UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

ÁREA DE LA SALUD HUMANA

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

TÍTULO

DETERMINACIÓN DE COLINESTERASA EN PACIENTES INTOXICADOS POR ORGANOFOSFORADOS QUE SE ENCUENTRAN HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL REGIONAL ISIDRO AYORA DE LA CIUDAD DE LOJA

Tesis previa a la obtención del título
De Licenciado en Laboratorio Clínico

AUTOR

Stewart Rene Medina Cuenca

DIRECTORA DE TESIS

Lic. Karla Ordóñez

LOJA – ECUADOR

2012

TÍTULO

DETERMINACIÓN DE COLINESTERASA EN PACIENTES INTOXICADOS POR ORGANOFOSFORADOS QUE SE ENCUENTRAN HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL REGIONAL ISIDRO AYORA DE LA CIUDAD DE LOJA

AUTORÍA

Los conceptos, ideas, contenidos, comentarios, criterios, procedimientos, conclusiones y recomendaciones expuestas en el presente trabajo de investigación, denominado: DETERMINACIÓN DE COLINESTERASA EN PACIENTES INTOXICADOS POR ORGANOFOSFORADOS QUE SE ENCUENTRAN HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL REGIONAL ISIDRO AYORA DE LA CIUDAD DE LOJA; son de exclusiva responsabilidad del autor.

Stewart Rene Medina Cuenca

CERTIFICACIÓN

Lcda. Karla A. Ordoñez J.
DIRECTORA DE TESIS

CERTIFICO:

Que el presente trabajo denominado; **DETERMINACIÓN DE COLINESTERASA EN PACIENTES INTOXICADOS POR ORGANOFOSFORADOS QUE SE ENCUENTRAN HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL REGIONAL ISIDRO AYORA DE LA CIUDAD DE LOJA**, de autoría del Sr. Stewart Medina, ha sido desarrollado, corregido y orientado bajo mi dirección, el mismo que ha cumplido con los requisitos académicos y reglamentarios correspondientes para su aprobación, por lo tanto faculto a la autoría realice los trámites correspondientes para su presentación, disertación y defensa.

ATENTAMENTE

Lcda. Karla A. Ordoñez O.
Directora de Tesis

AGRADECIMIENTO

Al culminar con éxitos mis estudios universitarios, quiero dejar constancia de mi profundo agradecimiento hacia todos aquellos quienes hicieron posible la exitosa culminación de la presente investigación:

De manera especial agradezco a la Universidad Nacional de Loja, al Área de la Salud Humana, mediante la Carrera de Laboratorio Clínico, por acogerme en sus prestigiosas aulas, donde adquirí los conocimientos puestos en práctica en este trabajo y base fundamental para mi vida profesional.

Un agradecimiento fraterno quiero expresar a la Lcda. Karla Ordoñez, quien con su experiencia supo guiarme en la realización, dirección y revisión del trabajo de investigación aquí expuesto.

Así mismo dejo constancia de mi especial consideración de gratitud al Laboratorio Clínico del Hospital Regional Isidro Ayora y al personal de salud en el labora, por la apertura y colaboración proporcionada, sin la cual no hubiera sido posible desarrollar esta investigación.

Y a todas las personas que en su debida oportunidad en la medida de sus posibilidades colaboraron material e intelectualmente para el desarrollo de la presente tesis de grado.

Stewart MC.

DEDICATORIA

El presente trabajo investigativo lo dedico a DIOS por ser mi gran maestro, guía y refugio espiritual.

A mis padres, quienes con su amor, apoyo y ejemplo, supieron guiar cada uno de mis pasos, inculcándome día a día fortaleza y dedicación, gracias a ellos que sin importar las adversidades de la vida y gracias a su gran sacrificio he culminado con éxito mis estudios universitarios.

De igual forma a mis hermanos, tíos y abuelitas queridas que por su apoyo en todo momento y por ser ejemplos de perseverancia, superación y éxito.

Compañeros y amigos con quienes he compartido gratas experiencias de mi vida estudiantil y me han inspirado confianza y deseos de superación en cada etapa de mi existencia.

Para ti Mercedes, Pablito y Sheila que son los seres más hermosos de mi vida y que me fortalecen e inspiran para llegar a conseguir mis objetivos.

Stewart MC.

RESUMEN

La colinesterasa es una enzima sérica que se encuentra en el hígado, páncreas, corazón, en la sustancia blanca del cerebro y en el suero. Desde el punto de vista clínico, se considera indicativa de una posible intoxicación por insecticidas organofosforados los cuales la inactivan por lo cual el nivel de esta enzima sirve como un indicador de exposición y toxicidad a estos compuestos. Los Compuestos Organofosforados (COF) son un grupo de sustancias orgánicas utilizados como aditivos del petróleo, disolventes, barnices, impermeabilizantes, fungicidas, insecticidas, etc. razón por la cual las intoxicaciones por organofosforados presentan elevadas tasas de morbi – mortalidad por su amplia distribución y uso en diferentes industrias, por lo que es muy frecuente que se presenten intoxicaciones por estos compuestos; ante lo expuesto, la determinación ayuda y sirve como guía al médico para poder administrar dosis de atropina como un antídoto para evitar complicaciones graves en el paciente como: trastornos neuropsiquiatricos, estado de coma, efectos tumorogénicos, teratogénicos e incluso el compromiso de la vida del paciente si el mismo no es tratado a tiempo. El principal propósito de la presente investigación fue: Determinar los valores de colinesterasa en pacientes intoxicados por organofosforados que se encuentran hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del H.R.I.A. de la ciudad de Loja. Estudio de tipo descriptivo y corte transversal que tuvo como muestra 54 pacientes; obteniendo como resultado que el 100% de pacientes presentaron valores de colinesterasa bajos antes de administrar atropina; de los cuales el 96,3% después de haber sido dosificados con atropina lograron alcanzar valores normales (5320-12.920 U/L); no así con el 3,7% de pacientes ya que fallecieron y cuyos valores se mantuvieron bajos, posiblemente a que los mismos ya tenían antecedentes de intoxicaciones y debido a la tardanza de asistir a una casa de salud de forma inmediata. El grupo etario con mayor incidencia de intoxicaciones fue del 42,6 % en pacientes entre los 17 a 30 años de edad, siendo la causa de intoxicación de tipo laboral la que predominó en un 50% (agricultores-fumigadores); existiendo la intoxicación más frecuente por vía Oral con un 51,9%.

Palabras clave: Colinesterasa, Organofosforados, Intoxicación.

SUMMARY

The serum cholinesterase enzyme is found in liver, pancreas, heart, in the white matter of the brain and in serum. From the clinical standpoint, is considered indicative of a possible organophosphate poisoning which inactivate whereby the level of this enzyme serves as an indicator of exposure and toxicity of these compounds. Organophosphorus compounds (COF) are a group of organic substances used as oil additives, solvents, varnishes, waterproofing, fungicides, insecticides, etc.. why organophosphate poisoning have high rates of morbidity - mortality for its wide distribution and use in different industries, so it is very rare to have poisoning by these compounds, with the above, the determination helps and serves as a guide the doctor to administer doses of atropine as an antidote to prevent serious complications in the patient as neuropsychiatric disorders, coma, tumorigenic effects, teratogenic and even the commitment of the patient's life if it is not treated in time. The main purpose of this research was to determine the values of cholinesterase in organophosphate poisoned patients who are hospitalized in the intensive care unit of HRIA city of Loja. Study of descriptive and cross-sectional study of a sample 54 patients, resulting in 100% of the patients had low cholinesterase values before administering atropine, of which 96.3% after being dosed with atropine were able to achieve normal values (5320-12920 U / L), but not with 3.7% of patients as they died and whose values were low, possibly that they already had a history of poisoning and because of the delay in attending a nursing home immediately. The age group with the highest incidence of poisoning was 42.6% in patients between 17-30 years of age, being the cause of poisoning of the prevailing labor rate by 50% (farmers-sprayers) poisoning exist more Frequent mouth with a 51.9%.

Keywords: Cholinesterase, Organophosphates, poisoning

ÍNDICE

Contenidos:	**Pág.**
TÍTULO…….……	II
AUTORÍA……	III
CERTIFICACIÓN……	IV
AGRADECIMIENTO…….……	V
DEDICATORIA……	VI
RESUMEN……	VII
SUMMARY……	VIII
ÍNDICE……	IX
INTRODUCCIÓN……..….	10
REVISIÓN LITERARIA……...……...……..….	14
MATERIALES Y MÉTODOS…….……	29
RESULTADOS…….……..….	34
DISCUSIÓN…….……..……..….	41
CONCLUSIONES……	45
RECOMENDACIONES…….……	47
BIBLIOGRAFÍA…….……	49
ANEXOS…….……..	53

INTRODUCCIÓN

Los compuestos organofosforados son ésteres del ácido fosfórico y de sus derivados, que comparten como característica farmacológica la acción de inhibir enzimas con actividad esterásica, más específicamente de la acetilcolinesterasa en las terminaciones nerviosas, lo que genera una acumulación de acetilcolina y como consecuencia se altera el funcionamiento del impulso nervioso. Estos compuestos son liposolubles y volátiles, características que facilitan su absorción; su toxicidad es variable y los efectos farmacológicos varían de acuerdo al grado de toxicidad y vía de entrada en el organismo. El cuadro de intoxicación por organofosforados genera un espectro de signos y síntomas característico, conocido como síndrome colinérgico que se caracteriza por cambios en el estado de conciencia, debilidad muscular y excesiva actividad secretora. El manejo oportuno de este síndrome a través de la determinación de colinesterasa y dosificación de atropina es clave para evitar complicaciones graves secundarias a la intoxicación e incluso el compromiso de la vida del paciente. (1)

Las intoxicaciones por Compuestos Organofosforados (COF) son un problema tanto a nivel mundial como en países en vías de desarrollo, por la constante exposición a estas sustancias en actividades laborales, la comunidad en general también están expuestos ya que son utilizados para uso doméstico, lo cual es causante de ingestión de alimentos contaminados e ingestión intencional, por lo que se ha visto la necesidad de buscar métodos de prevención para así disminuir este índice de morbilidad. (2)

