colinérgico, hasta producir daños a nivel molecular en nuestro organismo ocasionando cambios a nivel del ADN.

Autores como Esparza et. al. (66), Cortés-Iza (61) nos reportan cambios a nivel del sistema hematopoyético tanto cualitativos, como cuantitativos, 5 (62,67–69,71) de los autores, nos reportan los cambios provocados por el estrés oxidativo inducido por OF a

nivel del ADN, lo que lo atribuyen al potencial genotóxico de este compuesto. Autores como Aiassa et. al. (68) y Guerrero et. al. (70) destacan los cambios o síntomas que se producen a nivel neurológico en la población que se encuentra expuesta a OF. El cerebro es particularmente susceptible al estrés oxidativo, que se define como el desequilibrio entre la producción y la desintoxicación de especies oxidativas reactivas, debido a su alta composición de lípidos, alta demanda de energía y niveles más bajos de sistemas antioxidantes celulares. La producción excesiva de especies oxidativas reactivas que superan los procesos antioxidantes endógenos se asocia con la muerte de las células neuronales, así como con la astrogliosis reactiva y la activación microglial según Pearson et. al. (64). Esto nos muestra parte de los cambios que se producen en nuestro organismo luego de una intoxicación por OF, los mismos que pueden ser temporales o quedarse de manera permanente.

En cuanto a los antidotos utilizados el Gold estándar sigue siendo la atropina, pero la acción de esta varía si se usa sola o acompañada de más fármacos y medidas de soporte.

Kharel et. al. (76) en su revisión sistemática y metaanálisis realizado en 2022 el cual incluyó 6 ensayos controlados aleatorios (n = 646) cumplieron con los criterios de inclusión. El riesgo de mortalidad (RR = 1,53, intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0,97 a 2,41, P = 0,07) y la necesidad de asistencia respiratoria (RR = 1,29, IC del 95 %: 0,97 a 1,71, P = 0,08) no fueron significativamente diferentes entre la pralidoxima y el grupo control. Hubo un aumento significativo en la incidencia del síndrome intermedio en el grupo de pralidoxima (RR = 1,63; IC del 95%: 1,01 a 2,62, P = 0,04). Las determinaciones de los subgrupos de pacientes que probablemente se beneficiarán con pralidoxima y la dosis óptima son cruciales para maximizar la seguridad del paciente y la eficacia terapéutica. Se necesitan ECA futuros con diseños robustos con estratificación de los pacientes según la gravedad de la presentación, el tiempo transcurrido entre la exposición y el tratamiento, la clase de compuesto OP (di metilo odi etilo), la actividad de la AChE de los eritrocitos y la posibilidad de reactivación ex vivo.

Yu-SyuanLuo et. al. (73) en su estudio realizado en EEUU la mediana de PChE en el grupo de estudio fue de 1878 (4211) y en el grupo de control fue de 2776 (3876,5), lo

que no fue significativamente diferente entre los grupos, 34 pacientes (41,5%) necesitaron ventilación mecánica. El intervalo de tiempo medio entre la intoxicación y la intubación en el grupo de estudio fue de 6,1 (1,6) horas y en los controles fue de 6,7 (1,5) horas, lo cual no fue significativamente diferente entre los grupos. La duración media de la ventilación mecánica en el grupo de estudio fue significativamente inferior a la de los controles (4,1  $\pm$ 1,6 frente a 6,6 $\pm$ 1,7 días; P = 0,01). Aunque el número de muertes fue menor en el grupo de estudio, esto no muestra ninguna diferencia significativa (P = 0,172). Ningún acontecimiento adverso directamente atribuibles a la pralidoxima.

Blumenberg et. al. (77) en su revisión sistemática y metaanálisis en el 2017 determino que los ensayos controlados aleatorios (ECA) disponibles para comparar 2-PAM más atropina con atropina sola para la intoxicación aguda por OP. Encontró cinco estudios con 586 pacientes con riesgos de sesgo variables. Riesgo de muerte (RR = 1,5, IC 95% 0,9-2,5); intubación (RR = 1,3, IC 95 % 1,0–1,6); Síndrome moderado (RR = 1,6, IC 95 % 1,0–2,6); complicaciones (RR = 1,2, IC 95% 0,8-1,8); y la duración de la intubación (diferencia de medias 0,0; IC del 95 %: 1,6–1,6) no fue significativamente diferente entre la atropina más 2-PAM y la atropina sola. Según el metaanálisis de Blumenberg de los ECA disponibles, la 2-PAM no mostró resultados en pacientes con intoxicación aguda por OF.

