

INCONVENIENCIA DE LA SOBREDOSIFICACION CON  
PRALIDOXIMA (PAM) COMO REACTIVADOR  
DE COLINESTERASAS

*Dra. Josefina Ingianna Acuña \**

*Dr. Jorge A. Gutiérrez Fernández \**

*Dra. Carmen M<sup>ª</sup> Acuña Rosales \**

INTRODUCCION

Wilson & Ginsburg<sup>(12)</sup> y Childs et al.<sup>(1)</sup> reportaron que la pralidoxima (piridina 2 aldoxima o PAM), puede reactivar las colinesterasas que han sido fosforiladas por los insecticidas organofosforados como el metilparatión (Folidol) y similares.

Posteriormente, se demostró que esa reactivación ocurre también a nivel de la unión neuromuscular<sup>(3) (6) (7)</sup>. Además se observó después, que el PAM tiene un efecto bifásico en ese sitio: produce primero un efecto facilitador de la conducción, que se cree se deba a una acción anticolinesterasa<sup>(12)</sup> o a un aumento en la liberación cuántica de la acetilcolina en la placa motora<sup>(2)</sup>, seguido de un efecto depresor en la contracción neuromuscular que se asocia a una acción tóxica directa o a una acción tipo curare<sup>(6) (5)</sup>. Más recientemente<sup>(5)</sup>, esta acción bifásica se ha explicado, por lo menos en parte, a través de un efecto presináptico, siendo los efectos anticolinesterasa o anticurare (postsinápticos), posiblemente menos importantes.

Por ser los insecticidas organofosforados, tóxicos de acción anticolinesterasa que pueden conducir, por ellos mismos, al bloqueo de la placa motora y por la posibilidad de que la pralidoxima, que se usa como antídoto, pueda producir también ese bloqueo<sup>(4)</sup>, existiría el peligro potencial

---

\* Departamento de Farmacología  
Escuela de Medicina  
Universidad de Costa Rica.

de empeorar la depresión de la conducción en el músculo esquelético, con muerte por paro mecánico de la respiración.

En diferentes reportes de tratamiento para este tipo de intoxicaciones se han recomendado dosis de pralidoxima de 30 a 50 mg/Kg. de peso<sup>(11)</sup> y en otros casos, hasta 40 g en pocos días<sup>(9)</sup>, según estos últimos autores, sin que la pralidoxima llegara a producir efectos tóxicos. Por el gran interés que tiene este tipo de tratamiento en intoxicaciones por organofosforados, principalmente en terapéutica humana y por los reportes contradictorios con respecto a la dosis de pralidoxima que debería usarse, más el hecho de que este reactivador pueda potencialmente, en caso de sobredosificación, empeorar el bloqueo neuromuscular producido por los insecticidas organofosforados y por haber sido observados los efectos bloqueantes del PAM, sólo "in vitro"<sup>(5)</sup>, es que se creyó de importancia determinar "in vivo" tanto la dosis mínima de PAM que reactiva del 95 al 100% de las colinesterasas verdaderas como la mínima dosis capaz de empeorar el bloqueo neuromuscular.

## MATERIAL Y METODOS

### *A—Material y técnica operatoria*

Para este trabajo se usó un lote de perros machos de aproximadamente 10 Kg. de peso, anestesiado con nembutal sódico, al que se le practicó traqueotomía e inserción de una cánula traqueal (Harvard App. cat. N° 190) para garantizar una mejor ventilación y poder proporcionarle respiración artificial, en caso de para respiratorio Harvard App. cat. N° 607).

El nervio ciático se aisló, se cortó y su extremo periférico se estimuló eléctricamente. En la misma pata se disecó y cortó el tendón de Aquiles cerca de su inserción en el calcáneo. Su extremo libre se conectó a una plumilla inscriptora para registrar la intensidad o magnitud de la contracción muscular.

La presión arterial se midió con un manómetro de mercurio (Harvard App. cat. N° 2362), conectado a una arteria carótida, y se expresó en mm de Hg.

Para la administración intravenosa de las drogas se colocó un catéter de polietileno en una vena femoral. En la otra vena femoral, se colocó también un catéter de polietileno, para la extracción de las muestras de sangre.