La determinación de la colinesterasa en suero sanguíneo, es una prueba confiable en pacientes que estén expuestos o sufran de intoxicaciones por compuestos organofosforados y sirve como indicador de prevención o para evaluar la respuesta al tratamiento utilizado. Para determinar esta prueba se recolectó la primera muestra de sangre venosa antes de que cada uno de los pacientes reciban la aplicación de la atropina, esto con el fin de conocer el grado de intoxicación y que por medio del resultado de colinesterasa, se les aplique la dosis de antídoto correspondiente; así mismo se les realizaba la prueba luego de que hayan recibido el tratamiento, esto con el propósito de

evaluar la evolución del paciente y conocer si se les aumentaba o disminuía la dosis del tratamiento.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que anualmente a nivel mundial, existen aproximadamente un millón de intoxicaciones accidentales y dos millones de intoxicaciones provocadas (suicidios) con insecticidas, de las cuales aproximadamente 200.000 terminan en la muerte. (1)

Estudios de vigilancia epidemiológica en el 2005, en el estado de Sao Paulo, Brasil, señalan que aproximadamente de 5000 trabajadores agrícolas medicamente examinados, 900 presentaron disminución de colinesterasa (< 5320 U/L), con síntomas desde muy leves hasta muy graves; es decir, un caso de intoxicación por cada 6 trabajadores agrícolas examinados. (2)

En Ecuador, se realizó un estudio observacional y retrospectivo, analizando los datos de entre el 2001 al 2007, del Registro Nacional de las Admisiones, del INEC y también datos del MSP. El envenenamiento por plaguicidas ocurre en individuos de ambos sexos que tienen entre 15 y 25 años de edad y que trabajan en condiciones adversas como son los agricultores. El envenenamiento se produce sobre todo en plantación de flores y bananeras en todo el país. El 71% de los casos se deben a intoxicaciones por organofosforados, que provocan la muerte en el 4% de los casos. (3)

En Loja, no se han realizado estudios similares en lo que se refiere a valores de colinesterasa practicados en personas intoxicadas o expuestas a aquellos componentes y que padezcan de intoxicaciones por organofosforados, a pesar de la elevada tasa de morbilidad y mortalidad que existe a nivel mundial y en latino américa. Esto se debe principalmente a elevados costos de este tipo de pruebas, el bajo control que existe de trabajadores expuestos, lo que imposibilita realizarlas de forma rutinaria e impide la valoración inmediata que permita determinar el nivel de toxicidad al que puede estar enfrentando las personas, para poder actuar de manera oportuna y así valorar las probabilidades de vida de los pacientes.

Considerando estos antecedentes, y el hecho de que la colinesterasa es un importante indicador de exposición y toxicidad. El presente estudio tuvo como iniciativa realizar la Determinación de colinesterasa en pacientes intoxicados por organofosforados que se encuentran hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja; el cual está encaminado a valorar la colinesterasa antes y después de la administración de atropina, con el fin de verificar el grado de toxicidad y así guiar al médico para la suministración de dosis adecuadas del antídoto en base al resultado de la colinesterasa, identificar el grupo etario con mayor incidencia de intoxicados, conocer las clases de intoxicaciones y finalmente identificar las vías de intoxicación más frecuentes.

Esta investigación de tipo descriptivo y de corte transversal, tuvo como muestra a 54 pacientes de ambos sexos que padecían de intoxicación por organofosforados y que fueron incluidos según los criterios expuestos en esta investigación. De los cuales se obtuvo como resultado que el 100% de pacientes intoxicados presentaron la colinesterasa disminuida antes de aplicar atropina, y que de estos luego de habérseles administrado atropina el 96,3% lograron alcanzar valores normales y pudieron recuperarse, a excepción del 3,7% que no se recuperaron ya que mantuvieron los valores bajos, lo que provoco el fallecimiento de los pacientes, esto posiblemente a que los mismos ya tenían antecedentes de intoxicaciones y no se realizaban el debido control con fines de prevención y debido a la tardanza de asistir a una casa de salud de forma inmediata; las edades en las que se presentó mayor número de intoxicación fue de 17 a 30 años que representa el 42,6 %; las causas de intoxicación se debieron al ámbito laboral como son en agricultores y fumigadores con el 50%, ingestión intencional con el 31,5% y por ingestión accidental con un 18,5%; de lo cual la vía de intoxicación que predomino fue la vía oral con un 51,9%, vía cutánea con 31,5% y vía respiratoria con un 16,6%.

REVISIÓN LITERARIA

LA ACETILCOLINA

Es un neurotransmisor que interactúa con dos tipos de receptores post-sinápticos (nicotínicos y muscarínicos), y es responsable de la transmisión fisiológica del impulso nervioso de:

a. Las fibras colinérgicas pos-ganglionares simpáticas y parasimpáticas a las células efectoras (receptores muscarínicos).

b. Las neuronas pre-ganglionares a las pos-ganglionares en los sistemas parasimpáticos y simpáticos (receptores nicotínicos).

c. Los nervios motores al músculo esquelético (receptores nicotínicos).

d. Algunas terminaciones nerviosas en SNC.

Una vez que es liberada y que ha interactuado con su receptor, la acetilcolina es destruida mediante la acción de la enzima acetilcolinesterasa, la cual reacciona con el neurotransmisor hidrolizándolo y produciendo colina y ácido acético, que entran al pool metabólico pre-sináptico para ser utilizados nuevamente. (17)

La acetilcolina se acumula entonces en la hendidura sináptica. Una pequeña acumulación da lugar a gran estimulación, mientras que un exceso superior tiene el efecto contrario, lo que es especialmente patente a nivel del músculo esquelético y queda reflejado en la secuencia clínica. (2)

COLINESTERASA

Colinesterasa (CHE) es una enzima que se produce en el hígado. Está implicado en la transmisión de los impulsos de los nervios en el cuerpo mediante la división del neurotransmisor acetilcolina entre las células nerviosas. Produce la hidrólisis de la colina y de varios de sus ésteres, entre ellos la acetilcolina, que es un mediador de la conducción del impulso nervioso.
La colinesterasa funciona como el “apagador” del sistema nervioso y es esencial para que el sistema nervioso funcione correctamente. La colinesterasa (seudocolinesterasa, colinesterasa II) se encuentra en el hígado, el páncreas, el corazón, en la materia blanca del cerebro y en el suero. (1)

Esta enzima está situada en las hendiduras sinápticas y allí va a hidrolizar a la acetilcolina, después de que ésta haya realizado su función mediante la unión a sus receptores, permitiendo así que las sinapsis colinérgicas transmitan los impulsos nerviosos. La reacción catalizada es la hidrólisis de la acetilcolina hasta colina y acetato. (1)

Su verdadera función fisiológica se desconoce, por lo que su función seria hidrolizar colina en plasma. La actividad de la colinesterasa está regulada por la función del hígado, es una prueba sensitiva de la exposición de pesticidas organofosforados e identificación de pacientes con una forma atípica de la enzima que presenta una sensibilidad alta a la sucinil-colina. (1)

La colinesterasa es específica cuando esta se encuentra exclusivamente en las neuronas, en las sinapsis ganglionares de la estructura neuromuscular del organismo y en los eritrocitos, llamada también colinesterasa verdadera, también existe la colinesterasa plasmática o sérica también llamada seudocolinesterasa, la cual es inespecífica y está presente en el plasma y en casi todos los tejidos (principalmente en el hígado), aunque se encuentra en bajas concentraciones en el sistema nervioso. Ambas clases de enzimas difieren marcadamente entre sí en cuanto a su origen y estructura, así como por la especificidad de sus sustratos y su función biológica.
La exposición a pesticidas organofosforados puede disminuir el nivel de la colinesterasa. Sin los niveles normales de protección de la colinesterasa, los nervios en el cuerpo pueden ser sobre estimulados hasta el nivel del agotamiento, lo cual puede llevar a síntomas como visión borrosa, diarrea y temblores que pueden llevar a convulsiones, pérdida de conciencia e incluso la muerte. (3)

Esta prueba se realiza para identificar a los pacientes con déficit de seudocolinesterasa antes de la anestesia, también se utiliza para evaluar la exposición intensa a insecticidas organofosforados, los cuales inactivan la colinesterasa, y el nivel de estas enzimas sirve como un indicador de la exposición y de los riesgos de su toxicidad. (17)

Existen dos tipos de colinesterasa: acetilcolinesterasa, también conocida como “colinesterasa verdadera” y seudocolinesterasa. La colinesterasa verdadera se encuentra principalmente en los eritrocitos y el tejido nervioso; no se encuentra en el suero. Sin embargo, la seudocolinesterasa si se encuentra en el suero. Los déficits de cualquiera de estas enzimas pueden ser adquiridos o congénitos. La colinesterasa sérica es un indicador de eventuales intoxicaciones por insecticidas y se determina como un indicador de la función hepática. (3)

PLAGICIDAS

La FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) define a un plaguicida como “una sustancia o mezcla de substancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, incluyendo vectores de enfermedad humana o animal, especies indeseadas de plantas o animales capaces de causar daños o interferir de cualquier otra forma con la producción, procesamiento, almacenamiento, transporte o mercado de los alimentos. (18)

Los IOP derivan de gases bélicos de efecto nervioso (sarin, tabun, soman y otros), provenientes de los ácidos fosfóricos y tiofosfórico. Los IOP pueden absorberse por vía cutánea, digestiva y respiratoria. La presentación y duración de los síntomas depende del compuesto actuante, grado de exposición, vía de absorción, solubilidad en lípidos y tasa de degradación metabólica. (1)

Diversas son las formas como los plaguicidas pueden ingresar al organismo:

- **Inhalación (nasal u oral)**: exposición al de vapor, rocío, polvo, gases que contengan plaguicidas.
- **Vía dérmica:** penetración a través de la piel y mucosas.
- **Vía oral o ingestión:** de alimentos que contengan residuos tóxicos, agua contaminada por plaguicidas.
- **Vía conjuntiva:** exposición al rocío, polvo, vapor de plaguicidas. (13)

EFECTOS A LA SALUD HUMANA

Los efectos que producen estas sustancias, pueden ser:

1. **Efectos Agudos o inmediatos:** Es decir que los síntomas se presentan en pocos segundos, minutos u horas después de haber estado en contacto con los plaguicidas.