Pannu et. al. (74) realizo un ensayo clínico aleatorizado asignó a un total de 45 pacientes para que recibieran la emulsión lipídica (grupo de intervención, n = 23) o solución salina normal (grupo de control, n = 22) además del tratamiento estándar. Las variables iniciales de ambos grupos eran comparables. La mediana de la dosis de atropina (en mg) en las primeras 24 horas y en el momento de la resolución completa en el grupo de la emulsión lipídica fue similar a la del grupo de control (124,0 frente a 141,8, valor p 0,916; y 150,8 frente a 175,0, valor p 0,935). Las variables hemodinámicas (presiones sanguíneas sistólica y diastólica, presión arterial media y frecuencia del pulso) a lo largo de las 24, 48 y 72 horas de tratamiento, la duración de la estancia hospitalaria y la duración de la ventilación mecánica tampoco se vieron afectadas por la emulsión. La letalidad fue de 4 y no fue estadísticamente diferente

entre los grupos de intervención y de control (1 frente a 3, valor p 0,346). No hubo fiebre excesiva, disnea, elevación de la amilasa sérica ni pancreatitis por la emulsión. La Emulsión lipídica no mostro ningún beneficio aparente en la intoxicación por OF, sin embargo, la segunda dosis prolongada parece segura para la indicación.

Zeng et. al. (80) en su meta-análisis publicado en 2022, el cual incluyó 20.797 sujetos de 240 estudios en 242 hospitales diferentes de China. Compararon a pacientes con intoxicación con OF tratados con atropina y otro grupo tratado con clorhidrato de penehclidina. En comparación con el grupo de atropina, el grupo de clorhidrato de penehclidina mostró una disminución de la tasa de mortalidad (RR=0,20; intervalos de confianza [IC] del 95%: 0,16-0,25; p <0,001), del tiempo de hospitalización (DMP=-3,89; IC del 95%: -4,37 a -3,41; p <0,001), de la tasa de incidencia global de complicaciones (RR=0,35; IC del 95%: 0,28-0,43; p <0,001), de la incidencia global de reacciones adversas (RR=0,19; IC del 95%: 0. 17-0,22, P <0,001), tiempo total de desaparición de los síntomas (DME=-2,13, IC 95%: -2,35 a -1,90, P <0,001), tiempo para que la actividad de la colinesterasa vuelva a su valor normal 50-60% (DME=-1. 87, IC del 95%:

-2,03 a -1,70, P <0,001), tiempo de coma (DMP=-5,57, IC del 95%: -7,20 a -3,95, P <0,001) y tiempo de ventilación mecánica (DMP=-2,16, IC del 95%: -2,79 a -1,53, P <0,001).

Ibrahim et. al. (70) presento un reporte de caso de una paciente femenina de 40 años con intento autolítico por consumo de 2 botellas de 100ml de diclorvos, un caso que destaca el manejo adecuado de la toxicidad profunda por organofosforados. una de las ingestiones de organofosforados de mayor volumen documentada en la literatura. Presentó salivación severa, diaforesis y encefalopatía y luego fue intubada, requiriendo ventilación mecánica. Recibió varios días de cuidados intensivos ya que fue tratada con atropina, pralidoxima, fluidos intravenosos y vasopresores.

Yu et. al. (78) en su metaanálisis identifico 16 ensayos de cohorte aleatorio con 1334 pacientes. Realizo una comparación con los grupos de atropina o penehclidina sola, la atropina combinada con penehclidina aumentó significativamente la tasa de curación (penehclidina + atropina frente a atropina, 0,97 frente a 0,86, RR 1,13, IC del 95 % [1,07–1,19]; penehclidina + atropina frente a atropina penehclidina, 0,93 frente a 0,80,

RR 1,08, IC del 95 % [1,01–1,15]) y redujo la tasa de mortalidad (penehclidina +atropina frente a atropina, 0,015 frente a 0,11, RR 0,17, IC del 95 % [0,06–0,49]; +atropina frente a penehclidina, 0,13 frente a 0,08, RR 0,23, IC del 95 % [0,04–1,28]). La atropina combinada con penehclidina en pacientes con OP también ayudó a reducir el tiempo de atropinización y recuperación de AchE, la tasa de IMS y la tasa de ADR. En comparación con una dosis única de atropina, una dosis única de penehclidina también elevó significativamente la tasa de curación, redujo los tiempos de atropinización, la recuperación de AchE y la tasa de síndrome intermedio.

Yu et. al. (79) en su artículo de revisión concluyó que la emulsión lipídica contribuyó a mejorar la tasa de curación [OR = 2,54, IC del 95% (1,33, 4,86), p = 0,005] y a disminuir la tasa de mortalidad [OR = 0,31, IC del 95% (0,13, 0,74), p = 0,009]. Los niveles séricos de ALT, AST y TBIL en los pacientes sometidos a reanimación lipídica fueron inferiores a los de los grupos de control [ALT, DPE = -1,52, IC del 95% (-2,64, 0,40), p = 0,008; AST, DPE = -1,66, IC del 95% (-3,15, 0,16), p = 0,03; TBIL, DPE = -1,26, IC del 95% (-2,32, 0,20), p = 0,02]. El nivel de AchE en suero aumentó en los pacientes tratados con emulsión lipídica [DME = 2,15, IC del 95% (1,60, 2,71), p < 0,00001]. La tasa de parálisis muscular respiratoria fue menor en los pacientes sometidos a reanimación con lípidos que en los de los grupos de control [OR = 0,19, IC del 95% (0,05, 0,71), p = 0,01].

