

Uso de emulsión lipídica para tratamiento de intoxicación por organofosforados. Revisión mixta integrativa (Narrativa-sistemática)

Use of lipid emulsion for the treatment of organophosphate poisoning. Integrative mixed review (Narrative-Systematic)

Ricardo Fuentealba Ramírez^{1,2,3,*}, María Jesús Alvarado Darritchon^{3,4}, Valeria Machuca Medina^{3,5}, Isidora Moreno Fonseca⁴, Camila Riquelme Bahamondes^{3,6}

¹ Anestesiólogo, Coordinador Unidad de Anestesia Obstétrica, Torre Francesa, Sanatorio Alemán. Concepción, Chile.

² Jefe unidad de Paciente Crítico, Sanatorio Alemán Concepción. Concepción, Chile.

³ Escuela de Medicina, campus Concepción, Universidad San Sebastián. Concepción, Chile.

⁴ Interna de Medicina, Universidad San Sebastián. Concepción, Chile.

⁵ Estudiante, Universidad San Sebastián. Concepción, Chile.

⁶ Coordinadora educación médica, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad San Sebastián. Concepción, Chile.

Fecha de recepción: 20 de abril de 2025 / Fecha de aceptación: 22 de junio de 2025

ABSTRACT

Introduction: Organophosphate poisoning represents a public health issue, particularly in countries with agricultural industries. Lipid emulsions (LEs) have emerged as a new therapeutic alternative for managing these poisonings due to their multiple mechanisms of action. **Objective:** This study aims to systematize the evidence in the literature regarding the efficacy and safety of using lipid emulsions as an adjunct therapy in cases of organophosphate poisoning. **Method:** A mixed integrative review (systematic and narrative) was conducted, including articles published from 2013 until January 16, 2025. The systematic review was performed following the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), utilizing keywords related to organophosphate poisoning and lipid emulsion. **Results:** The results indicate that the evidence is scarce, variable and emerging, but clinical improvements are highlighted in the majority of documented cases, as well as benefits in animal experimental models, such as reduced liver damage and improved prognosis, or, alternatively, no significant alteration, without worsening the course of the intoxication. **Conclusion:** The findings are promising, but the limited clinical evidence available highlights the need for further research to evaluate efficacy, optimal dosage, and safety. This therapeutic approach could offer an alternative in managing these poisonings, but its implementation requires a more robust scientific evidence base.

Keywords: Organophosphate poisoning, lipid emulsions, efficacy, safety.

RESUMEN

Introducción: La intoxicación por organofosforados representa un problema de salud pública, especialmente en países con industrias agrícolas. Las emulsiones lipídicas (EL) han emergido como una nueva alternativa terapéutica para manejar estas intoxicaciones debido a sus múltiples mecanismos de acción. **Objetivo:** En este trabajo, se sistematiza la evidencia en literatura referente a la eficacia y seguridad del uso de emulsiones lipídicas como terapia adyuvante en casos de intoxicación por organofosforados. **Método:** Se realizó revisión mixta integrativa (sistémica y narrativa), contemplando artículos desde el año 2013 hasta el 29 de noviembre del año 2024. Con respecto a la revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo las normas de los Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), ocupando palabras clave referentes a intoxicación por organofosforados y emulsión lipídica. **Resultados:** Los resultados indican que la evidencia es escasa, variable e incipiente, pero se destaca mejoras clínicas en la mayoría de los casos documentados y beneficios en modelos experimentales en animales, como reducción de daño hepático y mejor pronóstico, o bien, no presenta alteración significativa, sin empeorar el curso de la intoxicación. **Conclusión:** Los hallazgos son prometedores, la limitada evidencia clínica disponible remarca la necesidad de más investigaciones que evalúen su eficacia, dosis óptima y seguridad. Este enfoque terapéutico podría ofrecer una alternativa en el manejo de estas intoxicaciones, pero su implementación requiere una mayor base de evidencia científica.

Palabras clave: Intoxicación por organofosforados, emulsión lipídica, eficacia, seguridad.

Dr. Ricardo Fuentealba
rifuentea@gmail.com

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2462-4374>

ISSN: 0716-4076



Introducción

Durante el siglo pasado, en los años sesenta, la emulsión lipídica (EL) se utilizó principalmente, para soporte nutricional parenteral en pacientes en estado crítico[1]. Sin embargo, un avance significativo ocurrió en 1998, cuando Weinberg demostró por primera vez su eficacia en la reanimación cardiovascular avanzada en casos de colapso circulatorio causado por sobredosis de bupivacaína en roedores bajo condiciones experimentales[2]. Más tarde, ya en el siglo 21, Rosenblatt, reportó los primeros casos de éxito en humanos con paro cardiorrespiratorio debido a intoxicación con anestésicos locales[3].

Además de su uso en reanimación cardiovascular, la EL se ha utilizado como un transportador eficaz de fármacos liposolubles, siendo útil para la administración de medicamentos como propofol, etomidato, diazepam y anfotericina B. En tiempos recientes, también se está explorando su aplicación en sistemas de administración más eficientes y específicos para la terapia del cáncer[4].

Cuando nos enfocamos en el tratamiento de intoxicaciones medicamentosas, este se basa en el soporte orgánico para mantener la función metabólica y facilitar la eliminación del tóxico. La descontaminación gastrointestinal puede ayudar a reducir la absorción si se realiza tempranamente, aunque su efectividad disminuye considerablemente si se hace después de 2 h de la ingesta. Las técnicas extracorpóreas, como la terapia de reemplazo renal, muestran resultados inciertos, especialmente con fármacos o toxinas que tienen un gran volumen de distribución y alta afinidad por las proteínas plasmáticas. Esto destaca la necesidad de un antídoto o reversor, que pueda mejorar la supervivencia y los resultados en pacientes expuestos a dosis letales de toxinas, independientemente del mecanismo de acción o la familia farmacológica, además, que tenga un perfil de seguridad aceptable y disponibilidad en servicios de urgencia y cuidados críticos[4].

Otro uso, aparte de las intoxicaciones por fármacos, ocurre en países que la agricultura tiene un rol importante en el desarrollo económico, en donde se presentan intoxicaciones por plaguicidas de la familia de los organofosforados, con importantes efectos a nivel fisiológico, especialmente de tipo colinérgico, siendo el manejo solo sintomático y de sostén vital.

Los expertos estiman que las intoxicaciones con estos pesticidas causan más muertes al compararse con otras clases de drogas o químicos, estimándose una tasa de letalidad del 10% al 20%, y aquellos pacientes sobrevivientes presentan una morbilidad de difícil manejo[5].

El objetivo de esta revisión mixta narrativa - sistemática, es agrupar la escasa evidencia que describa el uso de emulsión lipídica para tratamiento de intoxicación por organofosforados y así poder disponer de una herramienta terapéutica más en el manejo de estos pacientes.