Se midió la amplitud y frecuencia respiratorias por medio de un neumógrafo (Harvard App. cat. N° 605) conectado a un tambor de Marey (Harvard App. cat. N° 2364).

Se hizo el registro de todos los parámetros anteriores en papel satinado, usando un quimógrafo eléctrico Harvard App. cat. 448), con agujillas inscriptoras de tinta.

Se determinó la frecuencia cardíaca, a intervalos cortos (aproximadamente cada 15 minutos), tanto antes como después de la administración de las drogas.

El folidol se inyectó a la dosis de 15 mg/Kg i.v., gota a gota (60 gotas por minuto), durante 30 minutos. Cuando se le suministró tratamiento de recuperación al animal, se administró atropina (1 mg/Kg, bolo i.v.), inmediatamente después de suspendido el tóxico, y dos minutos después de la inyección de atropina se dio el PAM (50, 75 y 100 mg/Kg i.v. durante cinco minutos).

**B—Drogas administradas.**

- 1—Nembutal sódico (Abbott), 30 mg/Kg, bolo i.v.
- 2—Dimetil p-nitro fenil-tiofosfato; Folidol. (Bayer), 15 mg/Kg, i.v. gota a gota (60 gotas por minuto), durante 30 minutos.
- 3—Sulfato de atropina, (E. Merck A.G.), 1 mg/Kg, bolo i.v.
- 4—Metil yoduro de piridina - 2 - aldoxima: PAM (Sigma Chemicals Co. N° p-8755), 50, 75, 100 mg/Kg, i.v., administrado durante 5 minutos.

**C—Método de determinación de colinesterasas.**

En la determinación de las colinesterasas del plasma se siguió el método de Natelson, S. (\*); para el análisis de las colinesterasas de los eritrocitos se usó el mismo método, utilizando cloruro de metacolina<sup>(11)</sup> como sustrato en vez de bromuro de acetilcolina.

En la preparación del buffer de acetilcolina y metacolina se usó 7.93 gramos de barbital sódico en vez de 11,3 gramos y 1 ml de ácido clorhídrico en vez de 5 ml, con el objeto de que el pH de la solución fuese de 8,00 + 0,2.

Como anticoagulante de las muestras de sangre se usó una mezcla de oxalatos de potasio y de amonio (Sol. de Wintrobe) con muy buenos resultados, a pesar de las recomendaciones hechas por Wyckoff, D.W. et al. a favor de la heparina<sup>(13)</sup>.

**RESULTADOS**

*Tabla I.—Niveles de colinesterasas y variaciones fisiológicas en el perro intoxicado con folidol (15 mg/Kg).*

Se intoxicó a dos perros con una infusión de folidol (15 mg/Kg), en un lapso de 30 minutos y no se les administró tratamiento, con el fin de observar los efectos de dicho organofosforado, durante un período largo y que sirvieran a la vez como control de los grupos que sí iban a ser tratados.

Esa dosis produjo, a los 20 minutos del inicio de su administración, la sintomatología característica de este tipo de envenenamiento, presentándose tanto efectos muscarínicos como nicotínicos.

Se determinó, con respecto a los valores del control, disminuciones tanto en la presión arterial (145 mm de Hg) como en la frecuencia cardíaca (180 lat/min); también hubo paro respiratorio, por lo que se aplicó respiración artificial. En ese momento la inhibición de las colinesterasas verdaderas llegó a ser de 44,74% y la de las falsas de 95,30%.

Al final de la administración del folidol la inhibición de las colinesterasas verdaderas fue de 80,50% y la de las falsas de 100%.

Después de haberse dado la dosis completa del folidol, las colinesterasas verdaderas experimentaron una inhibición mayor, sin alcanzar el 100% de inhibición que sí sufrieron las colinesterasas falsas hasta el final del experimento (Fig. 1).



En cuanto a la sintomatología propiamente dicha, hubo una mejoría progresiva hasta el final del experimento, sin llegar a alcanzar la normalidad. Fue necesario mantener la respiración artificial todo el tiempo a partir del paro respiratorio inicial.

