

REPORTE DE CASO

Toxicidad por neonicotinoides: revisión de tema y reporte de dos casos

Toxicity by Neonicotinoids: Two Case Reports and Topic Review / Toxicidade por neonicotinóides: revisão do assunto e reporte de dois casos

Andrés Felipe Estrada Atehortúa¹, Marie Claire Berrouet Mejía², Jaime Andrés Giraldo³

Fecha de recibido:

01 de febrero de 2016

Fecha de aprobación:

10 de marzo de 2016

RESUMEN

Las intoxicaciones por plaguicidas son la segunda causa de intoxicación en Colombia. Los neonicotinoides son un nuevo grupo de insecticidas que actúa a través de los receptores nicotínicos. Las principales manifestaciones clínicas que se han asociado con dicha intoxicación son alteraciones neurológicas y autonómicas. En este reporte se presentan dos casos de pacientes que ingirieron tiametoxan e imidacloprid y presentaron compromiso del sensorio y de sus signos vitales, por lo que se acudió a manejo en unidad de cuidados intensivos. El objetivo de este reporte es sensibilizar sobre el creciente uso de estos plaguicidas y la necesidad de identificarlos para hacer un diagnóstico diferencial con otras sustancias, realizar un uso adecuado de ayudas diagnósticas y un manejo inicial pertinente para asegurar la vía aérea y corregir alteraciones hemodinámicas para prevenir complicaciones.

Palabras clave: envenenamiento; síndromes de neurotoxicidad; receptores nicotínicos; acetilcolina.

ABSTRACT

Pesticide poisoning is the second cause of poisoning in Colombia. Neonicotinoids are a new group of insecticides that act through nicotinic receptors. The main clinical manifestations that have been associated with such poisoning are neurological and autonomic disturbances. In this paper, we present two cases in which two patients ingested thiamethoxan and imidacloprid, showing neurologic compromise and affecting their vital signs, requiring management in the intensive care unit. The aim of this article is to raise awareness about the growing use of such pesticides and identify the need to make a differential diagnosis with other insecticides, making appropriate use of diagnostic aids and appropriate initial management of the airway and correcting the abnormalities in their hemodynamic profile to prevent complications.

Keywords: poisoning; neurotoxicity syndromes; receptors, nicotinic; acetylcholine.

RESUMO

As intoxicações por praguicidas são a segunda causa de intoxicação na Colômbia. Os neonicotinóides são um novo grupo de inseticidas que atua através dos receptores nicotínicos. As principais manifestações clínicas que se há associado com dita intoxicação são alterações neurológicas e autonómicas. Neste reporte se apresentam dois casos de pacientes que ingeriram tiametoxan e imidacloprid e apresentaram compromisso do sensorio e de seus signos vitais, pelo que se acudiu ao manejo em unidade de trata-

Forma de citar este artículo:

Estrada AF, Berrouet MC, Giraldo JA. Toxicidad por neonicotinoides: revisión de tema y reporte de dos casos. Med U.P.B. 2016;35(1): 41-46. DOI:10.18566/medupb.v35n1.a06

1. Médico cirujano Universidad Pontificia Bolivariana. Residente tercer año Medicina de Urgencias Universidad CES. Medellín, Colombia.
2. Médica especialista en Toxicología Clínica Universidad de Antioquia. Toxicóloga Hospital General de Medellín - Clínica SOMA. Docente de farmacología y toxicología Universidad CES. Medellín, Colombia.
3. Médico cirujano Universidad Pontificia Bolivariana. Especialista en Medicina de Urgencias Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

Dirección de

correspondencia: Andrés Felipe Estrada Atehortúa. Correo electrónico: andresestrada23@hotmail.com

mentos intensivos. O objetivo deste reporte é sensibilizar sobre o crescente uso destes praguicidas e a necessidade de identificá-los para fazer um diagnóstico diferencial com outras substâncias, realizar um uso adequado de ajudas diagnósticas e um manejo inicial pertinente para assegurar a via área e corrigir alterações hemodinâmicas para prevenir complicações.

Palavras chave: envenenamento; síndromes de neurotoxicidade; receptores nicotínicos; acetilcolina.