Fundamento del tratamiento con emulsión lipídica

Las emulsiones lipídicas están compuestas por pequeñas gotitas estériles (entre 200 y 600 nm) de aceites en agua, estabilizadas por un emulsionante para separar la fase lipídica interna de la fase acuosa externa. Estas emulsiones tienen un pH entre 6,9 y 9,0 y una osmolalidad de aproximadamente 270-350

mOsm/kg[4]. Su composición incluye aceites con triglicéridos, un emulsionante fosfolipídico y glicerina. La emulsión de aceite de soja puro, la primera disponible comercialmente, sigue siendo la fuente predominante de lípidos en nutrición parenteral. También, existen emulsiones lipídicas mixtas que combinan aceite de soja, triglicéridos de cadena media, aceite de oliva y aceite de pescado, además de emulsiones puras de aceite de pescado, como la SMOFlipid® 20%, que se ha utilizado en el tratamiento de intoxicaciones medicamentosas[6].

El emulsionante comúnmente utilizado es un fosfolípido de yema de huevo al 1%, que asegura la estabilidad de la fase lipídica mediante la creación de una barrera electromecánica. Esta interfaz aceite - agua, cargada negativamente, provoca una repulsión electrostática entre las gotitas de aceite dispersas, evitando su coalescencia y el aumento de tamaño[7].

Cuando se administra por vía intravenosa, la emulsión lipídica forma una fase lipídica expandida en la sangre. La incorporación de sustancias lipofílicas, como anestésicos locales u otra familia de fármacos, dentro de esta fase lipídica, reduce su concentración en plasma, lo que crea una diferencia gradual en la concentración entre los tejidos objetivo y la fase acuosa plasmática. Esto resulta en la redistribución de la sustancia hacia el plasma y, eventualmente, hacia la fase lipídica plasmática, lo que constituye el fenómeno conocido como "sumidero lipídico". Este es el mecanismo clave, para su uso como antídoto en casos de toxicidad farmacológica[8].

A. Intoxicación por organofosforados

A diferencia de los fármacos lipofílicos, los organofosforados (OF), que se encuentran en pesticidas y productos químicos y agropecuarios, tienen propiedades químicas distintas y podrían no responder de la misma manera a la emulsión lipídica. En América Latina, donde los organofosforados son comunes debido a su uso extendido en la agricultura, es crucial investigar si la EL puede ser efectiva en el tratamiento de intoxicaciones por estos compuestos y ajustar los tratamientos según las características y prevalencia propia de cada región.

Los organofosforados, tales como el malation o paration, tienen acción colinérgica indirecta, es decir, actúa sobre la acetilcolinesterasa (ACh-E) inhibiendo su acción (hidrólisis de la ACh en colina y acetato), y, en consecuencia, aumentando la concentración de ACh en el espacio presináptico. Los OF fosforilan la ACh-E, provocando una unión covalente, la cual es irreversible tras 12 h de formada la unión.

El aumento de ACh en el espacio presináptico provocará diferentes efectos dependiendo del receptor estimulado y el órgano. Al estimular el receptor muscarínico habrá miosis, visión borrosa, sialorrea, broncorrea, bradicardia sinusal, náuseas, vómitos, entre otros. Por otra parte, al estimular el receptor nicotínico, habrá fasciculaciones, debilidad muscular, parálisis completa (incluyendo el diafragma), taquicardia, hipertensión arterial. Es decir, genera una activación colinérgica generalizada. En la Tabla 1 se presentan los diferentes efectos colinérgicos de los organofosforados[9].

Actualmente, el manejo para la intoxicación con organofosforados es atropina y pralidoxima (2-PAM). La administración endovenosa de la atropina tiene el fin de evitar efectos muy marcados producto del aumento brusco de acetilcolina, por lo tanto, corresponde a un tratamiento sintomático. Por otro

Tabla 1. Efectos colinérgicos de los organofosforados. Se presentan los principales efectos colinérgicos indirectos del grupo organofosforados

Sistema	Efecto
Receptor muscarínico	Digestivo
	Respiratorio
	Cardiovascular
	Urinario
	Glándulas
	Ojos
Receptor nicotínico	Autónomo
	Muscular esquelético
SNC	Cefalea, confusión, ansiedad, agitación, convulsiones, coma

lado, la administración endovenosa de pralidoxima compite con el OF, con el objetivo de reactivar la acción de la ACh-E. Sin embargo, la acción de este último se encuentra limitado a las primeras 12 h de ocurrida la intoxicación; después de esto, su acción baja considerablemente y la unión OF - ACh-E es irreversible[9].

Esta revisión mixta integrativa sistematiza la información disponible sobre la emulsión lipídica y sus aplicaciones en toxicología de los organofosforados, haciendo énfasis en la importancia de explorar su eficacia en el tratamiento de esta intoxicación específica.

B. Farmacología de la acción de la EL[7]

Los mecanismos responsables de la desintoxicación basada en EL, siguen siendo controvertidos, se han postulado mecanismos tanto de PK (farmacocinética) como de PD (farmacodinamia) para explicar la posible acción de la EL; sin embargo, la contribución relativa de cada mecanismo sigue siendo incierta y aún en proceso de estudio farmacológico. Aunque la evidencia es aún incierta, es altamente probable que su acción se explique por una hipotética sinergia multimodal entre los mecanismos propuestos. Dependiendo del fármaco o toxina, de las condiciones del paciente y del retraso en el inicio, estos mecanismos pueden contribuir de forma variable a la mejoría clínicamente observada. Se han hipotetizado cinco mecanismos:

1. EL como transportador lipídico

Como se mencionó anteriormente, la EL genera una fase lipídica que tiene la capacidad de captar fármacos según su grado de liposolubilidad. A través de este mecanismo, la EL capta estas moléculas lipofílicas desde los órganos con mayor flujo sanguíneo, y en consecuencia reduce su concentración plasmática y aumenta la redistribución de estas moléculas a los órganos almacenadores y detoxificadores. French y cols., describieron que el efecto en la reducción de la concentración de un fármaco o droga depende principalmente de su liposolubilidad (Log P 75%) y parcialmente de su volumen de distribución. Ambas características permiten predecir la eficacia clínica de la EL para revertir la toxicidad.[4],[10],[11],[12].

2. Efecto inotropo positivo de la EL

Desde que se estableció que los lípidos son la fuente prin-

cipal de energía para los cardiomiositos, se ha investigado su rol en el metabolismo del corazón, descubriendo sus efectos cardioprotectores y la capacidad de inducir hipertrofia cardíaca. Sin embargo, su efecto en variables hemodinámicas, era desconocido hasta que Fettlace y cols., en 2013, publicaron sobre los efectos hemodinámicos agudos de la EL para revertir la toxicidad cardíaca inducida por fármacos[13]. Dentro de sus principales hallazgos, se demostró aumento en el flujo sanguíneo aórtico, presión sistólica y efectos cardiotónicos positivos.

Estos efectos se explican por la interacción que se genera entre las gotas de lípidos de la EL y la lipasa endotelial que genera ácidos grasos libres en plasma. Estos actúan como un sustrato metabólico adicional para la fosforilación oxidativa del músculo cardíaco lo que se traduce en efectos inotrópicos y lusitrópicos positivos. Una característica particularmente relevante es la rapidez con la que se producen estos efectos y, por lo tanto, la reversión de los efectos cardiotóxicos de las intoxicaciones[4],[12].