2. **Efectos crónicos:** Síntomas o enfermedades que se presentan al cabo de semanas o meses de haber estado en contacto con los plaguicidas, este tipo de efectos comprenden:

- **Efecto cancerígeno:** que corresponde a la alteración del núcleo celular de algún tejido vivo provocando un desorden en su reproducción, es decir cáncer.
- **Efecto tumorogénico:** que corresponde al crecimiento desordenado y excesivo de una parte de las células de cualquier órgano.
- **Efecto teratogénico:** es la capacidad de las sustancias como los plaguicidas de actuar directamente en el periodo de crecimiento del embrión y feto durante el periodo de gestación, desencadenando malformaciones fetales.
- **Efecto mutagénico:** es la alteración de las células reproductivas, daños que se presentan en las generaciones futuras.

Las principales malformaciones fetales atribuidas a los plaguicidas son: Anencefalos (niños sin cerebro), Hidrocefalia, Cardiopatías, malformaciones en el aparato urinario, falta de desarrollo de los pulmones, ano imperforado. (21)

CLASIFICACIÓN

Tabla 1. Clasificación de los principales plaguicidas.

INSECTICIDAS
- Organoclorados
- Organofosforados
- Carbamatos
- Piretroides
FUNGICIDAS
- Organoclorados
- Organo mercuriales
HERBICIDAS
- Bipiridílicos
- Organoclorados
- Otros
RATICIDAS
- Dicumaríinicos

Clasificación por su naturaleza

- **Pesticidas biológicos**

Entre ellos se encuentran especies que se comportan como enemigos naturales o depredadores, insecticidas virales, pesticidas bacterianos y fúngicos, hormonas de la metamorfosis y el crecimiento de los mismos insectos, feromonas que sirven entre los insectos como medio de comunicación y pueden ser manipulados. (15)

- **Pesticidas químicos**

Naturales: la mayoría son extractos de plantas de tipo alcaloide (estricnina, nicotina) o no (piretrina, rotenona). En general, su uso ha disminuido frente a los productos de síntesis.

Sintéticos: son los más utilizados en la actualidad y entre ellos hay que destacar una serie de familias.

a) Compuestos organofosforados (O-P): es uno de los grupos más extensos y utilizados. Entre ellos hay que mencionar el paratión, malatión, diclorvós, mevinfos, diazinon y demetón.
b) Carbamatos: entre ellos se distinguen los inhibidores de la colinesterasa utilizados como insecticidas como carbaryl y aldicarb y los que carecen de esa acción y son utilizados como fungicidas y herbicidas.

c) Compuestos organoclorados (O-C): los representantes de sus grupos fundamentales son DDT (Dicloro Difenil Tricloroetano), HCH (hexaclorociclohexano), aldrín y toxafén. Entre los derivados del benceno y el fenol están el hexaclorobenceno (HCB), PCP y los ácidos 2,4-D y 3, 4,5-T.
d) Compuestos inorgánicos y órgano-metálicos: incluye compuestos de casi todos los metales. Especialmente importantes por su toxicidad son los derivados del As, Ag, Ta, Pb, P y Hg.
e) Compuestos nitrofenólicos: constituyen un grupo de fenoles substituidos: mononitrofenoles, dinitrofenoles y halofenoles. (14)

COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS

Los compuestos organofosforados son un grupo de sustancias orgánicas derivadas de la estructura química del fósforo y tienen un gran número de aplicaciones y utilidades. Han sido utilizados como aditivos del petróleo, disolventes, en las industrias de colorantes, barnices, cuero artificial, aislantes eléctricos, impermeabilizantes, ablandadores de plásticos, fungicidas, insecticidas entre otros. (18)

Los compuestos organofosforados son ésteres del ácido fosfórico y de sus derivados, que comparten como característica farmacológica la acción de inhibir enzimas con actividad esterásica, más específicamente de la acetilcolinesterasa en las terminaciones nerviosas, lo que genera una acumulación de acetilcolina y como consecuencia se altera el funcionamiento del impulso nervioso. Estos compuestos son liposolubles y volátiles, características que facilitan su absorción; su toxicidad es variable (I, II, III), y los efectos farmacológicos varían de acuerdo al grado de toxicidad y vía de entrada en el organismo. (18) Los O-P reaccionan con la zona esterásica de la colinesterasa formando una unión estable que, si no se rompe mediante el tratamiento, envejece y se hace irreversible, quedando la enzima inhabilitada para su función normal. Todos los organofosforados son también inhibidores de la acetilcolinesterasa eritrocitaria (o colinesterasa verdadera) y de la

colinesterasa plasmática (o seudocolinesterasa), y aunque no se conocen repercusiones clínicas de este hecho, su monitorización permite establecer, con ciertas limitaciones, la gravedad de la intoxicación y el tiempo transcurrido desde la exposición al insecticida. También inhiben la esterasa neurotóxica, una enzima que se ha relacionado con la neuropatía retardada. (2)

Dado su amplia distribución y uso en diferentes industrias y en la agricultura, es muy frecuente que se presenten intoxicaciones accidentales por estos compuestos; además, como son sustancias que están al alcance de las personas, han sido empleadas como tóxicos en suicidios.

El cuadro de intoxicación por organofosforados genera un espectro de signos y síntomas característico, conocido como síndrome colinérgico que se presenta como consecuencia de la excesiva estimulación de los receptores de acetilcolina, y que se caracteriza principalmente por cambios en el estado de conciencia, debilidad muscular y excesiva actividad secretora. El manejo oportuno de este síndrome es clave para evitar complicaciones graves secundarias a la intoxicación e incluso el compromiso de la vida del paciente. (18)

- **MECANISMO DE ACCIÓN**

Los organofosforados son absorbidos perfectamente por todas las vías (digestiva, mucosa, cutánea e inhalatoria), en general son liposolubles, hecho que facilita su penetración al organismo. Una vez en el interior del cuerpo poseen un amplio volumen de distribución, sufriendo procesos de biotransformación hepática, a través de oxidasas, hidrolasas y posterior reacciones de conjugación como las mediadas por la glutatión-S-transferasas. Pudiendo, formarse nuevos metabolitos menos tóxicos por estos procesos. Se acumulan en tejidos grasos, haciendo perdurar los síntomas de intoxicación durante días o semanas. Los metabolitos se eliminan por vía renal, heces y aire espirado. Atraviesan la barrera hematoencefálica y la placentaria, encontrándose en la sangre fetal concentraciones iguales o superiores a la materna. (17)

Los organofosforados desarrollan su toxicidad a través de la fosforilación de la enzima acetilcolinesterasa en las terminaciones nerviosas. La pérdida de la función enzimática permite la acumulación de acetilcolina en las uniones colinérgicas neuroefectoras (efectos muscarínicos), en las uniones mioneurales del esqueleto y los ganglios autónomos (efectos nicotínicos) y en el sistema nervioso central (SNC). (11)

Los COF pueden producir 4 tipos de efectos tóxicos: Inhibición de la enzima colinesterasa (CE), produciendo sobre estimulación colinérgica. Acción tóxica directa sobre distintos parénquimas. Disfunción de la placa neuromuscular postsináptica, dando lugar al llamado "síndrome intermedio". Inhibición de la enzima esterasa neurotóxica (ENT), produciendo neuropatía retardada (NR). (11)

Metabolismo.

Una vez absorbidos y distribuidos en el organismo, los plaguicidas organofosforados son metabolizados de acuerdo con la familia a la que pertenezca el compuesto, principalmente en el hígado. Una vez que entran en el organismo poseen una vida media corta en el plasma y un elevado volumen de distribución en los tejidos. Los organofosforados son metabolizados por una serie de enzimas (esterasas, enzimas microsomales, transferasas) fundamentalmente en el hígado, sufriendo una serie de transformaciones químicas. Estas transformaciones tienden a aumentar la hidrosolubilidad del plaguicida y por consiguiente facilitan su excreción, la cual se da a nivel renal. (6)

Fisiopatología.

Tanto en el hombre como en los insectos, los insecticidas organofosforados causan una inhibición de la acetilcolinesterasa por fosforilación, lo que conduce a una acumulación del neurotransmisor acetilcolina en los receptores, ya que la enzima es incapaz de degradar la acetilcolina, y a la consiguiente hiperestimulación y posterior interrupción de la transmisión nerviosa a nivel de la unión neuroefectora del sistema músculo esquelético, SNC y autónomo. Que puede llevar, en casos graves, a la insuficiencia respiratoria y a la muerte. (6)

- **INTOXICACIÓN CRÓNICA**

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación crónica (IC) por IOF afectan preferencialmente al área neuropsicológica: ansiedad, astenia, depresión, alteraciones del comportamiento, parestesias y debilidad muscular.

El diagnóstico de la IC por IOF debe de una rigurosa historia laboral de exposición a los IOF. El aumento de los umbrales sensitivos vibratorios puede ser útil para el diagnóstico precoz de dicha entidad. El paciente puede referir síntomas vagos como ansiedad, trastorno de la memoria, fatiga, depresión y otros síntomas neurosiquiátricos. Otros síntomas incluyen diarrea, dolor abdominal, trastornos urinarios, sibilancias, tos, parestesia y debilidad muscular**.** El descenso de la actividad de la colinesterasa del hematíe (CEE) por debajo del 60% se considera diagnóstico de intoxicación crónica (IC) por IOF. (9)

- **INTOXICACIÓN AGUDA**

Los síntomas de intoxicación aguda por organofosforados aparecen pocos minutos u horas después de la exposición, dependiendo de la vía de ingreso, del compuesto, de la dosis absorbida, de la susceptibilidad individual y de la historia de exposiciones previas. La exposición por inhalación resulta en la provoca una aparición más rápida de síntomas tóxicos, seguida por la ruta gastrointestinal y finalmente de la ruta dérmica. Todos los signos y síntomas de intoxicación son colinérgicos por naturaleza y afectan tanto a los receptores muscarínicos, nicotínicos y del sistema nervioso central.

Los síntomas críticos a tratar son los respiratorios, debiendo tomar especial atención a la presencia de debilidad muscular y fasciculaciones, que deberán ser especialmente observadas para indicar de manera precoz el apoyo ventilatorio, ya que el paro respiratorio puede sobrevenir repentinamente.

De igual manera la broncorrea y broncoespasmos pueden ser un impedimento importante para la adecuada oxigenación del intoxicado, siendo la causa principal de muerte. (17)

El paciente intoxicado con organofosforados presenta los siguientes síndromes:

• **Síndrome neurológico:** cefalea, vértigos, irritabilidad, parestesias, temblor, ataxia, disartria, confusión, depresión del sensorio, convulsiones, coma, depresión del centro respiratorio y circulatorio a nivel bulbar.