*Tabla II.—Niveles de colinesterasas y variaciones fisiológicas en el perro intoxicado con folídol (15 mg/Kg) y tratado posteriormente con atropina (1 mg/Kg) y PAM (50 mg/Kg).*

Un grupo de 5 perros se intoxicó con la misma dosis de folídol que el grupo control (Tabla I), pero inmediatamente después de suspendida la infusión del tóxico, se le administró tratamiento con atropina y PAM (50 mg/Kg). A los 10 minutos de terminada la administración del PAM, el nivel de las colinesterasas verdaderas fue de 89,10% (o sea que hubo un aumento del 64,35%) y de 70,32% el de las falsas (un 70,32% de aumento), (Tabla II).

Los niveles de las verdaderas continuaron aumentando rápidamente hasta llegar a un 90%, aproximadamente 45 minutos después del tratamiento (Fig. 2); se obtuvo niveles mayores al final del mismo (4½ horas después de administrado el PAM).

En cuanto a la reactivación de las colinesterasas falsas, éstas también aumentaron su actividad (recuperación en forma progresiva pero en menor grado). También se observó que la presión arterial, respiración y frecuencia cardíaca mejoraron hasta ser completamente normales al final del experimento. Posiblemente influya el efecto presor que tiene el PAM y que se cree sea debido principalmente al estímulo de los alfa receptores adrenérgicos a través de liberación endógena de norepinefrina<sup>(10)</sup>. Con el objeto de determinar en qué grado se afectaba la transmisión de los impulsos nerviosos a escala de la placa motora, por la administración tanto de folídol como de PAM, se hizo un registro del estímulo del nervio ciático, previo a la administración de los fármacos, como control, y luego se continuó el registro tanto durante la administración del folídol como del PAM. Durante los primeros minutos de la administración del folídol, al aplicar el mismo estímulo eléctrico usado en el control, se produjo primero un aumento de la fuerza de contracción de la pata del animal, disminuyendo luego en forma bastante apreciable. Se observó que aproximadamente a los 3 minutos de administrar el PAM, se producía una significativa recuperación de la fuerza de contracción de la pata (Fig. 5A). En ningún momento hubo bloqueo neuromuscular con esta dosis de PAM.

*Tabla III.—Niveles de colinesterasas en el perro intoxicado con folídol (15 mg/Kg) y tratado posteriormente con atropina (1 mg/Kg) y PAM (75 mg/Kg).*

A una serie de 4 perros se le administró folídol, en forma semejante a la de los grupos anteriores, usando igual tratamiento, sólo que la dosis de PAM fue un poco mayor (75 mg/Kg). La recuperación de los niveles de colinesterasas verdaderas y falsas fue similar a la del grupo tratado con 50 mg/Kg de PAM, excepto que luego de la recuperación de las colinesterasas falsas (a los 10 minutos) se produjo, momentáneamente, una nueva inhibición de éstas (aproximadamente un 10% durante 60 minutos). Posteriormente los niveles de la enzima fueron en aumento, en forma simi-

lar a los casos tratados con 50 mg/Kg de PAM. Al igual que en esos casos, la sintomatología se normalizó al final del experimento. En cuanto a la respuesta obtenida al estimular el nervio ciático, se notó un aumento apreciable de la fuerza de contracción de la pata del animal, en los primeros 15 minutos de administración del folídol, para luego disminuir considerablemente. Esta situación culminó en bloqueo neuromuscular, aproximadamente 10 minutos después de terminar la administración del PAM y persistió por 168 minutos, con recuperación al final del experimento (Fig. 5B).

*Tabla IV.—Niveles de colinesterasas en el perro intoxicado con folídol (15 mg/Kg) y tratado posteriormente con atropina (1 mg/Kg) y PAM (100 mg/Kg).*

Otra serie de 4 perros, intoxicada en la misma forma que las anteriores, se trató también con atropina pero usando esta vez una dosis todavía mayor de PAM (100 mg/Kg). Los resultados fueron similares a los obtenidos en la tabla III, sólo que la inhibición que se produjo después de la reactivación de las colinesterasas falsas (Fig. 4), fue de la misma intensidad que la obtenida con la dosis de 75 mg/Kg, pero de mayor duración (130 minutos). Otra diferencia importante, esta vez con respecto al bloqueo neuromuscular a nivel del ciático, fue que a estas dosis altas de PAM el bloqueo se hizo permanente (Fig. 5C); en ningún momento durante el experimento (4½ horas aproximadamente) hubo recuperación neuromuscular (Fig. 5C).