3. Inhibición de la disfunción mitocondrial

La EL mejora la función mitocondrial a través de dos vías principales. Por un lado, contrarresta la inhibición de la carnitina-acilcarnitina translocasa, causada por la intoxicación con bupivacaína y, por otro lado, inhibe la producción de especies reactivas de oxígeno. Además, aporta y previene la oxidación de ácidos grasos, inhibe la apertura del poro de transición mitocondrial (MPTP) y produce ATP. De esta forma, la EL ofrece una protección significativa contra los efectos cardíacos de las dosis tóxicas de los anestésicos locales y otros fármacos como la cloroquina, propranolol, entre otros[4],[11].

4. Fosforilación de la GSK-3B

La EL produce la fosforilación de la glucógeno sintasa quinasa-3B que permite la inhibición de la apertura del MPTP y, de esta forma, disminuye la apoptosis del músculo cardíaco. Asimismo, protege contra las lesiones secundarias a isquemia-reperfusión por las vías mediadas por el fosfoinositol-3 kinasa, Akt y la propia GSK-3B, las cuales son particularmente importantes en la cardiotoxicidad de algunos fármacos, como amlodipino, verapamil, bupivacaína, doxorubicina, entre otros[4],[11].

5. Inhibición de la vasodilatación inducida por NO

La EL disminuye la liberación de NO, lo cual tiene un efec-

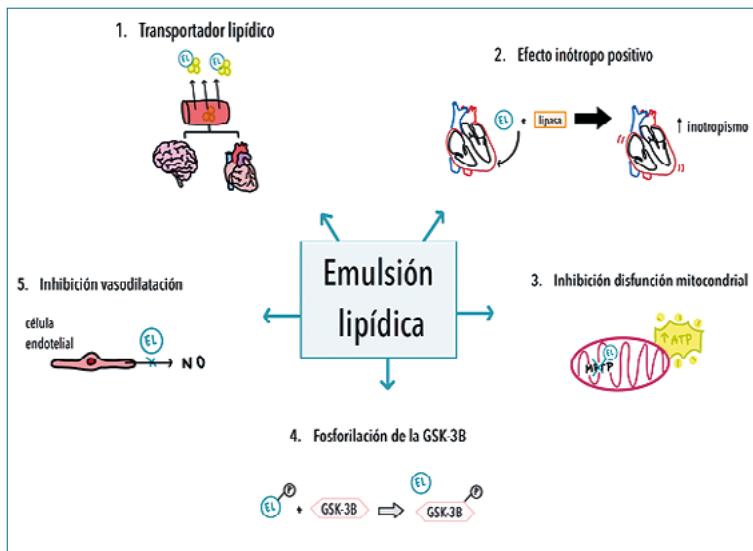


Figura 1. Mecanismos de acción de la resucitación lipídica.

to vasoconstrictor que se traduce en un aumento de la PA y resistencia vascular. Este efecto es particularmente importante en la macrohemodinamia de un paciente durante una intoxicación medicamentosa y potencialmente por organofosforados[4],[10].

En la Figura 1 se presenta un esquema de los cinco principales mecanismos mediante los cuales la EL tiene un efecto detoxificador.

Dado estos múltiples mecanismos de acción, la emulsión lipídica podría ser beneficiosa en el tratamiento de la intoxicación por organofosforados. A través de la extracción de toxinas lipofílicas, la modulación de la inflamación, la protección cardíaca y mitocondrial, así como el control de convulsiones, la EL se perfila como un candidato prometedor para el manejo de estas intoxicaciones. Sin embargo, se necesita más investigación para optimizar su uso y comprender completamente sus mecanismos en el contexto de los OP[8].

Metodología

Para esta revisión mixta integrativa, se realizó una búsqueda exhaustiva en diversas bases de datos utilizando términos específicos relacionados con emulsión lipídica e intoxicación por organofosforados. La recolección de datos se llevó a cabo entre el 1 y el 29 de noviembre de 2024. A continuación, se detallan los métodos utilizados.

Se desarrollaron estrategias de búsqueda adaptadas a cada base de datos, combinando términos clave relacionados con los temas de interés. La búsqueda se limitó a artículos disponibles hasta el 29 de noviembre de 2024. Los resultados obtenidos se documentaron en la Tabla 2, que incluye los términos utilizados en cada plataforma. Posteriormente, se exportaron los resultados a RAYYAN, una plataforma de gestión de referencias.

El proceso de selección de estudios se llevó a cabo siguiendo las directrices de la normativa PRISMA 4.0. Sin embargo, se observó una disponibilidad limitada de artículos analíticos y exploratorios. Como criterios de inclusión, se decidieron considerar estudios cuantitativos y cualitativos, que incluyeron reportes

de casos y una revisión sistemática que se consideró relevante para el objetivo del estudio. Se excluyeron las revisiones narrativas.

Se eliminan las duplicaciones encontradas, y se evaluó la relevancia y contribución de los estudios seleccionados al tema de interés. Se excluyeron los reportes de caso en los que el resultado principal no fuera la emulsión lipídica en la intoxicación por organofosforados (OE) y aquellos publicados antes de 2013 (Figura 2).

Una vez seleccionados los estudios pertinentes, se realizó la extracción de datos siguiendo un formato estandarizado. Esto incluyó información sobre el autor, el año de publicación, los objetivos del estudio, instrumentos, participantes y diseño, y los resultados. La extracción de datos fue realizada de forma independiente por dos revisores, quienes se reunieron posteriormente para discutir y resolver cualquier discrepancia.

Para asegurar la calidad y rigurosidad de la revisión, se implementó un proceso de revisión por pares. Se evaluó el riesgo de sesgo y la calidad metodológica mediante la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios observacionales, las herramientas del NIH para estudios observacionales y pre-post, y la Cochrane RoB2 Tool para ensayos aleatorizados. Solo se consideraron aquellos estudios que mostraron una calidad metodológica de moderada a alta. No se llevó a cabo este análisis en los reportes de caso y en las revisiones sistemáticas. Dos expertos en el tema revisaron la metodología y los resultados de la revisión.

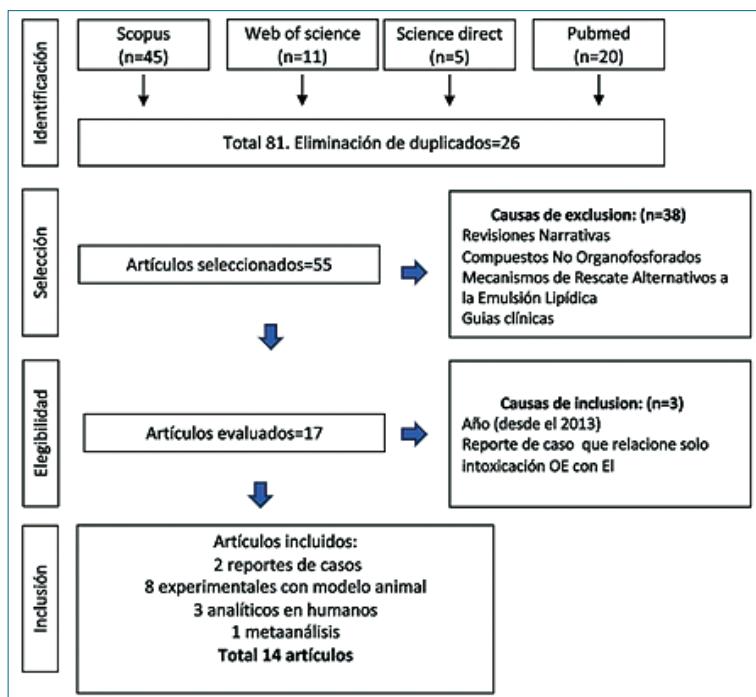
Adicionalmente, para la revisión narrativa, se analizaron artículos que no correspondían a reportes de caso ni a artículos de investigación. Se utilizó como referencia principal un artículo que contenía literatura actualizada, así como libros relevantes seleccionados debido a su uso en la Escuela de Medicina de la Universidad San Sebastián[9],[14].