• **Síndrome nicotínico:** fascículaciones, calambres, mialgias palidez, taquicardia, hipertensión, debilidad, parálisis de músculos estriados, hiperglucemia, midriasis (inicial). (17)

• **Síndrome muscarínico:** miosis, visión borrosa, bradicardia, hipotensión, sialorrea, broncorrea, broncoespasmo, tos y disnea, sudoración, lagrimeo, náuseas, vómitos, cólicos, diarrea, tenesmo, disuria, incontinencia urinaria y fecal.

Algunos de los síntomas iniciales más frecuentemente observados incluyen: dolor de cabeza, náusea, mareos e hipersecreción, la cual se manifiesta a través de la transpiración, salivación, lagrimeo y rinorrea. Espasmos musculares, debilidad, temblor, incoordinación, vómito, calambres abdominales y diarrea son síntomas que señalan el empeoramiento del estado de intoxicación. La miosis es a menudo un signo útil para el diagnóstico y el paciente puede informar visión borrosa y/o pérdida de visión. La ansiedad y desasosiego son prominentes. Se han informado síntomas psiquiátricos incluyendo depresión, pérdida de memoria y confusión. (17)

Después de la exposición accidental o suicida a organofosforados, éstas sustancias anticolinesterasa provocan tres cuadros clínicos bien definidos:

1. **Crisis colinérgica aguda inicial.**

Es producida por la inhibición de acetilcolinesterasa, seguida de acumulación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas, con estimulación inicial y agotamiento posterior en las sinapsis colinérgicas. Consiste en la combinación de síntomas correspondientes a los siguientes síndromes: Síndrome muscarínico, por excitación parasimpática post-ganglionar: Diarrea, incontinencia Urinaria, Miosis, Bradicardia, Broncorrea, Broncoespasmo,

Emesis, Lagrimación excesiva, salivación excesiva, e hipotensión. A veces, arritmia cardiaca.

Síndrome nicotínico, por acumulación de acetilcolina en las uniones neuromusculares y despolarización: hipertensión, taquicardia y midriasis cuya expresión depende del balance muscarínico-nicotínico, fascículaciones, parálisis muscular (48 a 72 horas), insuficiencia respiratoria de origen neurológico (periférico).

Efectos sobre el sistema nervioso central: alteraciones del estado de alerta como irritabilidad, obnubilación, deterioro cognitivo, coma y convulsiones; insuficiencia respiratoria de origen neurológico (central o por parálisis de "tipo I", que responde a atropina); crisis convulsivas. (5)

2. **Síndrome intermedio:** parálisis de "tipo II" (refractaria a atropina).

Se presenta en un 18% de los casos. Surge entre el periodo del síndrome colinérgico temprano y el período de neuropatía tardía, entre las 12 y las 96 horas después de la exposición y refleja una acción prolongada de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos. Se caracteriza por debilidad de los músculos oculares, cervicales, bulbares (pares craneales), músculos proximales de las extremidades y músculos respiratorios. No hay afectación sensorial, no ocurren signos ni síntomas muscarínicos. La recuperación total ocurre entre los cuatro y los 18 días. (5)

Es importante saber que propiedades específicas de los organofosforados podrían hacerlos individualmente más peligrosos de lo que la información toxicológica básica sugiere. Así, pueden formarse productos secundarios a partir de productos almacenados por largo tiempo, los que podrían inhibir considerablemente las enzimas hepáticas responsables de la degradación de estas sustancias, intensificándose su toxicidad. Ciertos organofosforados son excepcionalmente propensos a depositarse en tejido graso, prolongando la necesidad de administrar atropina durante varios días, mientras el plaguicida es liberado nuevamente a la circulación. (4)

3. **Polineuropatía tardía.**

Se presenta con organofosforados de baja actividad anticolinesterasa, parece obedecer a la fosforilación y envejecimiento de alguna enzima esterasa en los axones. Aparece entre los siete y los 21 días después de la exposición. Inicia con parestesias y con dolor muscular en la región de los gemelos, seguidos de debilidad en los músculos distales de la pierna con caída del pie y luego en los músculos pequeños de las manos; marcha atáxica; arreflexiaosteotendinosa; sin afectación de los nervios craneales ni del sistema autónomo. Es común que los pacientes requieran de siete a 15 días (y hasta 21 días) en manejo con apoyo ventilatorio. En los casos graves pueden existir secuelas.

Los pacientes expuestos a concentraciones altas de organofosforados muestran un síndrome neuroconductual denominado trastorno neuropsiquiátrico crónico inducido por organofosforados, que incluye somnolencia, confusión, letargia, ansiedad, labilidad emocional, depresión, fatiga e irritabilidad; alteración en las respuestas de pruebas neuropsicológicas, problemas de memoria visual, velocidad visomotora secuenciado, con la solución de problemas y con la destreza y precisión motora; signos extrapiramidales como reacciones distónicas, esquizofrenia y cambios electroencefalográficos; delirio, alucinaciones, agresividad.(5)

El cuadro progresa de forma retrógrada y ascendente, pudiendo afectarse las extremidades superiores (ES). Con clínica similar a la afectación de las extremidades inferiores, el paciente puede quedar tetrapléjico. Las manifestaciones más frecuentes del sistema nervioso autónomo son frialdad y sudoración en pies y piernas, así como fenómenos vasculares periféricos. Raramente afectación de los esfínteres vesical y rectal. (7)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico inicial se realiza con la historia clínica mediante la sospecha o certeza de la exposición al tóxico, la vía de absorción y un cuadro clínico compatible. La confirmación diagnóstica de intoxicación debe realizarse idealmente mediante la medición de la actividad de la colinesterasa.

Los plaguicidas organofosforados disminuyen la actividad tanto de la colinesterasa plasmática como de la eritrocitaria; la primera se recupera de forma más rápida (entre 15 a 30 días) y la eritrocitaria entre 0 a 90 días aproximadamente. Existen cuatro tipos de métodos para detección de la actividad de la colinesterasa: el electrométrico, el colorimétrico, el cinético y el tintométrico. (8)

Para la identificación de complicaciones se deben realizar otros exámenes tales como el hemograma y la sedimentación globular para observar si hay leucocitosis con neutrofilia; el ionograma completo que incluya magnesio ya que se puede presentar hiponatremia, hipomagnesemia e hipocalemia; medición del pH y gases arteriales debido a que se puede encontrar acidosis metabólica; BUN y creatinina debido a la posibilidad de desarrollar falla renal; TGO, TGP, Bilirrubinas y FA por el riesgo de hepatotoxicidad; amilasas séricas ya que se han descrito casos de pancreatitis hemorrágica; Rx de tórax para descartar la presencia de neumonitis química y/o broncoaspiración y un electrocardiograma. (10)

Los organofosforados son transformados enzimáticamente en su forma oxon, la que actúa sobre la colinesterasa disponible y luego se hidroliza para formar algún metabolito específico y un metabolito dialquil fosfato; éste es una de seis sustancias posibles conocidas: dimetilfosfato (DMP), dietilfosfato (DEP), dimetiltiofosfato (DMTP), dimetilditiofosfato (DMDTP), dietiltiofosfato (DETP) y dietilditiofosfato (DEDTP) que pueden detectarse en orina e indican intoxicación por algún organofosforado. Entre los métodos analíticos para medir estos metabolitos se encuentran la cromatografía de gases con espectrografía de masa y la cromatografía líquida con espectrografía de masa. (10)

TRATAMIENTO

En el caso de paciente sintomático, la vida dependerá de la rapidez con que se apliquen las medidas de soporte vital básico, así como de la aplicación del antagonista específico atropina, cuya dosis obedecerá a la gravedad de la intoxicación. (16)

Atropina, es amplio su uso como antídoto en caso de intoxicaciones por organofosforados, ya que relaja la musculatura lisa y así evita la muerte por asfixia que producen estas sustancias. Se utiliza para el manejo de los efectos muscarínicos por competición de receptores con la acetilcolina. La atropinización debe iniciarse una vez esté asegurada la vía aérea. La dosis inicial es de 1 a 5 mg I.V. (niños 0,02 a 0,05 mg/kg), evaluando la respuesta a intervalos de cinco a diez minutos, buscando como guía terapéutica la aparición de signos de atropinización como aumento de la frecuencia cardiaca, disminución de secreciones respiratorias, midriasis, resequedad o normalidad de piel y mucosas, y vigilando la aparición de angina, excitación de origen central (delirio, alucinaciones) y retención urinaria. En pacientes con intoxicaciones severas, posteriormente se puede requerir un goteo continuo de atropina entre 0,01 y 0,08 mg/kg/h que deberá retirarse gradualmente para evitar bradiarritmias. (18)

MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

- El presente estudio es de tipo descriptivo de corte transversal.

UNIVERSO

- 105 pacientes que presentaron un cuadro de intoxicación en el Hospital Regional Isidro Ayora, periodo Diciembre 2011 – Febrero 2012.

MUESTRA

- 54 pacientes que acudieron al Hospital Regional Isidro Ayora con cuadro de intoxicación por organofosforados y que fueron hospitalizados en la Unidad de Cuidados intensivos, durante el periodo Diciembre 2011 – Febrero 2012.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Todos aquellos pacientes que a través de sus familiares aceptaron formar parte del estudio.
- Ser pacientes del Hospital Regional Isidro Ayora.
- Pacientes que por medio del médico, obtuvieron un diagnostico presuntivo de intoxicación por organofosforados.
- Pacientes que no hayan recibido dosificación de atropina para la obtención de la primera toma de muestra.
- Pacientes que necesiten atropina después del diagnostico médico.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Aquellos pacientes que a través de sus familiares expresaron la decisión de no formar parte del estudio.
- Todos los pacientes que no padecieron con cuadro de intoxicación por organofosforado.
- Pacientes que han recibido atropina antes de la valoración de colinesterasa.

Técnicas e instrumentos de recolección de datos.

- Encuesta **(Anexo 3)**

Procedimiento.