INTRODUCCIÓN

Las intoxicaciones accidentales, intencionales o exposiciones ocupacionales a sustancias con potencial tóxico son una causa frecuente de ingreso al servicio de urgencias. Para Estados Unidos, The American Association of Poison Control Centers (Aapcc) reportó durante 2011 unos 2.3 millones de llamadas asociadas con esa causa (<http://www.aapcc.org/>). En Colombia, se puede observar que esta causa de consulta viene en aumento en los últimos años, según el Sivigila, en el periodo 2010-2012, se han reportado unas 23 844, 27 126 y 27 252 intoxicaciones, respectivamente. Hasta la semana epidemiológica 21 de 2015 se han notificado 12 649 casos de intoxicaciones por sustancias químicas al sistema de vigilancia en salud pública y el mayor número de casos está en el grupo de medicamentos (4 349 casos); en segundo lugar los plaguicidas (3 363 casos) y en tercer lugar las sustancias psicoactivas (2 357 casos)¹. Dentro de los plaguicidas no se hace diferenciación entre insecticidas, fungicidas o rodenticidas. Cuando se habla de insecticidas, los grupos más reportados y estudiados son los inhibidores de colinesterasa y los clorados. En nuestro país hay poca información sobre los neonicotinoides¹. En este reporte se presentan dos casos de pacientes que ingirieron tiametoxan e imidacloprid, con compromiso del sensorio y de sus signos vitales que requirieron manejo en unidades de cuidado intensivo. Se busca sensibilizar acerca del creciente uso de estos plaguicidas y la necesidad de identificarlos en la práctica clínica habitual, para hacer un diagnóstico diferencial con otras sustancias y realizar un uso adecuado de ayudas diagnósticas y un manejo pertinente para prevenir complicaciones.

CASOS CLÍNICOS

Caso número uno

Se trata de una paciente de 16 años de edad, sexo femenino, residente en área rural de un municipio de Antioquia. Soltera, sin hijos y estudiante. Ingresó como traslado primario a una institución de alta complejidad en ambulancia y medicalizada. Nueve horas atrás, luego de una discusión con su padre, presenta un intento suicida mediante la ingesta voluntaria de un plaguicida llamado Imidacloprid, en cantidad desconocida. Inicialmente, presentó náuseas y vómito, se inicia manejo con medidas descontaminantes gastrointestinales: lavado gástrico y carbón activado. Cuatro horas después la paciente presenta deterioro progresivo de su estado ventilatorio consistente en bradipnea y saturación arterial de oxígeno que baja hasta 70%. Además, compromiso del estado de conciencia. Se hace necesario suministrar oxígeno a altos flujos y permeabilizar la vía aérea con cánula orofaríngea.

Los signos vitales más significativos al ingreso son: PA 128/66 mmHg, PAM 86 mmHg, FR 8 por minuto. Saturación arterial de oxígeno de 76% con ventury al 50%.

Ingresó pálida, con mucosas húmedas, abundantes secreciones en vía aérea y relajación del esfínter rectal. Tenía apertura ocular espontánea, sin respuesta verbal y sin respuesta a ningún estímulo doloroso (Glasgow 6/15).

Pupilas de 4 mm reactivas, sistema cardiovascular normal, pulmones con roncus y sin broncoespasmo, abdomen con peristaltismo normal y extremidades bien perfundidas.

Se considera el diagnóstico de intoxicación por neonicotinoide porque su estado ventilatorio se deteriora cada vez más, se

realiza secuencia de intubación rápida con fentanyl, midazolam y tiopental. En este caso no se utilizó relajante muscular. Se solicitan paraclínicos como gases arteriales, ionograma, hemograma, función renal y electrocardiograma. Posteriormente, se traslada a la unidad de cuidados intensivos para monitoría clínica y hemodinámica.

Paraclínicos al ingreso:

- Hemoglobina 12.8 g/dl, hematocrito 38%, leucocitos 24100, neutrófilos 93%, plaquetas 300 000.
- Gases arteriales pH 7.24, pO₂ 90, pCO₂ 44, HCO₃ 18.9, base déficit -8.5, lactato 4.2.
- Prueba inmunológica de embarazo: negativa.
- Ionograma: sodio 135, potasio 3.8, calcio iónico 1, magnesio 1.5, cloro 108.
- Nitrógeno ureico 7, Creatinina 0.73 mg/dl, AST 22, ALT 19.
- Electrocardiograma: ritmo sinusal, 125 latidos por minuto, intervalo PR 140 milisegundos, QT corregido 400 milisegundos.
- Rayos X de tórax sin signos de edema pulmonar, sin consolidaciones, sin signos de broncoaspiración.
- Apache II: 20 puntos (pronóstico de mortalidad de 35.54%).