Resultados

Se encontraron 2 artículos de reporte de caso, 3 artículos de diseños analíticos en humanos y 8 en modelos animales (Tabla 9). Según la literatura, el uso de EL en el tratamiento de la intox-

Tabla 2. Estrategia de búsqueda y descriptores utilizados para análisis cuantitativo

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Resultados
SCOPUS	TITLE-ABS-KEY ("organophosphate" OR "organophosphorus compounds" OR "malathion" OR "chlorpyrifos" OR "parathion" OR "diazinon" OR "acephate" OR "pesticides") AND ("lipid emulsion" OR "lipid emulsions" OR "oily emulsions" OR "lipid solutions" OR "lipid dispersions") AND (EXCLUDE (DOCTYPE, "le") OR EXCLUDE (DOCTYPE, "ch") OR EXCLUDE (DOCTYPE, "er") OR EXCLUDE (DOCTYPE, "re"))	45
Web of Science	("organophosphate" OR "organophosphorus compounds" OR "malathion" OR "chlorpyrifos" OR "parathion" OR "diazinon" OR "acephate" OR "pesticides") AND ("lipid emulsion" OR "lipid emulsions" OR "oily emulsions" OR "lipid solutions" OR "lipid dispersions")	11
Science Direct	("organophosphate" OR "organophosphorus compounds" OR "malathion" OR "chlorpyrifos" OR "parathion" OR "diazinon" OR "acephate" OR "pesticides") AND ("lipid emulsion")	5
PuBMed	("organophosphate" OR "organophosphorus compounds" OR "malathion" OR "chlorpyrifos" OR "parathion" OR "diazinon" OR "acephate" OR "pesticides") AND ("lipid emulsion") Filters: Abstract("organophosphate"[All Fields] OR "organophosphorus compounds"[All Fields] OR "malathion"[All Fields] OR "chlorpyrifos"[All Fields] OR "parathion"[All Fields] OR "diazinon"[All Fields] OR "acephate"[All Fields] OR "pesticides"[All Fields]) AND "lipid emulsion"[All Fields]) AND (fha[Filter])	20

**Figura 2.** Diagrama de flujo de la revisión sistemática.

cación por OF tuvo resultados positivos tanto en Joson M[15] y Kenan Ahmet Turkdogan[16]. Con respectos a los estudios analíticos humanos, en el estudio de Xie y Li[17] (Tabla 4), se comparó el tratamiento convencional con cloruro de pralidoxima, penehicitlidina y glutatión reducido, con los pacientes tratados con EL al 20% y hemoperfusión, y se obtuvo que la EL tuvo eficacia clínica significativa en la evolución de los pacientes, contrario a lo encontrado por Pannu 2022[18], donde no se encontró diferencia significativa con grupo tratado con EL. Por otro lado, el estudio de Bharath A. Chhabria[19], no encontró diferencias en la mortalidad pero sí en los síntomas respiratorios y en los días de hospitalización a favor de EL en pacientes observados.

El estudio de M. Esen y cols.[20], realizado en ratas concluyó que el uso de EL en la intoxicación por malatión disminuye el daño hepático. Estos resultados significativamente positivos

a favor de la utilidad de emulsión lipídica para intoxicación por organofosforados se repite en Tuzcu Kasim de 2013[21], Krishnan[22] y Ozso[23]. Por otro lado, Celike[24], obtuvo que el uso Emulsion Lipidica no disminuye mortalidad del 100% de las ratas intoxicadas con OE, lo que coincide con los estudios de Tas U[25], y Moshiri[26], en modelos animales, los cuales no encontraron diferencias significativas en los grupos que recibieron EL. En el caso de Basarslan[27], se encontró que en algunas de las condiciones estudiadas la EL tuvo beneficios por sobre el grupo control.

Se menciona que una revisión sistemática y metaanálisis[28] realizada el 2019, basada en publicaciones de reportes en China, señala una mejora significativa en tasas de supervivencia, función hepática y colinesterasa, que refuerzan la eficacia de la emulsión lipídica en la intoxicación por organofosforados.

Tabla 3. Sistematización reporte de casos (Estudios cualitativos)							
Autor, año, país	Edad (años), Sexo	Ingreso	Síntomas principales	Tratamiento	Resultado	Diagnóstico final	Complicaciones
Joson, M., (Filipinas, 2022)	3, F	Deterioro rápido del estado clínico minutos después de ingerir un líquido de color naranja contenido en una botella de gaseosa (Home Trek, clorpirifos)	Pupilas mióticas, secreciones orales abundantes, crepitaciones en la auscultación pulmonar, ruidos intestinales hiperactivos, signos inminentes de insuficiencia respiratoria, deterioro sensorial	Reanimación, administración de atropina, emulsión lipídica intravenosa al 20%	Resultado favorable, alta desciende de 11 días. Niveles de colinesterasa en glóbulos rojos 45% y 17% por debajo de lo normal, medidas el día 10 y el día 35 después de la ingestión, respectivamente	Toxicidad grave por organofosforados (OP)	Toxicidad por atropina. No mostró signos de síndrome intermedio ni de polineuropatía tardía
Kennan Ahmet Turkdogan, 2017	18, M	Referido al hospital estatal del distrito 30 min después de la autoadministración intravenosa de 2 ml de monocrotofos (Hukron) para cometer suicidio. Llegó al hospital en la segunda hora post administración	PA 130/110 mmHg, pulso de 80/min, frecuencia respiratoria de 23 rpm, GKS de 15, hiperhidrosis, salivación aumentada, miosis en las pupilas, rales en la región basal pulmonar	UCI emergencia, atropina 2 mg IV push seguido de 12 mg/h en infusión IV, emulsión lipídica (Clinoleic 20%) 75 ml IV inicial seguido de 80 ml/h en infusión continua, plasmaféresis iniciada en la sexta hora (segunda sesión en la hora 17), seguimiento de colinesterasa sérica, EMG en el día 8	Alta al noveno día de seguimiento, sin quejas o hallazgos en el examen, niveles de colinesterasa: 344 unidades (referencia 5.000-9.000 unidades) en la 10 ^a h, 1.045 unidades en el sexto día, 6.448 unidades en el día 14	Toxicidad grave por organofosforados (OP)	Aumento de amilasa (184-218 U/L) y lipasa en el cuarto día de seguimiento en cuidados intensivos