Como primer paso para iniciar el desarrollo de la presente investigación se solicitó la autorización respectiva al Director del Hospital Regional Isidro Ayora para realizar el trabajo investigativo en el Laboratorio Clínico de la institución. **(Anexo 1)**

De la misma forma se procedió a pedir consentimiento por escrito a los familiares o responsables de los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos. **(Anexo 2)**

- Una vez obtenido el consentimiento respectivo se dio inicio a la aplicación de la encuesta dirigida a cada representante de los pacientes intoxicados, Con el fin de obtener información coherente que guie al médico, tanto en la recuperación del paciente como para establecer los factores predisponentes de dicha intoxicación. **(Anexo 3)**

Fase pre – analítica

En esta fase tomamos en cuenta los siguientes aspectos.

- Elaboración de un registro inicial de datos del paciente **(Anexo 4)**
- Toma de muestras para la obtención de sangre venosa (suero) antes y después de administrar atropina. **(Anexo 5)**

A todos los pacientes que ingresaron por la sala de emergencia y luego fueron trasladados a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con cuadro de intoxicación, se obtuvo una muestra de sangre a través de la técnica de la venopunción, la cual fue obtenida en un tubo sin anticoagulante para la obtención posterior de suero sanguíneo.

Luego se procede a realizar el análisis de la prueba de colinesterasa, y el resultado obtenido se le entrega directo al médico tratante del paciente, esto con el fin de guiarse en la aplicación de dosis de atropina correspondientes; en cambio para verificar la evolución adecuada del paciente y efectividad del

tratamiento, el médico solicita la realización de una segunda prueba de colinesterasa a las 24 horas. En promedio a cada paciente se le realiza de 3 - 5 pruebas luego de la aplicación de atropina, de acuerdo de la asimilación de la dosis aplicada en cada persona.

Para ello hay que tomar en cuenta que todo paciente que ingrese con un cuadro de intoxicación por organofosforados necesita de una atención emergente ya que la falta de asistencia conduciría a la muerte en minutos.

Fase – analítica

Esta fase incluye:

- Tomando en consideración las muestras de sangre obtenidas antes y después de administrar atropina, se aplica el protocolo para la determinación de colinesterasa, utilizando el método colorimétrico en el equipo Roche/Hitachi Cobas. **(Anexo 6)**
    - Como control de calidad para verificar los resultados con concentraciones disminuidas se realizo la repetición de la prueba.

Fase Post – Analítica

Esta fase comprende:

- Registro de resultados **(Anexo 7).**
- Análisis y valoración de los resultados obtenidos.
    - Se realizaba la correlación clínica del paciente junto con el resultado de colinesterasa y comparado con los valores referenciales.
- Entrega de resultados **(Anexo 8).**
    - El resultado obtenido se le entrega directo al médico tratante del paciente, esto con el fin de guiarse en la aplicación de dosis de atropina.
- Plan de tabulación de datos.

Tabulación de resultados y Análisis de datos

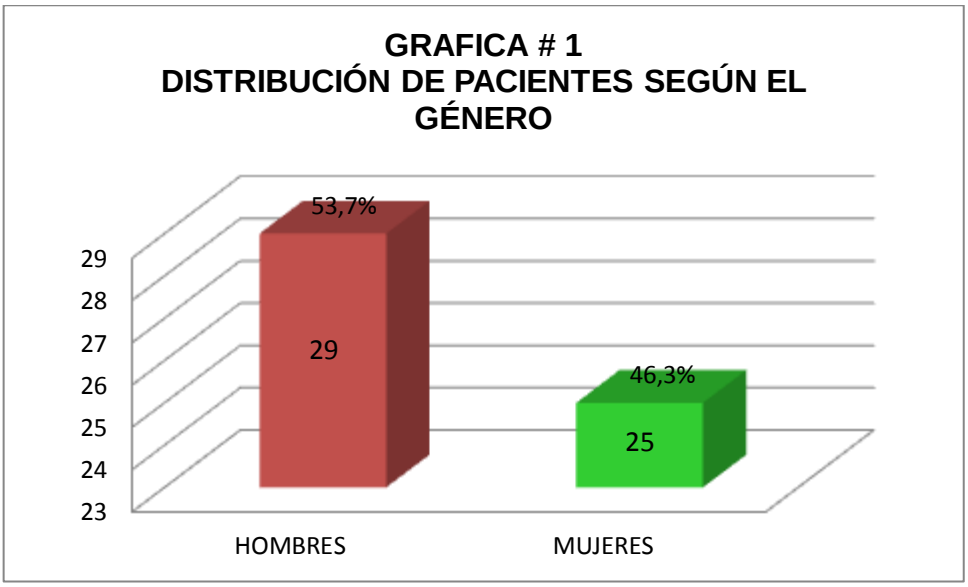
Se realizó mediante la utilización de una hoja de cálculo (MICROSOFT EXCEL), en la cual se ingresó los datos obtenidos en el estudio de campo de las muestras obtenidas, y finalmente se realizó el análisis descriptivo de los datos en gráficos y tablas de frecuencia simple.

RESULTADOS

TABLA # 1

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN EL GÉNERO		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
HOMBRES	29	53,7%
MUJERES	25	46,3%
TOTAL	54	100%

Autor: Stewart Rene Medina Cuenca
Fuente: Hoja de Registros de la "Determinación de colinesterasa realizada en pacientes intoxicados por organofosforados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja.



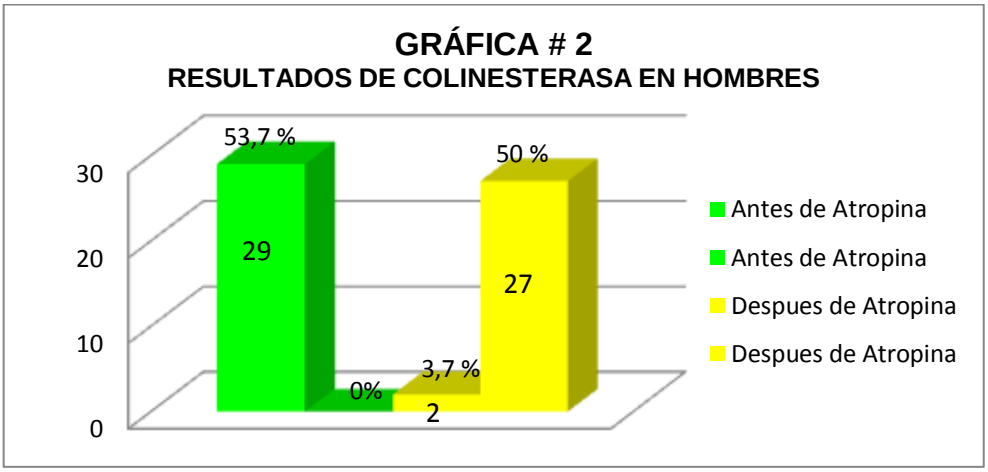
Autor: Stewart Rene Medina Cuenca
Fuente: Hoja de Registros de la " Determinación de colinesterasa realizada en pacientes intoxicados por organofosforados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja.

Interpretación: De los pacientes ingresados al unidad de cuidados intensivos del H.R.I.A. con intoxicación por organofosforados, se registró el 53,7% hombres y el 46,3% mujeres.

TABLA # 2

RESULTADOS DE COLINESTERASA EN HOMBRES							
ANTES DE ADMINISTRAR ATROPINA				DESPUES DE ADMINISTRAR ATROPINA			
Valores Disminuidos (5320 U/L)		Valores Normales (5.320 - 12.920 U/L)		Valores Disminuidos (5320 U/L)		Valores Normales (5.320 - 12.920 U/L)	
Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
29	53,7 %	0	0%	2	3,7 %	27	50%
TOTAL	29		53,7 %	TOTAL	29		53,7 %

Autor: Stewart Rene Medina Cuenca
Fuente: Hoja de Registros de la " Determinación de colinesterasa realizada en pacientes intoxicados por organofosforados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja.



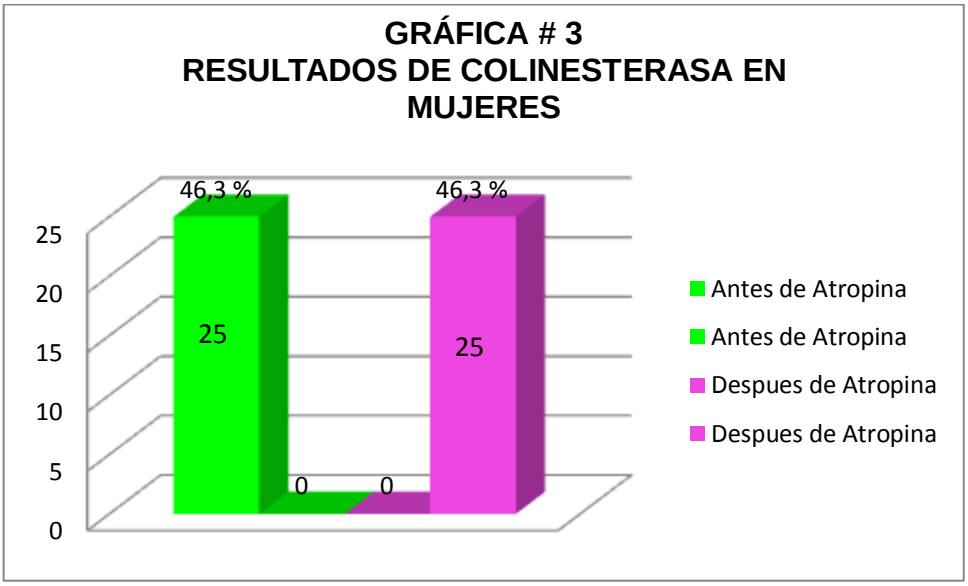
Autor: Stewart Rene Medina Cuenca
Fuente: Hoja de Registros de la " Determinación de colinesterasa realizada en pacientes intoxicados por organofosforados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja.

Interpretación: En la siguiente gráfica podemos determinar que antes de administrar Atropina el 53, 7% que corresponde a 29 hombres presentaron valores bajos de colinesterasa (<5.320U/L); mientras que después de aplicar atropina el 3,7% que representa a 2 pacientes mantuvieron los valores bajos, lo cual fallecieron, posiblemente a que los mismos tenían antecedentes de intoxicaciones y debido a la tardanza de asistir a una casa de salud de forma inmediata; no así el 50% que representan 27 pacientes lograron alcanzar los valores normales de colinesterasa (5.320-12.920 U/L).