Kharel et. al. (76) concluyó que la utilización de oximas en el tratamiento de la intoxicación por OF no demostró una mejoría en comparación con los pacientes que fueron tratados solo con atropina. Yu-SyuanLuo et. al. (73) en también estudia la utilización de oximas pero este desarrolla un ECA y determina que el uso de ventilación mecánica, la tasa de mortalidad, la frecuencia de que se presente un síndrome intermedio fue menor en el grupo de estudio, no tuvo una estadística significativa al compararla solo con el uso de atropina lo que nos confirma los datos evidenciados en la revisión de Kharel et. al. (76), entre estos estudios a pesar que son diferentes metodologías, los resultados no varían.

Blumenberg et. al. (77) también nos recalca que los resultados no fueron significativamente diferentes entre la atropina más la oxima y la atropina sola, no se

demonstró que el 2-PAM mejore los resultados en pacientes con intoxicación aguda por OF.

Otros ensayos optaron por contrarrestar los efectos del estrés oxidativo a nivel de la peroxidación lipídica con el fin de disminuir las complicaciones, con esto tenemos a Pannu et. al. (74) realizo un ensayo clínico aleatorizado en el cual un grupo aparte de recibir el tratamiento estándar, también recibió una emulsión lipídica y también concluyo que la emulsión lipídica no mostro ningún beneficio superior en la intoxicación por OF. En cambio, Yu et. al. (79) concluyo que la emulsión lipídica contribuyó a mejorar la tasa de curación y a disminuir la tasa de mortalidad.

Zeng et. al. (80) en su meta-análisis publicado en 2022, compararon a pacientes con intoxicación con OF tratados con atropina y otro grupo tratado con clorhidrato de penehclidina, y observo que el grupo tratado con clorhidrato de penehclidina mostro una disminución de la tasa de mortalidad, del tiempo de hospitalización, disminución de la tasa de incidencia global de complicaciones y el tiempo de ventilación mecánica. Este estudio sugirió que el uso del clorhidrato de penehclidina mostro una serie de ventajas sobre el uso de la atropina en la intoxicación por OF.

Ibrahim et. al. (70) presento un reporte de caso donde destaca la importancia de la pralidoxima y la atropina como pilares del tratamiento del envenenamiento por OP y la clave para revertir la acidosis metabólica severa y el shock.

Yu et. al. (78) realizo una comparación con los grupos de atropina o penehclidina sola, la atropina combinada con penehclidina aumentó significativamente la tasa de curación y redujo la tasa de mortalidad. La atropina combinada con penehclidina en pacientes con OF también ayudó a reducir el tiempo de atropinización y recuperación de AchE, la tasa de síndrome intermedio y la tasa de reacciones adversas.

Los enfoques terapéuticos actuales en el estrés oxidativo inducido por OF mediante la prevención de la sobreestimulación del sistema nervioso colinérgico (oximas y atropina) y la hiperexcitación central no parecen cubrir todos los posibles mecanismos implicados en este proceso patológico. La administración del tratamiento no siempre condujo a una

supresión suficiente del estrés oxidativo en pacientes intoxicados con OF y podrían contribuir al estrés oxidativo por sí mismos.

El tratamiento estándar de la intoxicación por OF consta de dos etapas principales, el tratamiento de apoyo que incluye la reanimación ventilación mecánica, descontaminación y hemodiálisis, si es necesario hemodiálisis si es necesario, así como el tratamiento farmacológico. Los únicos productos aprobados por la FDA para el tratamiento de la intoxicación por OP son la atropina como antídoto de primera línea, las oximas como reactivos de la AChE utilizados como seguimiento o en combinación con la atropina, nuevos tratamientos como la emulsión lipídica que actúa directamente sobre los efectos del estrés oxidativo, concretamente sobre la peroxidación lipídica, lo que ayuda a disminuir los efectos provocados en el organismo.

## **6.1 LIMITACIONES**

Muchos de los estudios clínicos en humanos tienen tamaños de muestra relativamente pequeñas, lo que complica la interpretación de los datos, así como la confiabilidad de esos datos para sacar conclusiones generalizadas para diferentes poblaciones. Los datos experimentales sobre los efectos específicos de género no han sido bien investigados, pero los datos experimentales sugieren que los xenobióticos afectan a hombres y mujeres de manera diferente, por lo que es probable que los pesticidas tengan efectos específicos de género.

Sería de gran interés comprender las variaciones en la entre hombre y mujeres expuestos a pesticidas. También sería importante determinar si existen diferencias específicas de género en los posibles efectos de los antioxidantes exógenos en la mitigación de biomarcadores de estrés oxidativo inducido por pesticidas (peroxidación de lípidos, oxidación de lípidos y oxidación de proteínas), fragmentación de ADN y apoptosis.