Tabla 4. Sistematización reportes analítico					
Autores, país, año	Objetivo	Instrumento	Participantes	Diseño	Resultados
Jianqiang Xie, Wenxue Li, (China, 2021) Publicado en Italia	Investigar la eficacia clínica de la hemoperfusión combinada con emulsión lipídica al 20% en el tratamiento de la intoxicación por plaguicidas organofosforados	La actividad de Ach-E, AST, ALT, CK-MB y CK en sangre total, antes y 1 semana después del tratamiento en ambos grupos. Los niveles de bilirrubina total y mioglobina, así como la duración hospitalaria en ambos grupos	78 pacientes con intoxicación por organofosforados ingresados en el hospital entre enero de 2018 y diciembre de 2019	Control: cloruro de pralidoxima, penehclidina y glutatión reducido, con la asistencia de infusión de fluidos y hemoperfusión. Experimental: infusión intravenosa de emulsión lipídica al 20% antes de la hemoperfusión	La hemoperfusión con emulsión lipídica al 20% en el tratamiento de la intoxicación por organofosforados tiene una eficacia clínica significativa y puede aliviar la toxicidad en los órganos de los pacientes, y, en comparación con solo hemoperfusión

Pannu, A. K., Garg, S., Bhalla, A., Dhibar, D. P., & Sharma, N. (India, 2022)	Este ensayo aleatorizado tenía como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de una dosis prolongada de ILE en la intoxicación aguda por OP	El resultado primario de eficacia fue estudiar el cambio en la necesidad de dosis de atropina (total y durante las primeras 24 h) para la crisis colinérgica tras administrar una dosis inicial en bolo de 100 ml de ILE al 20% seguida de una infusión de 100 ml de ILE al 20% durante 6 h, además del tratamiento estándar	Un total de 45 pacientes fueron asignados a recibir ILE (grupo de intervención, n = 23) o solución salina normal (grupo de control, n = 22) además del tratamiento estándar. Los pacientes podían inscribirse si tenían 13 años o más y tenían antecedentes de ingestión de OP y características clínicas de crisis colinérgica en el momento de la presentación. Los pacientes fueron excluidos si el historial de consumo de OP era dudoso o consumían un compuesto desconocido o más de un compuesto	Ensayo controlado, aleatorizado. Se obtuvo el consentimiento de los participantes o de sus representantes legales si el participante no podía dar su consentimiento. La investigación no contó con ninguna fuente de financiación ni apoyo financiero. Los autores responden de la exactitud e integridad de los datos y de la fidelidad del ensayo al protocolo	Las variables hemodinámicas (presión arterial sistólica y diastólica, presión arterial media y frecuencia del pulso) a lo largo de las 24, 48 y 72 h de tratamiento, la duración de la estancia hospitalaria y la duración de la ventilación mecánica tampoco se vieron afectadas por la ILE. La letalidad fue de 4 y no fue estadísticamente diferente entre los grupos de intervención y control (1 frente a 3, p-valor 0,346). No hubo fiebre excesiva, disnea, elevación de la amilasa sérica o pancreatitis a causa de la ILE
Bharath Chhabria et al.(India, 2018)	Estudiar la seguridad de la emulsión lipídica al 20% en el envenenamiento por compuestos de organofosfatos. Los objetivos eran estudiar los efectos sobre los parámetros hemodinámicos y la aparición de acontecimientos adversos	Todos los pacientes recibieron una dosis única de 100 mL de emulsión lipídica al 20% (INTRALIPID 20%) en infusión intravenosa durante 1 h tras la estabilización, junto con el tratamiento habitual según los protocolos de la institución. La atropina se administró a los pacientes por el método de duplicación de dosis, que consistía en administrar atropina a partir de 2 mg y duplicar la dosis y administrarla hasta la atropinización completa. A continuación se administraba una infusión del 10-20% de la dosis atropinizante cada hora. En vista del papel controvertido y de acuerdo con los protocolos institucionales, no se utilizó pralidoxima en ambos grupos	Durante el período de estudio, se inscribieron 40 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y a los que se administró emulsión lipídica intravenosa además del tratamiento estándar. Los datos del grupo de estudio se compararon antes y después de la administración de la emulsión lipídica intravenosa y con 80 controles históricos. El grupo de estudio estaba formado por 23 varones (57,5%) y 17 mujeres (42,5%), con una edad media (DE) de 30,9 (15,7) años	Estudio piloto prospectivo abierto. Se incluyeron todos los pacientes, ≥ 13 años, con antecedentes de consumo de compuestos OP y características clínicas de intoxicación leve, moderada o grave por compuestos OP según la puntuación de Peradeniya, ingresados en el servicio de urgencias durante el periodo de estudio, de septiembre de 2015 a diciembre de 2016, previo consentimiento informado por escrito. Se obtuvo el consentimiento del familiar más cercano si la presentación era con alteración del estado mental. El reclutamiento comenzó tras la aprobación del comité de ética del instituto	No se observaron cambios significativos con respecto a la resolución de los síntomas colinérgicos entre el grupo de estudio y los controles al inicio y en diferentes intervalos de tiempo (24 h, 48 h y 72 h) tras la administración de la emulsión lipídica ($p = 0,07; 0,1; 0,08$). Sin embargo, se observó una diferencia significativa con respecto a la presencia de dificultad respiratoria a las 24 y 48 h de la presentación, con el grupo de estudio demostrando una resolución temprana de los síntomas ($p = 0,03; 0,03$). No hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a la resolución de la alteración del estado mental. Los parámetros hemodinámicos (frecuencia del pulso, presión arterial sistólica y diastólica y presión arterial media) no se vieron afectados por la administración de la emulsión lipídica y se mantuvieron comparables entre los dos grupos (en la presentación, 12 h, 24 h, 48 h y 72 h)

M. Esen, M. Uysal. (Eslovaquia, 2018)	Examinar el efecto terapéutico de la emulsión lipídica al 20% intravenosa sobre el tejido hepático en la toxicidad por malation	Ánálisis histológico e inmunohistoquímico (niveles de bax, bcl2 y caspasa-3)	21 ratas albinas Wistar macho con una masa entre 200 y 250 gramos	Experimental. 3 grupos: control, malation, malation + emulsión lipídica intravenosa	El tratamiento con emulsión de lípidos (malation + ILE) redujo la apoptosis y el daño del parénquima hepático ($p < 0,01$), lo cual se visualizó a través del uso de tinción PAS. Además, redujo la elevación de bax, bcl2 y caspasa - 3 ($p < 0,01$) en comparación al grupo de malatió
Tuzcu, Kasim. (Turquía, 2013)	Investigar si la emulsión lipídica oral (OIE) reduce la lesión de células β pancreáticas ($P\beta CI$) al quelar malatió (M), o si aumenta la $P\beta CI$ al incrementar la absorción de M en el estómago	Ánálisis de niveles séricos de glucosa, insulina y oxidantes totales (TOS)	50 ratas divididas aleatoriamente en seis grupos	Experimental. 6 grupos: control (C), administración de OIE (L), malation (M), malation + tratamiento inmediato OIE (MOL), malation + tratamiento OIE a las 6 h (M6L) y malation + tratamiento OIE a las 12 h (M12L)	El estudio mostró que la administración de emulsión intralipídica oral (OIE) reduce significativamente los efectos tóxicos del malatió en ratas, especialmente cuando se administra inmediatamente o dentro de las primeras 6 h. Bioquímicamente, el malatió aumentó significativamente ($p < 0,05$) los niveles de glucosa, insulina y estrés oxidativo total (TOS) en plasma e hígado, y disminuyó la capacidad antioxidante total (TAC) en hígado ($p < 0,05$). La OIE administrada inmediatamente después (grupo MOL) previno estos efectos, sin diferencias significativas en glucosa, insulina o TOS en comparación con el grupo control ($p > 0,05$). En cambio, administrarla a las 6 horas (grupo M6L) mostró una reducción parcial de los daños, con un aumento en glucosa ($p < 0,05$) y una disminución en TAC hepático ($p < 0,05$). A las 12 h (grupo M12L), la OIE fue ineficaz, observándose aumentos significativos en glucosa e insulina ($p < 0,05$) y una disminución en TAC ($p < 0,05$). Histopatológicamente, el malatió causó edema significativo en los grupos M, M6L y M12L ($p < 0,01$), pero no en el grupo MOL, que mostró una mejora significativa en la morfología pancreática en comparación con el grupo M ($p < 0,01$)