TABLA # 3

RESULTADOS DE COLINESTERASA EN MUJERES							
ANTES DE ADMINISTRAR ATROPINA				DESPUES DE ADMINISTRAR ATROPINA			
Valores Disminuidos (5320 U/L)		Valores Normales (5.320 - 12.920 U/L)		Valores Disminuidos (5320 U/L)		Valores Normales (5.320 - 12.920 U/L)	
Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
25	46,3 %	0	0%	0	0%	25	46,3%
TOTAL	25		46,3 %	TOTAL	25		46,3 %

Autor: Stewart Rene Medina Cuenca
Fuente: Hoja de Registros de la " Determinación de colinesterasa realizada en pacientes intoxicados por organofosforados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja.



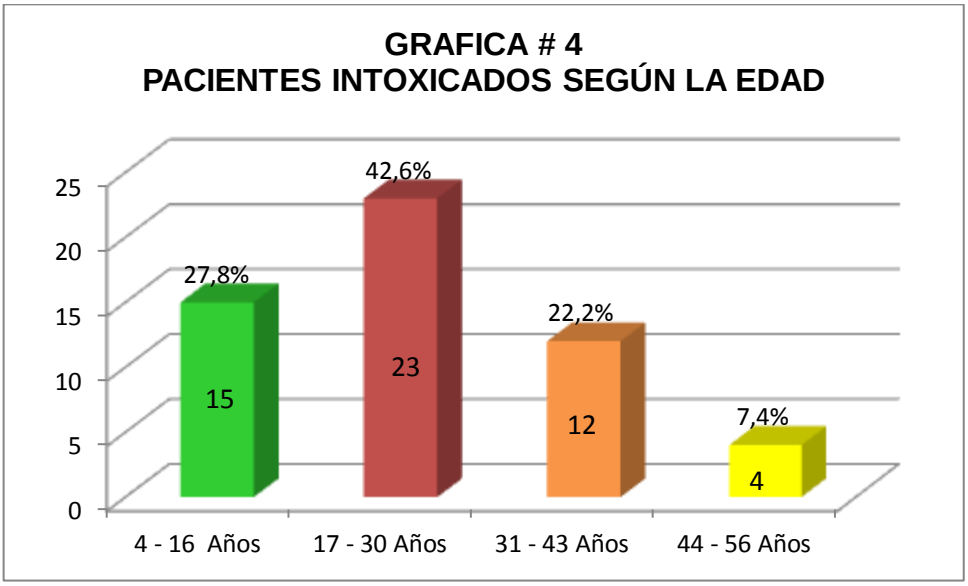
Autor: Stewart Rene Medina Cuenca
Fuente: Hoja de Registros de la " Determinación de colinesterasa realizada en pacientes intoxicados por organofosforados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja.

Interpretación: En la siguiente gráfica podemos determinar que antes de administrar Atropina el 46,3% que corresponde a 25 pacientes presentaron valores disminuidos de colinesterasa (5.320U/L). Sin embargo, después de aplicar atropina todos los 25 pacientes lograron alcanzar los valores referenciales de colinesterasa (5.320-12.920 U/L).

TABLA # 4

PACIENTES INTOXICADOS SEGÚN LA EDAD		
EDADES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
4 - 16 Años	15	27,8%
17 - 30 Años	23	42,6%
31 - 43 Años	12	22,2%
44 - 56 Años	4	7,4%
TOTAL	54	100%

Autor: Stewart Rene Medina Cuenca
Fuente: Hoja de Registros de la " Determinación de colinesterasa realizada en pacientes intoxicados por organofosforados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja.



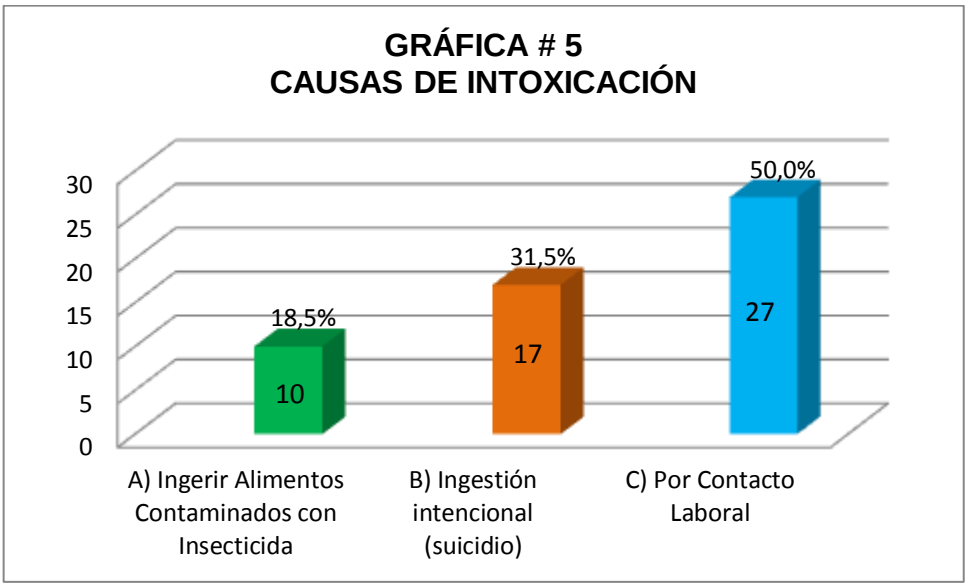
Autor: Stewart Rene Medina Cuenca
Fuente: Hoja de Registros de la " Determinación de colinesterasa realizada en pacientes intoxicados por organofosforados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja.

INTERPRETACIÓN: Mediante esta gráfica podemos concluir que de acuerdo a la edad, las personas que presentan mayor incidencia de intoxicación por organofosforados son aquellos pacientes con edades comprendidas entre 17 – 30 años que representa al 42,6%, seguidamente de 4 – 16 años con un 27,8% y finalmente con un 22,2% aquellas edades de 31 – 43 años.

TABLA # 5

CAUSAS DE INTOXICACIÓN		
TIPO DE INTOXICACIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE
A) Ingerir Alimentos Contaminados con Insecticida	10	18,5%
B) Ingestión intencional (suicidio)	17	31,5 %
C) Por Contacto Laboral (Agricultores-Fumigadores)	27	50,0%
TOTAL	54	100%

Autor: Stewart Rene Medina Cuenca
Fuente: Hoja de Registros de la " Determinación de colinesterasa realizada en pacientes intoxicados por organofosforados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja.



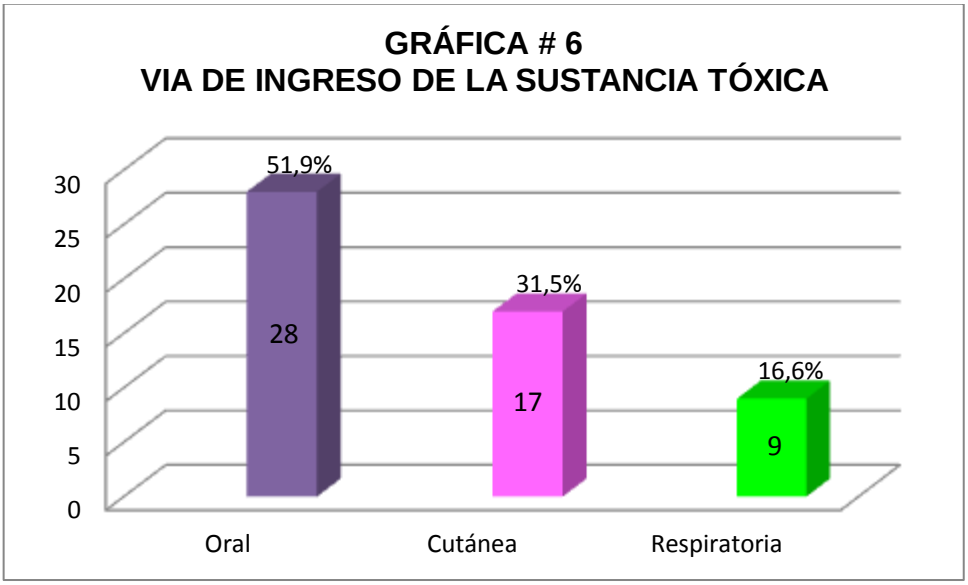
Autor: Stewart Rene Medina Cuenca
Fuente: Hoja de Registros de la " Determinación de colinesterasa realizada en pacientes intoxicados por organofosforados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja.

INTERPRETACIÓN: En la siguiente gráfica podemos establecer que las clases de intoxicación más frecuentes se dan en un 50% en personas por contacto laboral como son agricultores y fumigadores que representa a 27 pacientes, seguido del 31,5% por ingestión intencional que equivale a 17 pacientes y 10 pacientes intoxicados por ingerir alimentos contaminados con insecticida que constituyen a un 18,5%.

TABLA # 6

VIA DE INGRESO DE LA SUSTANCIA TÓXICA		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Oral	28	51,9 %
Cutánea	17	31,5 %
Respiratoria	9	16,6 %
TOTAL	54	100%

Autor: Stewart Rene Medina Cuenca
Fuente: Hoja de Registros de la " Determinación de colinesterasa realizada en pacientes intoxicados por organofosforados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja.



Autor: Stewart Rene Medina Cuenca
Fuente: Hoja de Registros de la " Determinación de colinesterasa realizada en pacientes intoxicados por organofosforados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja.

INTERPRETACIÓN: En la siguiente gráfica podemos determinar que las vías de intoxicación más frecuentes son la vía Oral en un 51,9%, seguido del 31,5% por vía cutánea y un 16,6% por vía respiratoria.