La modificación oxidativa de las proteínas y las vías proteolíticas comprometen la calidad de las proteínas y la viabilidad celular debido al estrés oxidativo que surge del aumento del nivel de ROS cuando se exponen a pesticidas. Estos eventos pueden

estar entre los más relevantes en la conducción de la toxicidad de proteínas en varias patologías, como enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades reproductivas y defectos de nacimiento. Sin embargo, los datos experimentales sobre el papel de la toxicidad de las proteínas y la UPS en la toxicidad de los pesticidas son muy limitados. Encontrar nuevas formas de prevenir la toxicidad de los pesticidas puede requerir comprender el papel de la vía UPS en este proceso para aumentar la capacidad de los sistemas proteolíticos para eliminar las proteínas oxidadas intracelulares.

## CAPITULO VII

### 7 CONCLUSIONES

- Varios estudios mostraron evidencia de daño oxidativo inducido por insecticidas OF y actividad antioxidante, lo que sugiere que las defensas antioxidantes endógenas se activan en la intoxicación aguda por OF. Sin embargo, los marcadores de peroxidación lipídica utilizados fueron débiles, hubo una gran variabilidad interindividual entre los estudios en cuanto a resultados y calidad, y una marcada variación entre los insecticidas OF involucrados. Los datos en animales proporcionan alguna evidencia de que los antioxidantes alivian los efectos adversos del envenenamiento agudo, lo que sugiere que el estrés oxidativo puede causar daño clínico directamente. Se requiere más investigación sobre los mecanismos del estrés oxidativo en el envenenamiento agudo por OF, combinado con grandes ensayos clínicos inequívocos de antioxidantes, antes de que puedan usarse de forma rutinaria en el tratamiento.
- La intoxicación con OF implica no sólo la inhibición de la AChE y las consecuencias resultantes, sino también la inducción de estrés oxidativo que conduce a la disfunción de muchos órganos y sistemas corporales. La inducción del estrés es el principal mecanismo descrito por muchos autores, además de la inhibición de la AChE, en la toxicidad crónica y subcrónica del OF. El estrés oxidativo se manifiesta como cambios en la actividad y/o los niveles de los parámetros antioxidantes y se produce tanto en la intoxicación aguda como en la exposición subaguda incluso a pequeñas cantidades de insecticidas organofosforados.
- La presencia de estrés oxidativo en las exposiciones a OF sugiere que la determinación de los parámetros de estrés oxidativo puede ser útil para monitorizar a las personas expuestas profesionalmente a OF, así como que la suplementación con antioxidantes naturales o sintéticos puede ser beneficiosa; sin embargo, son necesarios más estudios relacionados con la mejora de la gestión de la intoxicación por OF.
- El estrés oxidativo provocado por plaguicidas OF, carbamatos y algunos organoclorados es un mecanismo toxicodinámico de gran relevancia en el daño

tóxico. Este mecanismo de daño está relacionado con múltiples enfermedades que involucran sistemas, como el hematopoyético, el endocrino y el nervioso. Esos compuestos también son capaces de producir genotoxicidad.

- La evidencia disponible no es lo suficientemente sólida como para establecer conclusiones definitivas con respecto al uso de estos fármacos (oximas, benzodiacepinas, emulsion lipídica y el clorhidrato de penehiclidina) en la práctica habitual, exceptuando a la atropina que por excelencia es el pilar fundamental del tratamiento. Se deben considerar varios factores al tratar a un paciente con intoxicación aguda por OF. El médico tratante debe considerar la gravedad de los síntomas de intoxicación, el tipo y la cantidad de compuesto OF ingerido y el tiempo transcurrido desde la intoxicación antes de tratar a un paciente con intoxicación aguda por OF. Se necesitan ECA futuros con diseños robustos con estratificación de los pacientes según la gravedad de la presentación, el tiempo transcurrido entre la exposición y el tratamiento, la clase de compuesto OF, la actividad de la AChE de los eritrocitos y las complicaciones que se presentan a raíz de la intoxicación.

## **Bibliografía:**

1. Mohammadi-Kojidi H, Pulok MH, Rad EH, Felezi-Nasiri B, Attarchi M. Epidemiology of Organophosphate Poisoning in North of Iran [Internet]. In Review; 2021 abr [citado 20 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-402415/v1>
2. Vásquez MO. Intoxicación por organofosforados. *Rev Medica Sinerg.* 1 de agosto de 2020;5(8):e558-e558.
3. Badr AM. Organophosphate toxicity: Updates of malathion potential toxic effects in mammals and potential treatments. *Environ Sci Pollut Res.* 2020;27(21):26036-57.
4. Ferdinand U, John-Ohimai F. Dangers of organophosphate pesticide exposure to human health. *Matrix Sci Medica.* 1 de enero de 2020;4:27.
5. Aroniadou-Anderjaska V, Figueiredo TH, Apland JP, Braga MF. Targeting the glutamatergic system to counteract organophosphate poisoning: A novel therapeutic strategy. *Neurobiol Dis.* enero de 2020;133:104406.
6. Morales Olmedo EF, Orellana Martínez AF. Perfil epidemiológico y clínico de la intoxicación por órganos fosforados en el Hospital José Carrasco Arteaga, periodo 2014-2018. Cuenca 2019. [Internet] [bachelorThesis]. 2019 [citado 20 de octubre de 2022]. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/33576>
7. Kaeley N, Vempalli N, Bhardwaj BB, Samal B. A case of organophosphate poisoning with intermediate syndrome and acute pancreatitis – A rare complication. *J Fam Med Prim Care.* enero de 2021;10(1):564-6.
8. Umakanth M. Intermediate Syndrome Following Organophosphate Poisoning; Review Article. *Asia Pac J Med Toxicol.* 2019;8(1):19-24.
9. Rambabu L, Megson IL, Eddleston M. Does oxidative stress contribute to toxicity in acute organophosphorus poisoning?—a systematic review of the evidence. *Clin Toxicol.* 2020;58(6):437-52.