TABLA I  
Niveles de colinesterasas y variaciones fisiológicas en el perro (n=2)  
intoxicado con folídol (15 mg/Kg. I.V.)

Tiempo Minutos	Drogas Administradas	Actividad de Verdaderas %	Colinesterasas * Falsas %	Pres. arterial mm de Hg	Frec. cardíaca latidos/minuto	Frec. respiratoria resp./minuto	Ampl. respiratoria milímetros
0	Controles	100	100	165.0	195.65	12.0	10.6
1	Inicio Adm. Folídol	74.01	40.05	105.0	72.6	24.0	3.8
10		55.26	4.70	20.0	15.3	resp. artificial	resp. artificial
15				55.6		resp. artificial	resp. artificial
20							
24							
30	Fin Adm. Folídol	19.50	0.0	70.5	60.81		
32		16.39					
50		13.46	0.0	70.0			
62		14.70					
82		15.18	0.0	76.2	72.8	52.6	4.8
100		14.22					
122		15.49		82.0			
160		15.34		90.8	81.0	20.0	5.2
182		14.45	0.0				
230							
272							

\* Cada valor es el promedio de 6 determinaciones.

TABLA II

Niveles de colinesterasas y variaciones fisiológicas en el perro (n=5) intoxicado con folídol (15 mg/Kg, I.V.) y tratado posteriormente con atropina (1 mg/Kg, I.V.) y PAM (50 mg/Kg, I.V.)

Tiempo Minutos	Drogas Administradas	Actividad de Verdaderas %	Colinesterasas * Falsas %	Pres. arterial mm de Hg	Frec. cardiaca latidos/minuto	Frec. resp. resp./min.	Ampl. resp. milímetros	Estímulo del Ciático
0	Controles	100	100	140.0	139.6	8.8	10.2	10
1	Inicio Adm. Folídol	70.70	39.49					
15				98.0	89.2	24.0	4.0	50
22		55.48	6.23	31.0	38.6	resp. artif.	resp. artif.	6
30				63.0	72.9	resp. artif.	resp. artif.	1
32	Fin Adm. Folídol	24.75	0.0					
33	Adm. Atropina							
34				86.0	122.7	20.8	11.8	
35	Adm. PAM							2
41		44.21	22.44	109.0	138.5	18.4	10.6	
43		66.24	55.46					
45		81.94	68.79					
47		85.95	64.21					
49		86.87	68.99					
51		89.10	70.32					
81		87.03	68.27					
101		91.58	73.00	129.0	142.4	12.0	8.4	6
121		93.21	76.07					
141		92.89	77.73					
171		94.45	80.78					
231		95.28	83.44					
291		96.80	84.16					
321		97.16	86.91	142.0	159.6	10.4	7.4	10

\* Cada valor es el promedio de 15 determinaciones.



TABLA III

Niveles de colinesterasas y variaciones fisiológicas en el perro (n=4) intoxicado con folídol (15 mg/Kg, I.V.) y tratado posteriormente con atropina (1 mg/Kg, I.V.) y PAM (75 mg/Kg, I.V.)

Tiempo Minutos	Drogas Administradas	Actividad de Verdaderas %	Colinesterasas Falsas %	Pres. arterial mm de Hg	Frec. cardiaca latidos/minuto	Frec. resp. resp./min.	Ampl. resp. milímetros	Estímulo del Ciático Milímetros
0	Controles	100	100	155.0	173.08	8.3	9.6	12.66
1	Inicio Adm. Folídol	72.08	39.9	90.0	76.0	16.05	5.0	36.66
15		55.49	4.8	26.5	18.65	resp. artif.	resp. artif.	16.66
19.5				68.3	48.44	resp. artif.	resp. artif.	5.33
30.0	Fin Adm. Folídol							
32	Adm. Atropina	21.60	0.0					
33				95.0	130.0	16.8	12.6	2.66
34								
35	Adm. PAM	56.06	43.9	140	166.67	16.0	11.8	0.00
41		76.37	49.5					
43		78.11	69.0					
45		82.29	70.9					
47		86.85	67.7					
49		90.87	58.8					
51								
51								
77								
81		89.03	61.2					0.00
101		90.80	71.7	150	170.67	12.4	11.3	0.00
121		93.46	73.9					
141		95.02	79.1					
171		97.61	80.9					
251		97.60	85.6					
245								
291		97.73	86.7					2.66
321		98.08	88.6	155	170.0	9.8	11.0	12.00

\* Cada valor es el promedio de 12 determinaciones.