DISCUSIÓN

La presente investigación titulada: Determinación de colinesterasa en pacientes intoxicados por organofosforados que se encuentran hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja, fue un estudio de tipo descriptivo y transversal, realizado en el laboratorio del Hospital Regional Isidro Ayora, cuya investigación tuvo como propósito; Determinar la colinesterasa antes y después de la administración de atropina en pacientes intoxicados por organofosforados cuyos resultados obtenidos evidencian que el 100% de pacientes que acudieron con cuadro de intoxicación por organofosforados presentaron la colinesterasa disminuida, de los cuales luego de administrar atropina el 96,3% lograron alcanzar valores normales (5.320 – 12.920 U/L) y únicamente el 3,7% mantuvieron valores bajos (< 5.320 U/L) lo que provocó la muerte de los pacientes, esto posiblemente se debió a que los mismos ya tenían antecedentes de intoxicaciones, por lo que su organismo queda afectado y la reacción es más severa, al déficit control y por la tardanza de asistir a una casa de salud de forma inmediata. Así mismo identificar el grupo etario con mayor incidencia de intoxicaciones, obteniendo el mayor número de intoxicaciones en las edades de 17 a 30 años que representa el 42,6 %. Conocer las causas de intoxicación, determinando que el 50% de las intoxicaciones en los pacientes ingresados fueron por contacto laboral como son en agricultores y fumigadores, seguido del 31,5% por ingestión intencional y un 18,5% por ingerir alimentos contaminados y finamente conocer las vías de intoxicación más frecuentes, presentándose por vía oral en un 51,9%; 31,5% por vía cutánea y un 16,6% por vía respiratoria.

En el Caribe, según Araque en el 2009 realizó un estudio para determinar colinesterasa por intoxicación con organofosforados en una población expuesta a insecticidas, en los que el 41% se evidenció una alta proporción de intoxicaciones en actividades laborales agrícolas, seguido del 33% por intoxicación voluntaria y un 24% accidentalmente por ingerir alimentos contaminados con compuestos tóxicos; siendo en un 55% la vía de intoxicación oral que se da con mayor frecuencia. (4) Dicho estudio tiene bastante similitud con la presente investigación debido a que el 50% de pacientes se intoxican por contacto laboral, seguido del 31,5% por ingestión intencional y un 18,5% por mal asepsia de las manos al manipular estas sustancias o al ingerir

alimentos contaminados con insecticidas; presentándose las intoxicaciones frecuentemente por vía oral en un 51,9%. Esto se debe principalmente a que el personal que labora con estos compuestos no tienen conocimiento de las sustancias a las que se exponen y de los efectos nocivos que pueden causar en su salud y no utilizan las barreras de protección adecuadas para efectuar los trabajos.

Estudios de vigilancia epidemiológica efectuados en el estado de Sao Paulo, Brasil, indican que de aproximadamente entre cerca de 5000 trabajadores agrícolas examinados, 900 personas que equivale el 18% presentaban disminución de la colinesterasa plasmática, es decir un caso de intoxicación por cada 6 trabajadores examinados. (2) Dicha muestra es bastante amplia comparada con el presente trabajo ya que se realizo en 54 pacientes de los cuales el 50% corresponden a agricultores y fumigadores, intoxicados dentro del campo laboral, obteniendo niveles séricos bajos de colinesterasa. Los pacientes involucrados en el presente estudio presentaron un cuadro de intoxicación; respecto al estudio que hace referencia anteriormente las personas realizaban actividades expuestas a dichas sustancias.

En Ecuador, (Manabí) se realizó un estudio donde determinaron que el envenenamiento por plaguicidas ocurre en individuos de ambos sexos que tienen entre 15 y 25 años de edad y trabaja en condiciones adversas como lo son los agricultores, de los cuales el 71% se deben a intoxicaciones por organofosforados y que provocaron la muerte en el 4% de los casos. (3) El presente trabajo investigativo se asemeja al estudio anteriormente efectuado ya que los pacientes que ingresaron fueron de ambos sexos, considerando que el 53,7% fueron hombres y el 46,3% mujeres, entre las edades de 17- 30 años con el 42,6% seguido del 27,8% en edades de 4 – 16 años. Determinando que las posibles causas de intoxicación fueron por contacto laboral e ingestión intencional.

Los estudios realizados en distintos países y en Latinoamérica, tomando distintas poblaciones como muestra, concuerdan casi en su totalidad con los porcentajes obtenidos de colinesterasa en el presente estudio. Cabe indicar que existieron ciertas diferencias, lo cual se atribuye al número de muestras y al grupo de estudio; ya que en el presente estudio se trabajó con personas que llegaron con un cuadro de intoxicación por organofosforados y no en personas que se encuentran expuestas a dichas sustancias.

En Latinoamérica existen estudios encaminados a determinar analitos a nivel sanguíneo, muchos de estos determinan los niveles séricos de colinesterasa en diferentes poblaciones, el presente estudio se efectuó en personas con cuadro de intoxicación por compuestos organofosforados, siendo las principales factores la falta de conocimiento sobre la exposición a estos componentes, uso incorrecto de barreras de protección, deficiente aseo personal y de alimentos después de haber manipulado sustancias tóxicas, conllevando a una intoxicación aguda, crónica e inclusive la muerte.

CONCLUSIONES

Luego de realizado el trabajo investigativo, llegue a las siguientes conclusiones.

- En la determinación de colinesterasa en pacientes intoxicados por organofosforados, 54 pacientes que representa el 100% presentaron valores menores de lo normal (<5.320 U/L) antes de administrar atropina, mientras que después de administrar atropina el 96,3% lograron alcanzar valores normales (5.320 – 12.920 U/L) a excepción del 3,7% de pacientes que no consiguieron alcanzar los valores normales.

- El mayor número de intoxicaciones se presenta en los pacientes de las edades comprendidas entre los 17 – 30 años, que representa el 42,6 %; seguidamente de 4 – 16 años con un 27,8% y finalmente con un 22,2% aquellas edades de 31 – 43 años.

- Las clases de intoxicaciones más vulnerables se dan en un 50% en personas por contacto laboral, seguido del 31,5% por ingestión intencional, y un 18,5% por ingerir alimentos contaminados con insecticidas.

- Las vías de intoxicación más frecuentes se dan por vía Oral en un 51,9%, seguido del 31,5% por vía cutánea, y un 16,6% por vía respiratoria.

RECOMENDACIONES

- Ejecutar charlas sobre las medidas de bioseguridad que deben aplicar las personas que utilizan y están en contacto con insecticidas dentro del campo laboral, con la finalidad de disminuir las tasas de intoxicación y sus posteriores perjuicios en su salud.

- Toda persona que presente una intoxicación por sustancias toxicas ya sea por contacto laboral o intencional, en lo posible evitar otra segunda intoxicación ya que podría conllevar a consecuencias severas que comprometería su vida.

- Concientizar a los empleados y empleadores que utilizan y están en contacto a compuestos organofosforados, a que se realicen exámenes de rutina generales de su salud a fin de prevenir enfermedades.

- Continuar con investigaciones afines al presente estudio de manera multidisciplinaria y en diferentes grupos de riesgo, con el fin de concientizar y disminuir las tasa de morbi – mortalidad causada por intoxicaciones con compuestos organofosforados.

BIBLIOGRAFÍA

CITAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jaime C. “Valoración Colinesterasa” (http://www.umng.edu.co/www/resources/articulo%208%20vol%2018-1.pdf) 19 de octubre del 2011.
2. Satiago S. Prevencion Primaria, diagnostico y Tratamiento Oportuno de la Intoxicacion Aguda por Agroquimicos”(http://www.cvsp.cucs.udg.mx/guias/todas/ssa_100_08_intoxicacion_aguda_por_agroquimicos/ssa_100_08_eyr.pdf) 3 de Octubre del 2011.
3. Fernandez D. “Intoxicación por organofosforados” (http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/588/art9.pdf.). 3 de Octubre del 2011.
4. Saracco S. “Recomendaciones para la Atención de las Intoxicaciones por Agentes Anticolenesterasicos”(http://www.bayercropscience.com.mx/bayer/cropscience/bcsmexico.nsf/files/brochures/$file/manejo_intoxicaciones.pdf) 3 de Octubre del 2011.

BIBLIOGRAFIA

1. Pagana k; Guía de Pruebas Diagnósticas y de laboratorio; 8va Ed. Editorial Elsevier Mosby. España. 2009 Págs. 288, 289, 290.
2. Roso R; Toxicología Practicas y Procedimientos Vol. 2; 1era Ed. Editorial Ediciones Medicas Latinoamericanas S.A. Bogotá-Colombia. 2004 Págs. 84 – 93.
3. Jiménez M; Medicina de Urgencias; 2da Ed; Editorial Elsevier S.A; España. 2006 Págs. 420- 421.
4. Torres L; Tratado de Cuidados Críticos y Emergencias; 2da Ed; Editorial Aran Ediciones S.l. España; 2008 Págs. 1514-1520.
5. Guía de Práctica Clínica. “Prevención Primaria, Diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de la intoxicación aguda por agroquímicos en el primer nivel de atención”. Editor General Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. México. Secretaría de salud, 2008 Págs. 8- 47.
6. Farreras R; Medicina interna; 15ava Ed; Editorial Elsevier España S.A; 2006. Págs. 2593 – 2614.
7. Kasper, Longo, Braunwald; Principios de Medicina Interna; 16ava Ed. Editorial Mc Graw-Hill. Interamericana. 2006; Págs. 1431-1434; 2842-2852.

8. Balcells A; La Clínica y el Laboratorio; 20ava Ed; Editorial Elsevier. Barcelona–España. 2010.

9. Guyton A, Hall John; Tratado de Fisiología Médica; 10ma Edición. Editorial Panamericana. México 2001.

10. Henry J. Diagnóstico y tratamiento Clínico; 20ava Ed; Editorial Masson-Salvat. Madrid – España. 2002.

11. Kathleen M. Treseler; Laboratorio Clínico y Pruebas de Diagnóstico; 19ava Ed; Editorial Manual Moderno. México 2001.

12. Tood S. y Davisoh; El Laboratorio en el Diagnóstico Clínico Tomo I y II; Editorial Marban. 2005.

13. Gerard L. Madell; Enfermedades Infecciosas; 8ava Ed; Editorial Panamericana. Madrid-España. 2006.

14. Robert R. Lauwerys; Toxicoligía industrial e intoxicaciones profesionales; 4ta Ed; Editorial Masson S.A. Barcelona – España. 2003; Págs. 20 – 25.

15. Marin J;"OrganoFosforados" (http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/sup1/suple9a.html) 19 de Octubre del 2011.

16. Satiago S. Prevencion Primaria, diagnostico y Tratamiento Oportuno de la Intoxicacion Aguda por Agroquimicos"(http://www.cvsp.cucs.udg.mx/guias/todas/ssa_100_08_intoxicacion_aguda_por_agroquimicos/ssa_100_08_eyr.pdf) 3 de Octubre del 2011.