10. Aman S, Paul S, Chowdhury FR. Management of Organophosphorus Poisoning: Standard Treatment and Beyond. *Crit Care Clin.* 1 de julio de 2021;37(3):673-86.
11. Gutiérrez W, Cerda P, Plaza-Plaza JC, Mieres JJ, Paris E, Ríos JC. Caracterización de las exposiciones a plaguicidas entre los años 2006 y 2013 reportadas al Centro de Información Toxicológica de la Pontificia Universidad Católica de Chile. *Rev Médica Chile.* octubre de 2015;143(10):1269-76.
12. Oscco León M. "Factores condicionantes de intoxicación por organo fosforados en pacientes atendidos en el Hospital Regional Mariscal Llerena, Ayacucho 2017". *Repos Inst — UNAC [Internet].* 2018 [citado 20 de octubre de 2022]; Disponible en: <http://repositorio.unac.edu.pe/handle/20.500.12952/3142>
13. Paz Domínguez NI, Quinaluisa Sigüencia AM. Prevalencia de intoxicación por plaguicidas inhibidores de la colinesterasa en niños de 1 a 10 años de edad atendidos en el hospital Dr. Francisco De Icaza Bustamante, 2019. 30 de agosto de 2021 [citado 20 de octubre de 2022]; Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/17337>
14. Martínez Herrera CD. Prevalencia y factores asociados a la intoxicación por organofosforados en los pacientes del hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca Ecuador; período 2010 - 2016. *Univ Católica Cuenca [Internet].* 2019 [citado 23 de octubre de 2022]; Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/handle/ucacue/11000>
15. *Gaceta Epidemiológica Ecuador SIVE-ALERTA — Ministerio de Salud Pública [Internet].* Ecuador: Ministerio de Salud Pública; 2022 ene [citado 23 de octubre de 2022] p. 4. (Sistema de Vigilancia SIVE-ALERTA. SIVE-ALERTA EFECTOS TÓXICOS AÑO 2021). Report No.: 52. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/gaceta-epidemiologica-ecuador-sive-alerta/>
16. Tigges J, Worek F, Thiermann H, Wille T. Organophosphorus pesticides exhibit compound specific effects in rat precision-cut lung slices (PCLS): mechanisms

involved in airway response, cytotoxicity, inflammatory activation and antioxidative defense. Arch Toxicol. 2022;96(1):321-34.

17. Guignet M, Dhakal K, Flannery BM, Hobson BA, Zolkowska D, Dhir A, et al. Persistent behavior deficits, neuroinflammation, and oxidative stress in a rat model of acute organophosphate intoxication. Neurobiol Dis. 2020;133:104431.
18. Farkhondeh T, Mehrpour O, Forouzanfar F, Roshanravan B, Samarghandian S. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in organophosphate pesticide- induced neurotoxicity and its amelioration: a review. Environ Sci Pollut Res. 1 de julio de 2020;27(20):24799-814.
19. Pore NE, Pujari KN, Jadkar SP. Oxidative Stress Markers in Patients with Organophosphorus Poisoning. :6.
20. Cortés-Iza SC, Rodríguez AI. Oxidative stress and pesticide disease: a challenge for toxicology. Rev Fac Med. 2018;66(2):261-7.
21. King AM, Aaron CK. Organophosphate and carbamate poisoning. Emerg Med Clin North Am. febrero de 2015;33(1):133-51.
22. Konickx LA, Bingham K, Eddleston M. Is oxygen required before atropine administration in organophosphorus or carbamate pesticide poisoning? - A cohort study. Clin Toxicol Phila Pa. junio de 2014;52(5):531-7.
23. Vélez P, Paredes P, Fuenmayor F. Diagnóstico diferencial de cetoacidosis hiperglicémica: Intoxicación por plaguicidas. Caso clínico. Arch Argent Pediatría. abril de 2016;114(2):2-3.
24. Atherton R. Statewide Treatment Protocols 2022.1. :172.
25. Pedrozo ME, Ocampos S, Galeano R, Ojeda A, Cabello A, Assis DD. Cases of acute pesticide poisoning in Colonia Puerto Pirapó, Itapúa, Paraguay, February, 2014. Biomédica. 1 de junio de 2017;37(2):158-63.