TABLA IV

Niveles de colinesterasas y variaciones fisiológicas en el perro (n=4) intoxicado con folídol (15 mg/Kg, I.V.) y tratado posteriormente con atropina (1 mg/Kg, I.V.) y PAM (100 mg/Kg, I.V.)

Tiempo Minutos	Drogas Administradas	Actividad de Verdaderas %	Colinesterasas * Falsas %	Pres. arterial mm de Hg	Frec. cardiaca latidos/minuto	Frec. resp. resp./min.	Ampl. resp. milímetros	Estímulo del Ciático Milímetros
0	Controles	100	100	145.6	128.3	4.8	8.72	4.33
1	Inicio Adm. Folídol	67.32	36.39					
10				105.3	61.3	24.0	5.41	16.00
15		53.25	4.55	29.6	22.14	resp. artif.	resp. artif.	4.66
20.6				58.31	73.80	resp. artif.	resp. artif.	1.33
30	Fin Adm. Folídol							
32		17.71						
33	Adm. de Atropina			85.6	94.75	20.70	12.26	
34								
35	Adm. de PAM							
41		66.64	45.56	128.9	112.0	12.0	9.80	0.66
43		77.70	47.41					0.00
45		77.62	59.22					0.00
47		80.48	64.85					
49		83.66	66.91					
51		87.17	66.20					
55								0.00
81		87.38	57.42					
101		88.60	58.70	165.0	115.8			0.00
121		90.62	63.51					
141		93.10	71.78					
171		94.14	74.55					
231		95.91	80.33					
291		97.25	81.75			7.20	8.32	
321		97.92	85.27	150.0	146.7			0.00

\* Cada valor es el promedio de 12 determinaciones.

- Fig. 1 Niveles de colinesterasas en el perro intoxicado con folidol (15 mg/Kg, i.v.).
- Fig. 2 Niveles de colinesterasas en el perro intoxicado con folidol (15 mg/Kg, i.v.) y tratado posteriormente con atropina (1 mg/Kg, i.v.) y PAM (50 mg/Kg, i.v.).
- Fig. 3 Niveles de colinesterasas en el perro intoxicado con folidol (15 mg/Kg, i.v.) y tratado posteriormente con atropina (1 mg/Kg, i.v.) y PAM (75 mg/Kg, i.v.).
- Fig. 4 Niveles de colinesterasas en el perro intoxicado con folidol (15 mg/Kg, i.v.) y tratado posteriormente con atropina (1 mg/Kg, i.v.) y PAM (100 mg/Kg, i.v.).
- Figura 5. Efectos de dosis crecientes de PAM en la unión neuromuscular (n. ciático).