S. Krishnan, (EEUU, 2024)	Investigar la eficacia de una emulsión lipídica al 30% intravenosa (ILE) con isoflurano al 10% como tratamiento anticonvulsivo y neuroprotector tras la exposición a organofosforados, específicamente a paraoxón (POX)	Evaluación de convulsiones mediante la escala de Racine y del daño neuronal mediante tinción con Fluoro-Jade B (FJB)	20 ratas Sprague - Dawley macho adultas (8 semanas) con una masa entre 210 a 320 g	Experimental. 3 grupos: grupo control ($n = 5$) con cánula implantada en vena yugular (sin otro procedimiento), grupo intoxicadas ($n = 7$) con POX (paraoxón) 4 mg/kg y grupo intoxicadas con POX 4 mg/kg y tratadas con ILE ($n = 8$) a los 30 minutos	La administración de la ILE, realizada 30 minutos después de la intoxicación con POX, detuvo las convulsiones en menos de un minuto desde el inicio de su infusión y previno su reaparición durante las siguientes 24 h. En contraste, las ratas no tratadas continuaron experimentando convulsiones persistentes en niveles 3 a 5 de la escala de Racine. El daño neuronal, evaluado mediante FJB, mostró una reducción significativa en las ratas tratadas con ILE en comparación con las no tratadas ($p < 0.002$). Por ejemplo, en el neocórte, las ratas tratadas no presentaron daño neuronal (puntuación promedio de 0) frente a puntuaciones entre 5 y 8 en las no tratadas. En el hipocampo y el tálamo central, las ratas tratadas tuvieron daño mínimo o nulo, mientras que las no tratadas mostraron un daño neuronal significativo en estas regiones
A.Z. Ozsoy, (Turquía, 2016)	Investigar los posibles efectos protectores del tratamiento con emulsión lipídica intravenosa (ILE) sobre la toxicidad aguda del malatióen el tejido ovárico de ratas hembras	Pruebas bioquímicas sanguíneas y análisis histopatológicos, inmunohistoquímicos y evaluación de marcadores de estrés oxidativo (MDA, SOD, GSH-Px) del tejido ovárico	21 ratas Wistar hembras adultas con una masa entre 200 y 250 gramos	Experimental controlado. 3 grupos: control (aceite de maíz), MLT (malatióen 100 mg/kg), y MLT+ILE (malatióen 100 mg/kg con tratamiento ILE)	La actividad de SOD disminuyó en el grupo MLT en comparación con el grupo control ($p = 0,012$). El tratamiento con MLT aumentó significativamente la inmunorreactividad de bax y caspasa-3; el tratamiento con ILE disminuyó esta inmunoreactividad. No se observaron diferencias significativas en los niveles de MDA, la actividad de GSH-Px en las muestras de sangre y en los resultados histopatológicos

Celikel E, 2014	Evaluar el efecto de la terapia con emulsión lipídica (LET) en la intoxicación por organofosforados y las patologías asociadas en un modelo de rata	Terapia con emulsión lipídica (LET), experimentos controlados en ratas Wistar-albinas	30 ratas macho Wistar-albinas de 12 meses de edad	Estudio experimental controlado utilizando 30 ratas macho Wistar-albinas de 12 meses (peso entre 288 y 428 g). Las ratas fueron divididas aleatoriamente en cinco grupos	Diferencias significativas en los niveles de colesterol y triglicéridos entre los grupos, pero no en los niveles de pseudoquisteína. Los síntomas clínicos incluidos fueron mareos, parálisis y salivación. Se observó una mortalidad del 100% en los grupos tratados con organofosforado + suero fisiológico y organofosforado + LET. El tratamiento con LET solo no mejoró la mortalidad; sin embargo, puede ser beneficioso cuando se utiliza junto con terapias tradicionales
Tas U., 2014	Investigar el efecto de la emulsión lipídica intravenosa (solución lipídica al 20%) sobre la colinesterasa sérica en un modelo de toxicación con diazinón	Emulsión lipídica intravenosa (20% de solución lipídica) y mediciones de niveles de pseudoquelinesterasa sérica	21 ratas macho albinas Wistar (con un peso de 180-200 g) divididas en tres grupos iguales	Experimental Grupo I (Control): Recibió 1 ml de aceite de maíz por gavage. Grupo II (Diazinón): Recibió una dosis de diazinón de 335 mg/kg por gavage. Grupo III (Diazinón + Emulsión lipídica): Recibió una dosis de diazinón (335 mg/kg) y una solución lipídica al 20% (3 ml/kg) administrada por vía intravenosa	No se encontró una diferencia significativa en los niveles de pseudoquelinesterasa entre los grupos de tratamiento con diazinón y diazinón + emulsión lipídica. Sin embargo, se encontró una diferencia significativa entre el grupo control y los otros grupos ($p < 0,05$). No se detectó un efecto positivo del tratamiento lipídico sobre la pseudoquelinesterasa sérica. Se sugirió que en estudios futuros se podrían diseñar modelos de toxicación con dosis más bajas
Moshiri, M., Irán, 2014	Evaluar el efecto antídoto de la emulsión lipídica intravenosa (ILE) sobre la toxicidad aguda inducida por diazinon (DZN)	Emulsión lipídica intravenosa (ILE) al 10% y 20%, y suero salino normal (NS)	24 ratas hembra Sprague-Dawley no gestantes con un peso de 200-250 g	Las ratas fueron divididas en cuatro grupos de seis ratones cada uno. Se administró DZN (480 mg/kg) disuelto en aceite de maíz por vía oral. Treinta minutos después, los grupos recibieron tratamientos intravenosos: ILE 10% o suero salino normal (NS 16), y ILE 20% o suero salino normal (NS 10) durante 15 minutos. Se monitorizaron cambios en el peso corporal, puntuación de diarrea, fuerza muscular, fasciculaciones, convulsiones y tasa de mortalidad durante un periodo de 48 h	No se encontraron diferencias significativas en el peso corporal ni en la fuerza muscular entre los grupos tratados con ILE y los grupos de control (suero salino). Ambas concentraciones de ILE no redujeron la tasa de mortalidad ni aumentaron el tiempo de supervivencia de las ratas. La incidencia de fasciculaciones y convulsiones no se observó en ninguno de los grupos