26. Mostafalou S, Abdollahi M. The link of organophosphorus pesticides with neurodegenerative and neurodevelopmental diseases based on evidence and mechanisms. *Toxicology*. 1 de noviembre de 2018;409:44-52.
27. Vale A, Lotti M. Chapter 10 - Organophosphorus and carbamate insecticide poisoning. En: Lotti M, Bleecker ML, editores. *Handbook of Clinical Neurology*[Internet]. Elsevier; 2015 [citado 18 de octubre de 2022]. p. 149-68. (Occupational Neurology; vol. 131). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978044462627100010X>
28. Sánchez-Santed F, Colomina MT, Herrero Hernández E. Organophosphate pesticide exposure and neurodegeneration. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. enero de 2016;74:417-26.
29. Saborío Cervantes IE, Mora Valverde M, Durán Monge M del P, Saborío Cervantes IE, Mora Valverde M, Durán Monge M del P. Intoxicación por organofosforados. *Med Leg Costa Rica*. marzo de 2019;36(1):110-7.
30. Cankayali L, Demirag K, Eris O, Ersoz B, Moral AR. The effects of N-acetylcysteine on oxidative stress in organophosphate poisoning model. *Adv Ther*. 2005;22(2):107-16.
31. Dandapani M, Zachariah A, Kavitha MR, Jeyaseelan L, Oommen A. Oxidative damage in intermediate syndrome of acute organophosphorous poisoning. *Indian J Med Res*. 2003;117:253-9.
32. Giordano G, Afsharinejad Z, Guizzetti M, Vitalone A, Kavanagh TJ, Costa LG. Organophosphorus insecticides chlorpyrifos and diazinon and oxidative stress in neuronal cells in a genetic model of glutathione deficiency. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1 de marzo de 2007;219(2):181-9.
33. Jokanović M, Segrt Z, Stojiljković MP, Ristić D, Kovač B. Organophosphate- induced delayed polyneuropathy in man: clinical presentation, mechanisms and treatment. *Am J Rare Diagn Ther*. 2019;2:8-11.

34. Amani N, Soodi M, Daraei B, Dashti A. Chlorpyrifos Toxicity in Mouse Cultured Cerebellar Granule Neurons at Different Stages of Development: Additive Effect on Glutamate-Induced Excitotoxicity. *Cell J Yakhteh*. 2016;18(3):464-72.
35. Ganie SY, Javaid D, Hajam YA, Reshi MS. Mechanisms and treatment strategies of organophosphate pesticide induced neurotoxicity in humans: A critical appraisal. *Toxicology*. 2022;153181.
36. Kassa J, Timperley CM, Bird M, Green AC, Tattersall JE. Influence of Experimental End Point on the Therapeutic Efficacy of Essential and Additional Antidotes in Organophosphorus Nerve Agent-Intoxicated Mice. *Toxics*. 2022;10(4):192.
37. Jiang S zhi, Ma B en, Liu C, Wang R. Clinical efficacy of intravenous infusion of atropine with micropump in combination with hemoperfusion on organophosphorus poisoning. *Saudi J Biol Sci*. diciembre de 2019;26(8):2018-21.
38. Vijayaraghavan R. Autoinjector device for rapid administration of drugs and antidotes in emergency situations and in mass casualty management. *J Int Med Res*. 21 de mayo de 2020;48(5):0300060520926019.
39. These highlights do not include all the information needed to use ATROPEN®safely and effectively. See full prescribing information for ATROPEN. ATROPEN (atropine injection), for intramuscular useInitial U.S. Approval: 1960 [Internet].[citado 21 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=e2d4307d-da8f-49f5-aac0-02355dd9ffb7&type=display>
40. Worek F, Thiermann H, Wille T. Organophosphorus compounds and oximes: a critical review. *Arch Toxicol*. 2020;94(7):2275-92.
41. Antonijevic E, Kotur-Stevuljevic J, Musilek K, Kosvancova A, Kuca K, Djukic-Cosic D, et al. Effect of six oximes on acutely anticholinesterase inhibitor-induced oxidative stress in rat plasma and brain. *Arch Toxicol*. 2018;92(2):745-57.