GRAFICOS VARIOS

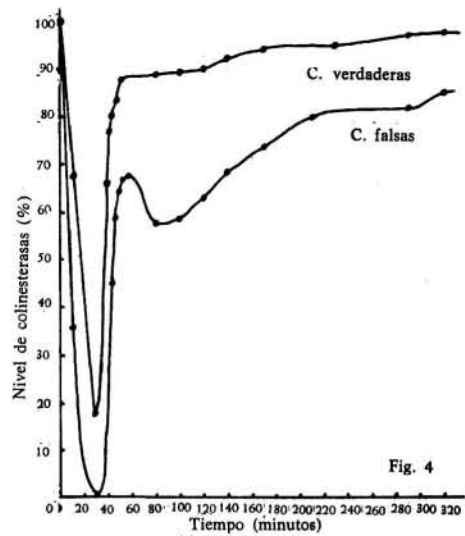
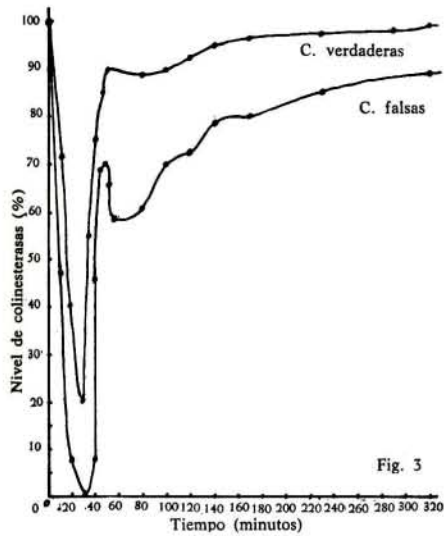
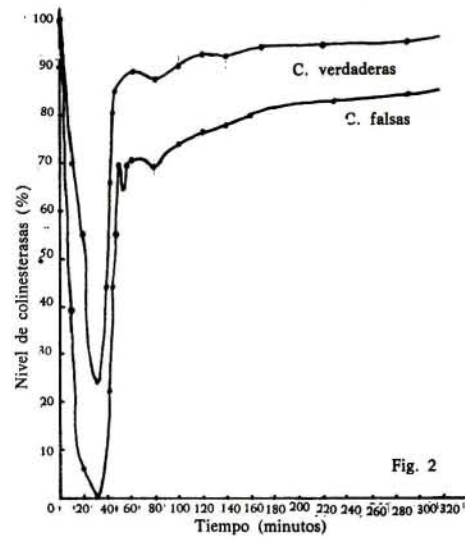
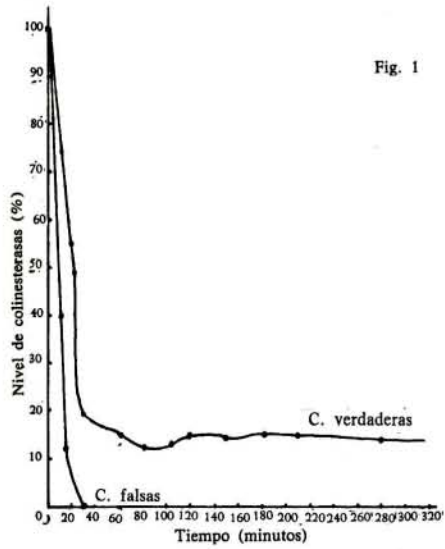
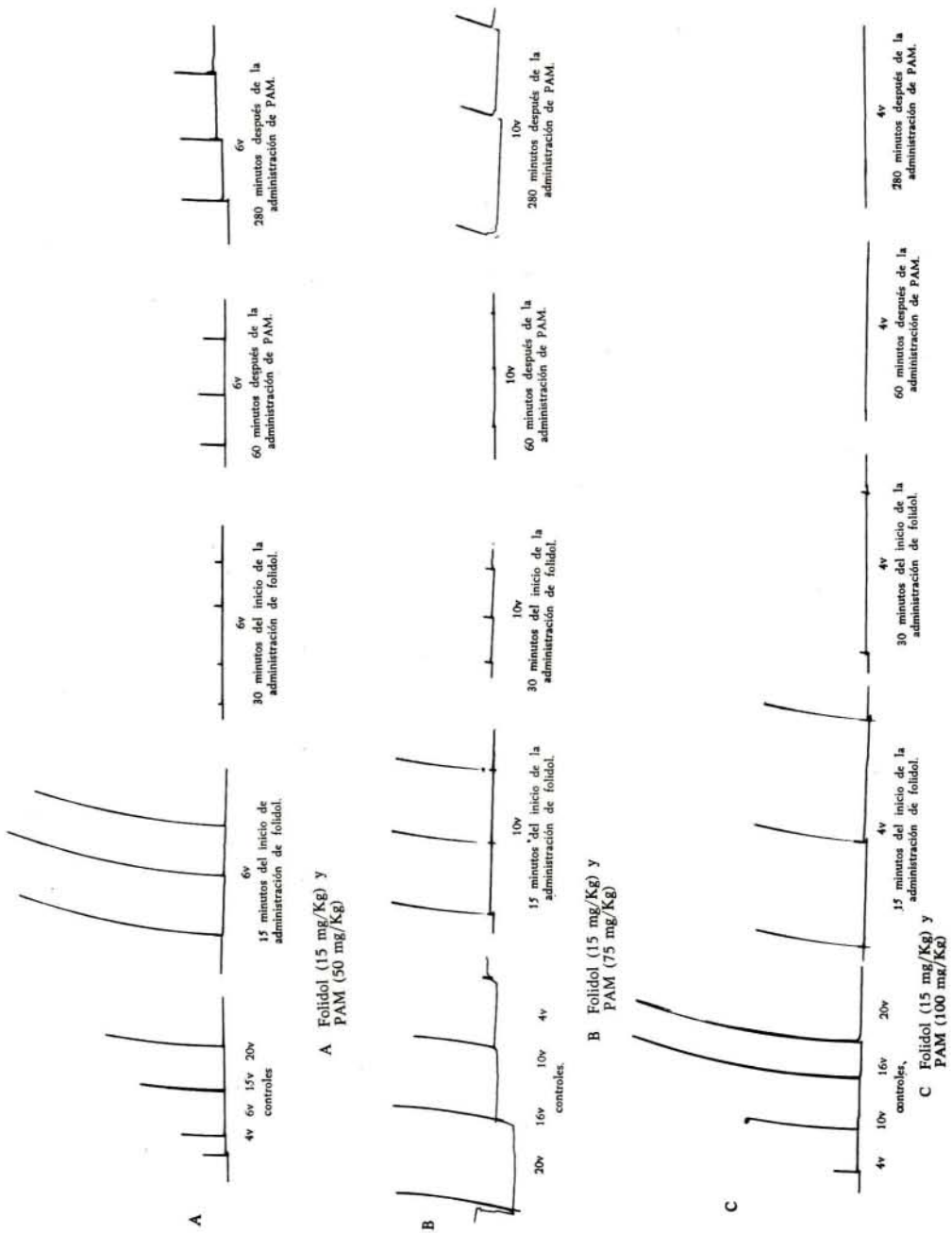