La paciente continúa tratamiento en la unidad de cuidados intensivos. Al segundo día de ingreso persiste la debilidad muscular en extremidades, aunque no es capaz de sostener la cabeza y tiene ptosis palpebral bilateral. Se logra retirar el tubo orotraqueal sin complicaciones. Persiste con somnolencia, fluctuación de su estado de conciencia, pero protege su vía aérea, con deglución conservada. Es valorada por Toxicología que prescribe manejo de soporte y vigilancia ante riesgo de deterioro neurológico y respiratorio.

Al cuarto día de hospitalización está más despierta, activa, con mejoría parcial de la fuerza muscular y tolera la vía oral, por lo que se decide traslado a unidad hospitalaria general con la tutoría de Medicina Interna y Toxicología, pero el traslado es suspendido porque presenta episodio de hipotensión, al parecer, secundario al efecto sedante de algunos medicamentos y requiere dopamina a dosis crecientes. No hay signos obvios de foco infeccioso. Al quinto día se logra el desmonte de la dopamina y se traslada a la unidad hospitalaria. Es dada de alta al octavo día de estancia hospitalaria con órdenes de evaluación ambulatoria por Toxicología y Psiquiatría. La paciente sale sin ningún tipo de secuela inmediata.

Caso número dos

Paciente de 43 años, sexo masculino, separado, una hija, residente en el municipio de Salgar. Es trasladado desde un centro de baja complejidad porque cinco horas atrás lo encuentran en área rural, cerca de un recipiente que tenía

mezclados varios plaguicidas (endosulfán, cipermetrina y otros que se desconocían al comienzo de la atención). Llega sin respuesta a estímulos. Inicialmente, presentó abundantes deposiciones diarreicas y vómito. Al ingreso está intubado; sin embargo, cianótico, con saturación parcial de oxígeno de 75%. Con cifras tensionales de 100/60 mmHg, pulso de 60 latidos por minuto, Glasgow 3/15, pupilas mióticas no reactivas de 4mm, diaforético, con broncorrea y fasciculaciones. En urgencias se reposiciona el tubo orotraqueal, se conecta a ventilación mecánica en modo asistido controlado por volumen con corriente de 500 ml, presión inspiratoria de 15, PEEP 5 cm H₂O con FiO₂ al 70%. Se inicia manejo con bolos de atropina, líquidos endovenosos, se solicitan paraclínicos y se traslada a la unidad de cuidados intensivos.

Paraclínicos al ingreso:

- Electrocardiograma: ritmo sinusal, frecuencia cardiaca de 75 latidos por minuto, intervalo PR 132 milisegundos, QRS 108 milisegundos, eje derecho, presencia de onda de Osborn de hipotermia con hallazgos de repolarización temprana, QT corregido 505 milisegundos.
- Rayos X de tórax portátil: tubo orotraqueal bien posicionado, con infiltrados alveolares en ambas bases que sugieren neumonitis química.
- Gases: pH 7.2, pCO₂ 47, pO₂ 399, HCO₃ 18.5, base déficit: -9.7, PaFi 399.
- Hemograma: leucocitos 22 420, neutrófilos 87%, linfocitos 7% hemoglobina 17 g/dl, hematocrito: 48.3%, plaquetas: 203 000
- Creatinina: 1.38 mg/dl, nitrógeno ureico en sangre 15.
- Sodio 145, cloro: 108, potasio 2.97, magnesio 1.81, calcio 8.4, TSH 1.35.

En la unidad de cuidados intensivos requiere soporte vasopresor y atropina por episodios de bradicardia sostenida. Dos días después, debido a que presenta cifras de presión persistentemente elevadas, requiere nitroprusiato de sodio, que se logra retirar posteriormente. También presentó picos febriles y aumento de reactantes de fase aguda y, en consecuencia, se decidió cubrir con antibiótico (ampicilina sulbactam); sin embargo, por considerar que el cuadro no era típico de toxicidad por piretrinas ni organoclorados (no presentó convulsiones), se interrogó de nuevo a la familia en busca de más información. Como resultado de la entrevista con la familia, se encuentra que el paciente pudo haber tenido acceso a dos neonicotinoides (tiametoxan e imidacloprid). Con esta información y reconstruyendo la historia clínica, se deduce que estas sustancias explican las alteraciones autonómicas y neurológicas del paciente. Se mantiene el manejo de soporte general. Luego de un mes de estancia hospitalaria el paciente es dado de alta sin secuelas asociadas. Se inició manejo farmacológico para depresión.