42. Ranjan A, Jindal T. Pharmacological Interventions for OP Poisoning. En: Ranjan A, Jindal T, editores. Toxicology of Organophosphate Poisoning: New Insights [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [citado 21 de octubre de 2022]. p. 79-89. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-79128-5\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-79128-5_5)
43. Reddy DS, Perumal D, Golub V, Habib A, Kuruba R, Wu X. Phenobarbital as alternate anticonvulsant for organophosphate-induced benzodiazepine-refractory status epilepticus and neuronal injury. *Epilepsia Open*. 2020;5(2):198-212.
44. Wu X, Kuruba R, Reddy DS. Midazolam-resistant seizures and brain injury after acute intoxication of diisopropylfluorophosphate, an organophosphate pesticide and surrogate for nerve agents. *J Pharmacol Exp Ther*. 2018;367(2):302-21.
45. Leyane TS, Jere SW, Houreld NN. Oxidative Stress in Ageing and Chronic Degenerative Pathologies: Molecular Mechanisms Involved in Counteracting Oxidative Stress and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci*. enero de 2022;23(13):7273.
46. Chenna S, Koopman WJH, Prehn JHM, Connolly NMC. Mechanisms and mathematical modeling of ROS production by the mitochondrial electron transport chain. *Am J Physiol-Cell Physiol*. julio de 2022;323(1):C69-83.
47. Shayeghan M, Ansari AM, Forouzesh F, Javidi MA. Reactive oxygen species, the trident of Neptune in the hands of hecate; role in different diseases, signaling pathways, and detection methods. *Arch Biochem Biophys*. 15 de octubre de 2022;728:109357.
48. Lundberg JO, Weitzberg E. Nitric oxide signaling in health and disease. *Cell*. 4 de agosto de 2022;185(16):2853-78.
49. García-Giménez JL, Garcés C, Romá-Mateo C, Pallardó FV. Oxidative stress-mediated alterations in histone post-translational modifications. *Free Radic Biol Med*. 1 de julio de 2021;170:6-18.

50. Vanova N, Pejchal J, Herman D, Dlabkova A, Jun D. Oxidative stress in organophosphate poisoning: role of standard antidotal therapy. *J Appl Toxicol.*2018;38(8):1058-70.
51. Mew EJ, Padmanathan P, Konradsen F, Eddleston M, Chang SS, Phillips MR, et al. The global burden of fatal self-poisoning with pesticides 2006-15: Systematic review. *J Affect Disord.* septiembre de 2017;219:93-104.
52. Shrot S, Markel G, Dushnitsky T, Krivoy A. The possible use of oximes as antidotal therapy in organophosphate-induced brain damage. *Neurotoxicology.* 2009;30(2):167-73.
53. Ranjbar A, Solhi H, Mashayekhi FJ, Susanabdi A, Rezaie A, Abdollahi M. Oxidative stress in acute human poisoning with organophosphorus insecticides; a case control study. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2005;20(1):88-91.
54. Dzik KP, Kaczor JJ. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. *Eur J Appl Physiol.* 1 de abril de 2019;119(4):825-39.
55. Peña-Llopis S, Ferrando MD, Peña JB. Fish tolerance to organophosphate-induced oxidative stress is dependent on the glutathione metabolism and enhanced by N- acetylcysteine. *Aquat Toxicol.* 2003;65(4):337-60.
56. Di Meo S, Napolitano G, Venditti P. Mediators of physical activity protection against ROS-linked skeletal muscle damage. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):3024.
57. Freyre EO, Valencia AT, Guzmán DD, Maldonado IC, Ledezma LEB, Carrillo MFZ, et al. Oxidative Stress as a Molecular Mechanism of Exposure to Organophosphorus Pesticides: A Review. *Curr Protein Pept Sci.* 1 de diciembre de 2021;22(12):890-7.
58. Róžański P, Jówko E, Tomczak A. Assessment of the levels of oxidative stress, muscle damage, and psychomotor abilities of special force soldiers during military survival training. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(13):4886.

59. Žunec S, Kašuba V, Pavičić I, Marjanović AM, Tariba B, Milić M, et al. Assessment of oxidative stress responses and the cytotoxic and genotoxic potential of the herbicide tembotrione in HepG2 cells. *Food Chem Toxicol.* 1 de agosto de 2016;94:64-74.
60. Abdel-Shafy EA. Chapter 5 - Antioxidant status in pesticides-exposed agricultural workers. En: Patel VB, Preedy VR, editores. *Toxicology* [Internet]. Academic Press; 2021 [citado 7 de noviembre de 2022]. p. 43-51. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128190920000054>
61. Cortés Iza SC. Evaluación de los parámetros hematológicos: Cuadro hemático y frotis de sangre periférica, en trabajadores expuestos a pesticidas organofosforados, carbamatos y piretroides. Cundinamarca 2016-2017. 23 de agosto de 2017 [citado 17 de noviembre de 2022]; Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/60092>
62. Ahmadi N, Mandegary A, Jamshidzadeh A, Mohammadi-Sardoo M, Mohammadi- Sardo M, Salari E, et al. Hematological Abnormality, Oxidative Stress, and Genotoxicity Induction in the Greenhouse Pesticide Sprayers; Investigating the Role of NQO1 Gene Polymorphism. *Toxics.* 7 de febrero de 2018;6(1):13.
63. Bhardwaj JK, Mittal M, Saraf P, Kumari P. Pesticides induced oxidative stress and female infertility: a review. *Toxin Rev.* 2 de enero de 2020;39(1):1-13.
64. Pearson JN, Patel M. The role of oxidative stress in organophosphate and nerve agent toxicity. *Ann N Y Acad Sci.* agosto de 2016;1378(1):17-24.
65. Sule RO, Condon L, Gomes AV. A Common Feature of Pesticides: Oxidative Stress—The Role of Oxidative Stress in Pesticide-Induced Toxicity. *Oxid Med Cell Longev.* 19 de enero de 2022;2022:5563759.
66. Esparza-Olalla JE, Forero-Lugo FC, Mardones-Montanares MA. Uso de organofosforados por agricultores de la comunidad de Guaslán- Ecuador y los cambios hematológicos. *Cienc Agric.* 2020;17(1):31-50.