FIGURA 5





## CONCLUSIONES

- 1— Dosis de folídol de 15 mg/Kg producen en el perro toda la sintomatología característica de este tipo de envenenamiento.
- 2— La asociación de atropina y de pralidoxima (PAM) conduce a la recuperación total de la sintomatología tanto muscarínica como nicotínica, siempre que se use la dosis óptima de PAM, que para estos casos coincidió con la dosis recomendada en humanos (50 mg/Kg).
- 3— Dosis mayores de PAM (75 mg/Kg) producen temporalmente un empeoramiento de la conducción neuromuscular (n. ciático).
- 4— Dosis de 100 mg/Kg de pralidoxima hacen que el bloqueo neuromuscular, ya observado con dosis de 75 mg/Kg, sea permanente.
- 5— Se concluye que, así como ha sido observado *in vitro* (<sup>6</sup>), la pralidoxima es capaz de producir también *in vivo*, un bloqueo neuromuscular que puede ser transitorio o no, según la dosis administrada. De ahí la importancia de no sobredosificar con esta droga a los intoxicados con insecticidas organofosforados, ya que en estos casos se sumaría ese efecto bloqueante al producido corrientemente por tal tipo de tóxicos.

## RESUMEN

Se estudió el efecto de dosis crecientes de pralidoxima (PAM) en el tratamiento de perros intoxicados con folídol. Dosis de 50 mg/Kg de PAM producen una recuperación casi total de ambos tipos de colinesterasas. Ese tratamiento asociado al de atropina, antagoniza totalmente la sintomatología tanto muscarínica como nicotínica. Con dosis de 75 mg/Kg de PAM se obtienen las mismas ventajas que las observadas con la dosis menor (50 mg/Kg) y aparece transitoriamente, un bloqueo neuromuscular a nivel del ciático. Con dosis de 100 mg/Kg de PAM este bloqueo persiste durante todo el experimento.