DISCUSIÓN

Esta familia de insecticidas fue descubierta a finales de la década de los 80. El imidacloprid fue uno de los primeros compuestos en ser comercializado. Hoy en día estas sustancias son usadas ampliamente en el control de plagas, tanto en cultivos como en animales domésticos². Su éxito se explica por la ausencia de mecanismos de resistencia en invertebrados (anteriormente habían sido descritos organismos resistentes a inhibidores de colinesterasas y piretrinas, lo que complicó el control de las plagas en ese momento) y a la baja toxicidad relativa en humanos. Este grupo de insecticidas ha venido creciendo y, para 2004, explicaban el 11.5% del mercado mundial de insecticidas³.

En los últimos años su volumen de producción ha aumentado de forma significativa y están más disponibles para uso doméstico⁴. Con todo esto, es poco lo que se ha descrito sobre la farmacocinética y farmacodinamia de estas sustancias en humanos. Es necesario un mejor entendimiento de estas características farmacológicas para el correcto tratamiento del paciente intoxicado⁵.

Los neonicotinoides, por sus características fisicoquímicas, son absorbidos por las raíces de las plantas y distribuidos en toda su estructura y las vuelve tóxicas por periodos variables de tiempo⁶.

Aunque tienen una estructura similar a la nicotina, la diferencia fundamental con esta radica en que la primera sustancia se encuentra protonada a un pH fisiológico, mientras que la segunda no. Adicionalmente, los neonicotinoides tienen en su estructura un radical nitro o ciano que los hace electronegativos y los vuelve más afines a los receptores nicotínicos en los insectos. Se consideran compuestos hidrosolubles, su volumen de distribución es variable, desde 0.6g/L para el imidacloprid, hasta más de 590g/L para el nitenpiram⁴. Los neonicotinoides se clasifican en heterocíclicos y acíclicos, según su estructura. Ver clasificación de los neonicotinoides en Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de los neonicotinoides.

Heterocíclicos	Acíclicos
Nitiazina	Nitenpitam
Imidacloprid	Acetamiprid
Tiacloprid	Clotianidina
Tiametoxam	Dinotefuran

De Neonicotinoid insecticide toxicology: mechanisms of selective action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005;45:247-68.

Teniendo en cuenta su alta selectividad por receptores nicotínicos de los insectos, la dosis letal en el 50% de los casos (DL50) para el imidacloprid puede aproximarse a los 475mg/kg en ratas y hasta 5 000 mg/kg en casos de exposición dérmica, mientras que el de la nicotina se aproxima a 50 mg/kg².

Estos compuestos tienen actividad contra diferentes organismos que afectan gran variedad de cultivos, entre ellos: *Aphidae* (áfidos), *Aleyrodidae* (mosca blanca), *Cicadellidae* (chicharras), *Chrysomelidae* (gusano de la raíz del maíz), *Elateridae* (gusano de alambre), *Pseudococcidae* (coccinillas) y ácaros fitófagos. Algunos de estos organismos sirven como vectores en la transmisión de enfermedades virales a las plantas, por lo que la acción ejercida por los neonicotinoides también ayuda a controlarlas⁶. Por su auge mundial, recientemente han aparecido organismos con diferentes patrones de resistencia a sustancias como acetamiprid, tiacloprid, e imidacloprid⁶. Las presentaciones más frecuentes son líquido, polvo, gránulos y tabletas.

Su mecanismo de acción está dado por unión con los receptores nicotínicos de acetilcolina en las neuronas postsinápticas del sistema nervioso central, tanto en vertebrados como en invertebrados. Es importante resaltar que su afinidad por los receptores nicotínicos de los vertebrados es menor que por los receptores de los invertebrados y que por su alta hidrosolubilidad no cruzan bien la barrera hematoencefálica en humanos³. Por su mecanismo de acción, interfieren con la transmisión de impulsos en el sistema nervioso central. Cuando estos compuestos se unen a los receptores, se crea una acción no controlada con la consecuente neurotoxicidad⁶.

El receptor nicotínico de los vertebrados es un complejo pentamérico transmembrana que hace parte de la familia de canales iónicos que interaccionan con neurotransmisores como el ácido gama amino butírico (GABA), acetilcolina, glicina o glutamato. Posee diversos subtipos que son el resultado de la combinación de subunidades α , β , δ y ϵ . Estas mezclas confieren variaciones en la sensibilidad a la acetilcolina y en sus perfiles farmacológicos⁴. Su sitio de unión en mamíferos es el blanco de acción de algunos analgésicos, medicamentos para el tratamiento de enfermedades degenerativas, demencia, esquizofrenia, depresión y ansiedad⁴.