67. Gundogan K, Donmez-Altuntas H, Hamurcu Z, Akbudak IH, Sungur M, Bitgen N, et al. Evaluation of chromosomal DNA damage, cytotoxicity, cytostasis, oxidative DNA damage and their relationship with endocrine hormones in patients with acute organophosphate poisoning. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. enero de 2018;825:1-7.
68. Aiassa DE, Mañas FJ, Gentile NE, Bosch B, Salinero MC, Gorla NBM. Evaluation of genetic damage in pesticides applicators from the province of Córdoba, Argentina. *Environ Sci Pollut Res Int*. julio de 2019;26(20):20981-8.
69. Cayir A, Coskun M, Coskun M, Cobanoglu H. Comet assay for assessment of DNA damage in greenhouse workers exposed to pesticides. *Biomarkers*. 18 de agosto de 2019;24(6):592-9.
70. Guerrero Lana SL, Gamarra Guerrero RX, Guerrero Agila VS, Guerrero Lana FP. COLINESTERASA Y NEUROTOXICIDAD DE ACUERDO A GRUPOS DE EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS EN EL SECTOR FLORICOLA. 2017 [citado 19 de noviembre de 2022]; Disponible en: <https://repositorio.pucesa.edu.ec/handle/123456789/2345>
71. Hilgert Jacobsen-Pereira C, dos Santos CR, Troina Maraslis F, Pimentel L, Feijó AJL, Iomara Silva C, et al. Markers of genotoxicity and oxidative stress in farmers exposed to pesticides. *Ecotoxicol Environ Saf*. 1 de febrero de 2018;148:177-83.
72. Garzón Leal DC, Ortiz Villar MA, Giraldo CM, Yepes Boada A, Sánchez Calderón DC, Rojas Sánchez EM. Enfermedades nefrourológicas asociadas al trabajo. 2022 [citado 19 de noviembre de 2022]; Disponible en: <https://repositorio.unbosque.edu.co/handle/20.500.12495/9186>
73. Yu-SyuanLuo NH, Soldatow VY. A Study on Two Dose Regimens of Pralidoxime in the Management of Organophosphate Poisoning.

74. Pannu AK, Garg S, Bhalla A, Dhibar DP, Sharma N. Lipid emulsion for the treatment of acute organophosphate poisoning: an Open-Label randomized trial. *Clin Toxicol*. 4 de mayo de 2022;60(5):602-8.
75. Ibrahim AE, Ghantarchyan H, Le T, Bhagat A, Maknoui B, Arabian S. A Rare Presentation of Severe Organophosphate Poisoning: A Case Report and Review of Literature. *Cureus* [Internet]. 14 de noviembre de 2022 [citado 21 de noviembre de 2022];14(11). Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/117194-a-rare-presentation-of-severe-organophosphate-poisoning-a-case-report-and-review-of-literature>
76. Kharel H, Pokhrel NB, Ghimire R, Kharel Z. The Efficacy of Pralidoxime in the Treatment of Organophosphate Poisoning in Humans: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Cureus* [Internet]. 4 de marzo de 2020 [citado 20 de noviembre de 2022];12(3). Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/28402-the-efficacy-of-pralidoxime-in-the-treatment-of-organophosphate-poisoning-in-humans-a-systematic-review-and-meta-analysis-of-randomized-trials>
77. Blumenberg A, Benabbas R, deSouza IS, Conigliaro A, Paladino L, Warman E, et al. Utility of 2-Pyridine Aldoxime Methyl Chloride (2-PAM) for Acute Organophosphate Poisoning: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Toxicol*. 1 de marzo de 2018;14(1):91-8.
78. Yu S yuan, Gao Y xia, Walline J, Lu X, Zhao L na, Huang Y xu, et al. Role of penehyclidine in acute organophosphorus pesticide poisoning. *World J Emerg Med*. 2020;11(1):37-47.
79. Yu S, Yu S, Zhang L, Gao Y, Walline J, Lu X, et al. Efficacy and outcomes of lipid resuscitation on organophosphate poisoning patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 1 de septiembre de 2019;37(9):1611-7.
80. Zeng S, Ma L, Yang L, Hu X, Wang C, Guo X, et al. The advantages of penehyclidine hydrochloride over atropine in acute organophosphorus pesticide

poisoning: A meta-analysis. J Intensive Med [Internet]. 15 de octubre de 2022 [citado 22 de noviembre de 2022]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667100X22000937>.

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**Mateo Daniel Vásquez Córdoba** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0104364526**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **"ESTRÉS OXIDATIVO EN LA INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADOS"** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior

Cuenca, **13 de febrero de 2023**



F: .....  
**Mateo Daniel Vásquez Córdoba**  
C.I. **0104364526**