Basarslan, S. K., (2014)	Investigar el efecto beneficioso del uso de emulsión intralipídica (IFE) en la neurotoxicidad causada por la intoxicación con malatión, y determinar su efecto de manera dependiente del tiempo a partir del inicio de la intoxicación	Se utilizó una emulsión de grasa intralipídica (IFE) administrada por vía oral, con una dosis de 18,6 mL/kg	48 ratas fueron asignadas aleatoriamente a seis grupos para investigar el efecto de la emulsión grasa intralipídica (IFE) en la neurotoxicidad causada por el malatión	Estudio experimental en el que se evaluaron los niveles de estado oxidante total (TOS) y capacidad antioxidante total (TAC) en diferentes grupos de ratas en momentos específicos (inicio, 6 y 12 h después de la intoxicación)	El grupo M mostró un aumento en los niveles de TOS en comparación con los otros grupos. Hubo una disminución significativa en los niveles de TAC en el grupo M en comparación con C, L, y M0L. No se observaron diferencias significativas en TAC entre M6L y M12L. La administración de IFE al inicio (M0L) mostró una mayor capacidad antioxidante en comparación con los grupos M6L y M12L
--------------------------	--	---	--	---	---

Discusión

La intoxicación por organofosforados representa un grave problema de salud pública debido a sus efectos adversos y potencialmente mortales. Mundialmente se estima que tres millones de personas están expuestas anualmente a estas sustancias, de las cuales un millón por causas accidentales y dos millones por envenenamiento suicida con un aproximado de trescientas mil muertes. En Estados Unidos, se reportaron ocho mil exposiciones y de estos quince fallecimientos. En la India, se reportaron veinte cinco mil doscientos ochenta y ocho casos de muertes por suicidio por su utilización. Asimismo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta anualmente veinte seis millones muertes en países del sudeste asiático, China y el pacífico occidental[5]. En este contexto, las emulsiones lipídicas (EL) han emergido como una estrategia terapéutica atractiva en el manejo de estas intoxicaciones.

Reportes de casos como los de Joson et al.[15] y Turkdogan[16], proporcionan evidencia clínica de la eficacia de la EL, mostrando que su administración mejora los parámetros clínicos y reduce la mortalidad asociada a la intoxicación.

En esta revisión se identificaron solo tres estudios analíticos; entre ellos, los realizados por Xie y Lie[17] y Chabria[19] encontraron evidencia favorable respecto al uso de la EL en la intoxicación por organofosforados (OE). Además, se destaca una revisión sistemática y un metaanálisis realizados en China[28], que también sistematiza información favorable al uso de EL. Por lo tanto, se recalca la necesidad de realizar más estudios clínicos controlados, que evalúen diferentes dosis y combinaciones de tratamientos. Asimismo, es importante investigar la interacción de las emulsiones lipídicas con otras terapias habituales, como la pralidoxima y la atropina, con el fin de comprender mejor su papel en la gestión de la toxicidad por organofosforados. El objetivo de esta búsqueda no era establecer recomendaciones específicas sobre la dosis de emulsión lipídica (EL) para la intoxicación por organofosforados (OE); por lo tanto, se sugiere utilizar las dosis publicadas en la literatura. Un estudio publicado en 2024[14], propone emplear dosis similares a las utilizadas en intoxicaciones por anestésicos locales, sugiriendo seguir los mismos esquemas de tratamiento. Actualmente, la Sociedad Americana de Anestesia Regional y Medicina del Dolor (ASRA) recomienda una dosis inicial de 1,5 ml/kg en bolo intravenoso,

seguida de una infusión rápida a 0,25 ml/kg/min durante 3 minutos, y luego una infusión lenta a 0,025 ml/kg/min durante 6-12 h de emulsión lipídica al 20% en pacientes hemodinámicamente inestables. Se considera como dosis máxima 3 g/kg/24h en pacientes pediátricos y 2,5 g/kg/24h en adultos. Por su parte, las guías del European Resuscitation Council (ERC) del año 2015 sugieren iniciar con 1,5 ml/kg por vía intravenosa durante 1 minuto, seguido de una infusión continua de 15 ml/kg/h. En caso de que persista el colapso cardiovascular, se recomienda repetir el bolo dos veces más con intervalos de 5 minutos, manteniendo la infusión continua hasta la recuperación hemodinámica o hasta alcanzar la dosis máxima de 12 ml/kg. El resto de la reanimación debe seguir los lineamientos del Soporte Vital Avanzado (ACLS). Es relevante tener en cuenta que el uso de EL puede alterar la vida media de otras drogas lipofílicas utilizadas durante la reanimación, requiriendo el paciente monitorización estrecha en una unidad de paciente crítico por un equipo multidisciplinario.

Con respecto a lo anterior y debido a la poca evidencia clínica, se decidió contemplar los estudios realizados en modelos animales[20]-[27] que han demostrado, en su mayoría, beneficios en el uso de emulsiones lipídicas, lo que sugiere que esta terapia puede ofrecer ventajas potenciales, especialmente en pacientes con perfiles desfavorables que podrían no responder adecuadamente a los tratamientos convencionales.

Conclusiones

La intoxicación por organofosforados es un problema de salud significativo, particularmente en países de industria agropecuaria, y la búsqueda de tratamientos efectivos es crucial para mejorar los resultados en pacientes afectados. El uso de emulsiones lipídicas, en este escenario, aparece como una terapia de rescate prometedora, pero de evidencia incipiente por la limitada experiencia clínica, aun cuando su sustento fisiopatológico respalda su aplicación.

A pesar de los efectos favorables observados en estudios experimentales en animales y reporte de casos, es fundamental continuar la investigación y la recopilación de datos clínicos que fortalezcan la base de evidencia sobre la eficacia y seguridad de las emulsiones lipídicas en este contexto. La falta de estudios

clínicos robustos limita el conocimiento, difusión y uso de esta terapia de manera generalizada.

Se invita a reportar experiencias y resultados en el uso de emulsiones lipídicas para la intoxicación por organofosforados. Este intercambio de información no solo contribuirá a una mejor comprensión de la terapia, sino que también facilitará la optimización de su uso en situaciones críticas, mejorando así los resultados clínicos para los pacientes afectados.

En conclusión, las emulsiones lipídicas se perfilan como un enfoque terapéutico innovador en la intoxicación por organofosforados, con múltiples mecanismos de acción que pueden mejorar significativamente los resultados clínicos, sin embargo, no reemplaza la terapia tradicional.