Su metabolismo puede ser dividido en dos fases: la primera, es una oxidación microsomal dependiente del citocromo P450 y la CYP3A4 es la enzima más importante (desmetilación, nitroreducción, cianohidrólisis, hidroxilación y dechlorinación), por tanto, los inhibidores de la citocromo pueden potenciar los efectos de los neonicotinoides en insectos; posteriormente, sufre reacciones de conjugación (segunda fase). Como resultado se producen metabolitos activos que explican una acción y vida media más prolongada que los compuestos originales.

En general, su metabolismo es lento y la mayoría de compuestos son excretados en orina sin mayores cambios en su estructura molecular⁴.

En el caso del imidacloprid, una de las sustancias implicadas en los casos clínicos es importante tener en cuenta que su metabolito activo desnitro-imidacloprid es altamente tóxico en vertebrados, con acción agonista sobre receptores $\alpha 4\beta 2$ nicotínicos centrales que activan la movilización de calcio intracelular y vías de señalización extracelular, como la cascada de quinasas y produce, al inicio, una fase neurológica excitatoria y, finalmente, parálisis neuromuscular, principal causa de mortalidad en esta intoxicación⁶.

Otro aspecto para resaltar, que contribuye a la toxicidad de los neonicotinoides en seres humanos, es el solvente utilizado en varias partes del mundo, N-metil-pirrolidona. Este compuesto explica la mayoría de síntomas gastrointestinales presentados por los pacientes que ingieren estos venenos, básicamente por sus efectos irritantes directos sobre la mucosa del tracto gastrointestinal⁷ y por su liposolubilidad, pasan también fácilmente la barrera hematoencefálica que produce diversos síntomas neurológicos centrales⁸, como es evidente que inició el cuadro gastrointestinal en el segundo caso expuesto.

Trabajos como el del grupo de Mohamed en Sri Lanka, en el que 56 pacientes intoxicados con imidacloprid fueron seguidos con niveles séricos del tóxico desde su presentación en los servicios de urgencias, demuestran que esta sustancia alcanza rápidamente altas concentraciones en sangre una vez se administra por vía oral y, además, permanecen elevadas hasta por 10-15 horas (concentración pico en ratas a las 2.5 horas), lo que sugiere que su cinética de eliminación es saturable (orden cero) o prolongada a altas dosis². Este principio explica el compromiso neurológico que presenta la paciente del primer caso, en el que al inicio protege la vía aérea, pero posteriormente se deteriora y requiere manejo avanzado de la misma. Un dato adicional es que los niveles séricos de neonicotinoides no se correlacionaron con la gravedad en la presentación clínica, por lo que se deduce que no habría beneficio en la realización de medidas como hemoperfusión en el tratamiento de esta intoxicación².

Los datos sobre toxicidad por neonicotinoides son escasos cuando se habla de seres humanos; sin embargo, algunos reportes de casos coinciden en que las manifestaciones de toxicidad varían desde casos leves de taquicardia, hipertensión, midriasis, somnolencia, náuseas, vómito, dolor abdominal y diarrea, hasta casos severos como falla ventilatoria, coma, convulsiones, arritmias ventriculares e, incluso, la muerte^{2,3,5,7-9,10}. Estos hallazgos concuerdan con el curso clínico de los pacientes presentados en la revisión actual (excepto la muerte). Además, han sido descritos otros síntomas

inespecíficos como somnolencia, boca seca, diaforesis, lesiones ulcerativas en cavidad oral y hasta toxicidad hep, por su laces sos es presentados en la revisio clanejo avanzado de la vege la ve altaática^{10,11}.

En general, la tasa de mortalidad ha sido reportada alrededor del 2.9% de los casos en trabajos como el de Phua y su grupo en Taiwán, que es similar a la de las piretrinas y piretroides (3.1%) y menor que otros insecticidas. Es importante tener en cuenta que a mayor edad de la persona aumentan los desenlaces negativos³. Los signos clínicos de compromiso respiratorio, cardiovascular y neurológico, en el momento de la presentación del paciente en los servicios de urgencias, han sido descritos como características de mal pronóstico, como encontró el grupo de Lin en una revisión de la literatura en 2012⁷.