Los resultados obtenidos, en estos experimentos, demuestran que la dosis óptima de pralidoxima en el tratamiento de la intoxicación con folídol, es de 50 mg/Kg de peso. Dosis mayores no son recomendables porque empeoran el bloqueo producido por los insecticidas organofosforados a nivel de placa motora, máxime si se presenta insuficiencia renal, como sucede muchas veces en este tipo de intoxicaciones, ya que la pralidoxima se excreta por el riñón (<sup>13</sup>).

## AGRADECIMIENTO

Se agradece al Dr. Orlando Morales M. (Depto. de Fisiología), su colaboración en la técnica para el registro de las contracciones musculares de la pata del perro, por estímulo eléctrico del nervio ciático.

## SUMMARY:

The effects of increasing doses of pralidoxime (PAM) in the treatment of dogs intoxicated with folidol was studied.

True and false cholinesterases reactivation is almost complete when 50 mg/Kg of PAM are used.

Muscarinic and nicotinic symptoms of the intoxicated dogs are completely antagonized when atropine is added to the above treatment.

Same advantages are obtained with the dose of 75 mg/Kg of PAM, except that a sciatic neuromuscular blockade is seen for a few minutes. This blockade persists through the whole experiment if 100 mg/Kg of PAM are given.

These results show an optimum dose of 50 mg/Kg of PAM in the treatment of the folidol intoxicated dog. Higher doses are not recommended because neuromuscular blockade aggravates, mainly in renal insufficiency, since pralidoxime is excreted through the kidney.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 CHILDS, A. F.; DAVIES, D. R.; GREEN, A. L. & RUTLAND, J. P. The reactivation by oximes and hydroxamic acids of cholinesterase inhibited by organo-phosphorus compounds. *Brit. J. Pharmacol. Chemother.* 10: (4) 462-465, 1955.
- 2 EDWARDS, C. & IKEDA, K. Effects of 2-PAM and succinylcholine on neuromuscular transmission in the frog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 138: 322-328, 1962.
- 3 FLEISHER, J. H.; HOWARD, J. W. & CORRIGAN, J. P. Effect of pyridine aldoximes on response of frog rectus muscle to acetylcholine. *Brit. J. Pharmac. Chemother.* 13: (3) 288-290, 1958.
- 4 GOTH, A. *Medical Pharmacology.* The C. V. Mosby Company. Saint Louis, 7<sup>a</sup> ed., 84-85 p.p., 1974.
- 5 GOYER, R. G. The effects of 2-PAM on the release of acetylcholine from the isolated diaphragm of the rat. *J. Pharm. Pharmac.* 22: 42-45, 1970.
- 6 HOLMES, R. & ROBINS, E. L. The reversal by oximes of neuromuscular block produced by anticholinesterases. *Brit. J. Pharmac. Chemother.* 10:(4) 490-495, 1955.
- 7 KOELLE, G. B. Histochemical demonstration of reactivation of acetylcholinesterase in vivo. *Science. N. Y.* 125: 1195-1196, 1957.
- 8 NATELSON, S. *Microtechniques of Clinical Chemistry.* C. Thomas, Illinois, 2<sup>a</sup> ed., 184-186 p.p., 1961.
- 9 ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. Serie de informes técnicos N° 227. Toxicidad de los plaguicidas para el hombre, 7-27 p.p., 1962.
- 10 STAVLNDHA, W. B.; HINSHAW, L. B.; SMITH, P. W. & RIEGER, J. A. Cardiovascular effects of 2-pyridine aldoxime methychloride. (Pralidoxime and blood pressure). *Arch. Int. Pharmacodyn.* 187: 52-65, 1970.
- 11 TATUSYI, N. & KIYOSHI, H. PAM (2-pyridine aldoxime methiodide) therapy for alkylphosphate poisoning. *JAMA.* 166: 1834-1839, 1958.
- 12 WILSON, I. B. & GINSBURG, S. Powerful reactivator of alkyl phosphate inhibited acetylcholinesterase. *Biochem. et Biophys. Acta* 18: 168-170, 1955.
- 13 WYCKOFF, D. W.; DAVIES, J. E.; BARQUET, A. & DAVIS, J. Diagnostic and therapeutic problems of parathion poisonings. *Ann. of Int. Med.* 68:(4) 875-882, 1968.