Referencias

1. Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistrian B, Collier S, Gura K, et al.; Novel Nutrient Task Force, Intravenous Fat Emulsions Workgroup; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. position paper: clinical role for alternative intravenous fat emulsions. *Nutr Clin Pract.* 2012 Apr;27(2):150–92. <https://doi.org/10.1177/0884533612439896> PMID:22378798
2. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology.* 1998 Apr;88(4):1071–5. <https://doi.org/10.1097/00000542-199804000-00028>. PMID:9579517 229 Artículo de Revisión
3. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology.* 2006 Jul;105(1):217–8. <https://doi.org/10.1097/00000542-200607000-00033> PMID:16810015
4. Jaffal K, Chevillard L, Mégarbane B. Lipid emulsion to treat acute poisonings: mechanisms of action, indications, and controversies. *Pharmaceutics.* 2023 May;15(5):1396. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051396> PMID:37242638
5. Saborío Cervantes IE, Mora Valverde M, Durán Monge MD. (2019). Intoxicación por organofosforados. Medicina Legal de Costa Rica, 36(1), 110-117. Available from:<http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152019000100110&lng=en&nrm=iso>. ISSN 2215-5287.
6. Fell GL, Nandivada P, Gura KM, Puder M. Intravenous lipid emulsions in parenteral nutrition. *Adv Nutr.* 2015 Sep;6(5):600–10. <https://doi.org/10.3945/an.115.009084> PMID:26374182
7. Mirtallo JM, Dasta JF, Kleinschmidt KC, Varon J. State of the art review: Intravenous fat emulsions: Current applications, safety profile, and clinical implications. *Ann Pharmacother.* 2010 Apr;44(4):688–700. <https://doi.org/10.1345/aph.1M626> PMID:2032339
8. Tampakis K, Vogiatzakis N, Kontogiannis C, Spartalis M, Ntalianis A, Spartalis E, et al. Intravenous lipid emulsion as an antidote in clinical toxicology: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Jun;24(12):7138–48. https://doi.org/10.26355/eurrev_202006_21708 PMID:32633409
9. Empendium. (2024/25). Síndrome colinérgico, agudo. Empendium. Consultado el 31 de diciembre de 2024, de <https://empendium.com/manualmibe/compendio/chapter/B34>.
10. Lee SH, Kim S, Sohn JT. Lipid emulsion treatment for drug toxicity caused by nonlocal anesthetic drugs in pediatric patients. *Pediatr Emerg Care.* 2023 Jan;39(1):53–9. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000002828> PMID:35981328
11. Cave G, Harvey M. Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. *Acad Emerg Med.* 2009 Sep;16(9):815–24. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2009.00499.x> PMID:19845549
12. Fettiplace MR, Ripper R, Lis K, Lin B, Lang J, Zider B, et al. Rapid cardiotonic effects of lipid emulsion infusion. *Crit Care Med.* 2013 Aug;41(8):e156–62. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318287f874> PMID:23531591
13. Neal JM, Barrington MJ, Fettiplace MR, Gitman M, Memtsoudis SG, Mörväld EE, et al. The Third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity: executive Summary 2017. *Reg Anesth Pain Med.* 2018 Feb;43(2):113–23. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000720> PMID:29356773
14. Fuentealba RF, Bravo L, Toledo CT, López SG. Uso de emulsión lipídica para tratamiento de intoxicación por fármacos lipofílicos, no anestésicos locales. De la teoría a la práctica. *Rev. Chil. Anest.* 2024;53(3):224–9. <https://doi.org/10.25237/revchilanes-tv53n3-04>.
15. Jason MV, Castor FR, Micu-Oblefias CV. Role of intravenous lipid emulsion therapy and packed red blood cell transfusion as adjuvant treatment in the management of a child with severe organophosphate poisoning (chlorpyrifos). *BMJ Case Rep.* 2022 Apr;15(4):e246381. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-246381> PMID:35396244
16. Turkdogan KA, Duman A, Avcil M, Akoz A, Canakci SE, Kantekin B. Treatment methods following suicidal self-administration of IV organophosphate: What can additional lipid administration change? *The American Journal of Emergency Medicine*, Volume 35, Issue 9, 2017, Pages 1388.e3-1388.e5, ISSN 0735-6757, <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.06.058>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675717305508>)
17. Xie Jq, Li W. Clinical efficacy of hemoperfusion combined with 20% lipid emulsion in the treatment of organophosphorus pesticide poisoning. *Acta Med Mediter.* 2021;37(3):1869–74. Available from: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20230505988>
18. 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 (Phila).* 2022 May;60(5):602–8. <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.2013496> PMID:34928182
19. Chhabria BA, Bhalla A, Shafiq N, Kumar S, Dhibar DP, Sharma N. Lipid emulsion for acute organophosphate insecticide poisoning - a pilot observational safety study. *Clin Toxicol (Phila).* 2019 May;57(5):318–24. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1520997> PMID:30307350
20. Esen, M., & Uysal, M. (2018). Protective effects of intravenous lipid emulsion on malathion-induced hepatotoxicity. *Bratislavské lekarske listy*, 119(6), 373–378. doi: https://doi.org/10.4149/BLL_2018_069.
21. Tuzcu K, Alp H, Ozgur T, Karcioğlu M, Davarci I, Eviyaoglu O, et al. Oral intralipid emulsion use: a novel therapeutic approach to pancreatic β-cell injury caused by malathion toxicity in rats. *Drug Chem Toxicol.* 2014 Jul;37(3):261–7. <https://doi.org/10.3109/01411171405430000>

- 80545.2013.838780 PMID:24180244
- 22. Krishnan JK, Moffett JR, Puthillathu N, Johnson EA, Namboodiri AM. Isoflurane-lipid emulsion injection as an anticonvulsant and neuroprotectant treatment for nerve agent exposure. *Front Pharmacol.* 2024 Oct;15:1466351. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1466351> PMID:39415842
 - 23. Ozsoy AZ, Nursal AF, Karsli MF, Uysal M, Alici O, Butun I, et al. (2016). Protective effect of intravenous lipid emulsion treatment on malathion-induced ovarian toxicity in female rats. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 20(11). PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27338071/>
 - 24. Celikel E, Arslan E, Yilmaz F, Unal M, Turhan T, Turhan N, et al. Evaluation of the effect of lipid emulsion therapy on the rat model in organophosphate intoxication and tissue pathologies. *Acta Med Mediter.* 2014;30(6).
 - 25. Tas U, Ayan M, Dogru S, Sogut E, et al. Effect of Intravenous Lipid Emulsion Therapy on Serum Pseudocholinesterase in Experimental Model of Diazinon Intoxication. *Eur J Gen Med.* 2014;11(4): <https://doi.org/10.15197/sabad.1.11.84>.
 - 26. Moshiri M, Vahabzadeh M, Etemad L, Hosseinzadeh H. Failure of Intravenous Lipid Emulsion to Reduce Diazinon-induced Acute Toxicity: a Pilot Study in Rats. *Iran J Pharm Res.* 2013;12(4):897–902. PMID:24523769
 - 27. Basarslan SK, Alp H, Senol S, Evliyaoglu O, Ozkan U. Is intralipid fat emulsion a promising therapeutic strategy on neurotoxicity induced by malathion in rats? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(4):471–6. PMID:24610612
 - 28. 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.* 2019 Sep;37(9):1611–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.11.022> PMID:30527914