Hasta el momento no se conoce ningún antídoto efectivo en casos de toxicidad en humanos⁴. El manejo es básicamente de soporte y, por su baja toxicidad, no se recomienda realización rutinaria de medidas de descontaminación gastrointestinal y, en casos severos, como alteración del estado de conciencia con pérdida de reflejos protectores de vía aérea o falla ventilatoria, el tratamiento es de soporte con el aseguramiento de la misma. El estado hemodinámico se mantiene con infusión de LEV y el uso de vasopresores, en caso de ser necesario. En casos de bradicardia extrema se ha utilizado atropina en bolos en algunos reportes de casos pero sin evidencias descritas en la literatura¹⁰, tal como fue presentado en los casos expuestos en esta revisión, en los que, después de un manejo de soporte general, de la vía aérea, en algunos casos vasopresores y atropina, los pacientes evolucionaron satisfactoriamente con una recuperación de su estado basal en el momento del alta.

Deben utilizarse medidas de descontaminación cuando la vía de toxicidad es tópica para remover el compuesto de la superficie del paciente comprometida y proteger al personal médico con barreras de contacto².

Para concluir, en general, los neonicotinoides son un grupo de insecticidas relativamente nuevo que emerge en el mercado como respuesta a las tasas de resistencia y alta toxicidad en humanos de los plaguicidas clásicamente utilizados hasta los años 80 (organofosforados, carbamatos, piretrinas y piretroides)³. Una de sus características más importantes es la baja toxicidad en mamíferos; sin embargo, cada vez se describen más casos de intoxicación en seres humanos. Cuando hay toxicidad grave, el cuadro predominante es un síndrome nicotínico con compromiso del sistema respiratorio como principal causa de morbimortalidad, al igual que del sistema cardiovascular y neurológico como riesgos clave que se deben identificar desde la presentación del paciente al servicio de urgencias tal como se evidencia en estos casos en los que, además de las alteraciones neurológicas, hubo compromiso hemo-

dinámico⁷. No se debe olvidar que no se cuenta con un tratamiento o antídoto específico y la principal medida terapéutica es el soporte general con protección de la vía aérea y estabilización hemodinámica⁶.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Boletín epidemiológico semana 21.pdf [Internet]. [Fecha de acceso 1 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiologico/2015%20Boletin%20epidemiologico%20semana%2021.pdf>
2. Mohamed F, Gawarammana I, Robertson TA, Roberts MS, Palangasinghe C, Zawahir S, et al. Acute human self-poisoning with imidacloprid compound: a neonicotinoid insecticide. *PLoS One*. 2009; 4(4): e5127.
3. Phua DH, Lin CC, Wu M-L, Deng J-F, Yang C-C. Neonicotinoid insecticides: an emerging cause of acute pesticide poisoning. *Clin Toxicol Phila Pa*. 2009; 47(4): 336-341.
4. Tomizawa M, Casida JE. Neonicotinoid insecticide toxicology: mechanisms of selective action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005; 45: 247-268.
5. Shadnia S, Moghaddam HH. Fatal intoxication with imidacloprid insecticide. *Am J Emerg Med*. 2008; 26(5): 634.e1-4.
6. Simon-Delso N, Amaral-Rogers V, Belzunces LP, Bonmatin JM, Chagnon M, Downs C, et al. Systemic insecticides (neonicotinoids and fipronil): trends, uses, mode of action and metabolites. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2015; 22(1): 5-34.
7. Lin P-C, Lin H-J, Liao Y-Y, Guo H-R, Chen K-T. Acute poisoning with neonicotinoid insecticides: a case report and literature review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013; 112(4): 282-286.
8. Karatas AD. Severe central nervous system depression in a patient with acute imidacloprid poisoning. *Am J Emerg Med*. 2009; 27(9): 1171.e5-7.
9. Imamura T, Yanagawa Y, Nishikawa K, Matsumoto N, Sakamoto T. Two cases of acute poisoning with acetamiprid in humans. *Clin Toxicol Phila Pa*. 2010; 48(8): 851-853.
10. David D, George IA, Peter JV. Toxicology of the newer neonicotinoid insecticides: imidacloprid poisoning in a human. *Clin Toxicol Phila Pa*. 2007; 45(5): 485-486.
11. Agarwal R, Srinivas R. Severe neuropsychiatric manifestations and rhabdomyolysis in a patient with imidacloprid poisoning. *Am J Emerg Med*. 2007; 25(7): 844-845.