17. Garcia J. "Intoxicacion por Organofosforados" (http://www.hazmatargentina.com/descargas/toxicologia/atencion organofosforados.pdf) 21 de Octubre del 2011.

18. Jaime C. "Valoración Colinesterasa" (http://www.umng.edu.co/www/resources/articulo%208%20vol%2018-1.pdf) 19 de octubre del 2011.

19. Saracco S. "Recomendaciones para la Atención de las Intoxicaciones por Agentes Anticolenesterasicos"(http://www.bayercropscience.com.mx/bayer/cropscience/bcsmexico.nsf/files/brochures/$file/manejo_intoxicaciones.pdf) 3 de Octubre del 2011.

20. Fernandez D. "Intoxicación por organofosforados" (http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/588/art9.pdf.). 3 de Octubre del 2011.

21. Cabrera. A; Intocicacion por Organofosforados". (http://www.reeme.arizona.edu/materials/Intoxicaci%C3%B3n%20por%20Organofosforados.pdf) 3 de Octubre del 2011.

ANEXOS

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Petición del consentimiento al director del Hospital Regional Isidro Ayora.

Anexo 2. Consentimiento informado para toma de muestras.

Anexo 3. Encuesta.

Anexo 4. Registro inicial de datos.

Anexo 5. Protocolo para la obtención de sangre venosa.

Anexo 6. Protocolo para determinación de colinesterasa.

Anexo 7. Registro de resultados.

Anexo 8. Formatos para entrega de resultados.

FOTOGRAFIAS DE LOS PROCEDIMIENTOS REALIZADOS

Anexo 9: Aplicación del consentimiento informado y encuesta.

Anexo 10: Toma de muestras antes y después de administrar atropina.

Anexo 11: Procedimientos para la determinación de colinesterasa en el equipo.

Anexo 12: Certificado del trabajo de campo realizado en el Laboratorio Clínico del H.R.I.A.

ANEXO 1

Petición de consentimiento al director del Hospital Regional Isidro Ayora para el procesamiento de muestras para colinesterasa.

Loja:…….

Señor. Dr.

DIRECTOR……

Ciudad.

De mi consideración:

Stewart Rene Medina Cuenca, estudiante de la carrera de Laboratorio Clínico me dirijo a usted de la manera más comedida para solicitarle se digne concederme la autorización necesaria para ingresar al laboratorio de la institución que usted dirige, cuya finalidad es realizar la recolección y el procesamiento de las muestras de sangre venosa, con el propósito de efectuar mi trabajo de tesis denominado: **"Determinación de colinesterasa en pacientes intoxicados por organofosforados que se encuentran hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Isidro Ayora de la Ciudad de Loja." ,** con miras a la obtención de mi título profesional.

Esperando ser atendido en mi petición, le anticipo mi agradecimiento.

Atentamente.

Stewart Rene Medina Cuenca.

ANEXO 2

Consentimiento informado para toma de muestra a través de punción venosa

Loja,……

Sr. Familiar o
representante…….

Yo Stewart Rene Medina Cuenca estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico, me dirijo a usted solicitándole se digne concederme la autorización correspondiente para que su representado forme parte de mi estudio, al cual se le realizara la prueba de la colinesterasa, la misma que es de gran utilidad en el mejoramiento del estado de salud del paciente.

Por la atención prestada a la presente y al contribuir con el presente estudio sírvase firmar la presente autorización y desde ya le anhelo mis sentimientos de gratitud y estima.

Parentesco si firma una persona responsable: ----------

---------- ----------

Firma del paciente o persona responsable **Testigo**

C.I. **C.I**

ANEXO 3

ENCUESTA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
AREA DE LA SALUD HUMANA
CARRERA DE LABORATORIO CLINICO

Nombre:

Edad:

Sexo:

1. **¿Sabe Ud. lo que es una intoxicación por compuestos organofosforados?**

SI ☐ **NO** ☐

2. **¿Antes ya ha sufrido una intoxicación?**

Sí ☐ **No** ☐

3. **¿Profesión u Ocupación es?:**
   a. La agricultura ☐
   b. Horticultura ☐
   c. Fumigación ☐
   d. Otro ☐

Explique:……
……..

4. **¿Usted tiene contacto con plaguicidas?**

SI ☐ **NO** ☐

Con que frecuencia:

…….....

5. **La intoxicación se produjo vía:**

Oral ☐ Cutánea ☐ Mucosas ☐ Respiratoria ☐ Parenteral ☐

6. **¿En caso de intoxicación sabe cómo proceder?**

SI ☐ **NO** ☐

7. **¿Cuál fue la causa por la que se produjo la intoxicación?**

a) Ingerir algún alimento contaminado con insecticida ☐
b) Ingestión intencional (suicidio) ☐
c) Por contacto laboral ☐
d) Otro ☐

Explique:**……**

……

8. **¿Ud. presenta alguna enfermedad hepática?**

SI ☐ **NO** ☐

ANEXO 4

REGISTRÓ INICIAL DE DATOS DEL PACIENTE

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

AREA DE LA SALUD HUMANA

CARRERA DE LABORATORIO CLINICO

REGISTRO DE COLINESTERASA

CODIGO	Nombre y apellido	Edad	Hora y fecha de recolección antes del tratamiento	Hora y fecha de recolección después del tratamiento	Observaciones

ANEXO 5

PROTOCOLO PARA LA OBTENCION DE SANGRE VENOSA

MATERIAL NECESARIO:

- Jeringa estéril desechable
- Aguja hipodérmica
- Torundas
- Alcohol 70%
- Tubo de ensayo tapa roja.
- Torniquete
- Gradilla

PROCEDIMIENTO.

1. Coloque el torniquete unos 5 cm centímetros por encima del pliegue anterior del codo. Pida al paciente que apriete el puño lo que hará ingurgitar las venas.
2. Se escoge una vena apropiada para la punción. Con el dedo índice de la mano izquierda, se palpa el brazo hasta encontrar la mejor vena (cefálica o la basílica). Se limpia la zona de punción con alcohol al 70% no se debe volver a tocar dicha zona. La aguja debe apuntar en la misma dirección de la vena (con el bisel hacia arriba).
3. La sangre comenzara a penetrar en la jeringa. Tan pronto la aguja entre en la vena y obtenga la cantidad necesaria se afloja el torniquete y se retira la aguja.
4. Se coloca una tortura de algodón sobre el sitio de la punción y se comprime con los dedos de la otra mano.
5. Se retira la aguja de la jeringa y se pasa la sangre al tubo correspondiente previamente etiquetado o identificado;
6. La sangre se vacía lentamente por las paredes del tubo con el objeto de evitar hemolisis.

ANEXO 6

PROTOCOLO PARA LA DETERMINACIÓN DE COLINESTERASA

Principio del test

Test colorimétrico

butiriltiocolina + H2O $\xrightarrow{\text{CHE}}$ tiocolina + butirato

tiocolina + hexacianoferrato de potasio (III) $\longrightarrow$ ditiobis(colina) + hexacianoferrato de potasio (II)

La colinesterasa cataliza la hidrólisis de butiriltiocolina a tiocolina y butirato. La ticocolina reduce instantáneamente el hexacianoferratoamarillo(III) al hexacianoferrato (II) prácticamente incoloro. Esta pérdida cromática puede medirse por fotometría.

Reactivos – Soluciones de trabajo

- **R1** tampón pirofosfato: 92 mmol/L, pH 7,7; potasio hexacianoferrato (III)**:** 2,4 mmol/L.
- **R3** tampon GOOD: 10mmol/L, pH 4,0 ; butiritiocolina: estabilizadores.

Conservación y estabilidad del reactivo.

- Sin abrir, a 2-8 ° C: ver la fecha de caducidad indicada en la etiqueta de **cobas c pack**.
- En uso y refrigerado en el analizador : 4 semanas

Muestra.

Suero o plasma con heparina o EDTA.

Estabilidad de la muestra:

- 6 horas a 15-25 ° C
- 7 días a 2-8 ° C
- 1 año a -20 ° C

ESQUEMA DE PIPETEO

	Blanco	Stándar	Muestra
R1	120uL	120uL	120uL
R 3	24uL	24uL	24uL
Stándar	**-**	2 uL	-
Muestra	**-**	-	2 uL
Efectuar la lectura a una longitud de onda de 700nm			

Frecuencia de calibraciones calibración a 2 puntos

- Tras cambiar de lote de reactivos
- y según lo requiera el control de calidad

Interferencias.

Criterio: Recuperación dentro de $\pm$ 10 % del valor inicial con una actividad de colinesterasa de 5.000 U/L.

Ictericia: Sin interferencias significativas hasta un índice I de 60 (concentración de bilirrubina conjugada y no conjugada: aprox. 1.026 μ mol/L ó 60 mg/dL).

Hemólisis: Sin interferencias significativas hasta un índice H de 700(concentración de hemoglobina: aprox. 435 μ mol/L ó 700 mg/dL).

Lipemia: Sin interferencias significativas hasta un índice L de 1.000.La correlación entre el índice L (correspondiente a la turbidez) y la concentración de triglicéridos no es concluyente.

Límite inferior de detección

100 U/L (1,67 μ kat/L)

El límite inferior de detección equivale a la menor concentración medible de analito que puede distinguirse de cero. Se calcula como el valor situado a tres desviaciones estándar por encima del estándar más bajo(estándar 1 + 3 DE, precisión intraensayo, n = 21).

Valores Referenciales

- Para niños, hombres y mujeres (de 40 y más años): 5.320 - 12.920 U/L

ANEXO 7

REGISTRÓ DE RESULTADOS DE COLINESTERASA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

AREA DE LA SALUD HUMANA

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

Código	Nombre y Apellido	Edad	Resultado de la prueba antes del tratamiento	Resultado de la prueba después del tratamiento	Observaciones

ANEXO 8

HOJA DE REPORTE DE RESULTADOS

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

AREA DE LA SALUD HUMANA

HOSPITAL REGIONAL ISIDRO AYORA

PRUEBA: COLINESTERASA

NOMBRE DEL PACIENTE:

MEDICO SOLICITANTE:

FECHA:

ORDEN N°:

Valores Obtenidos	Abreviatura/Unidades	Valores Referenciales
	U / L	

Firma:

……..

ANEXO 9

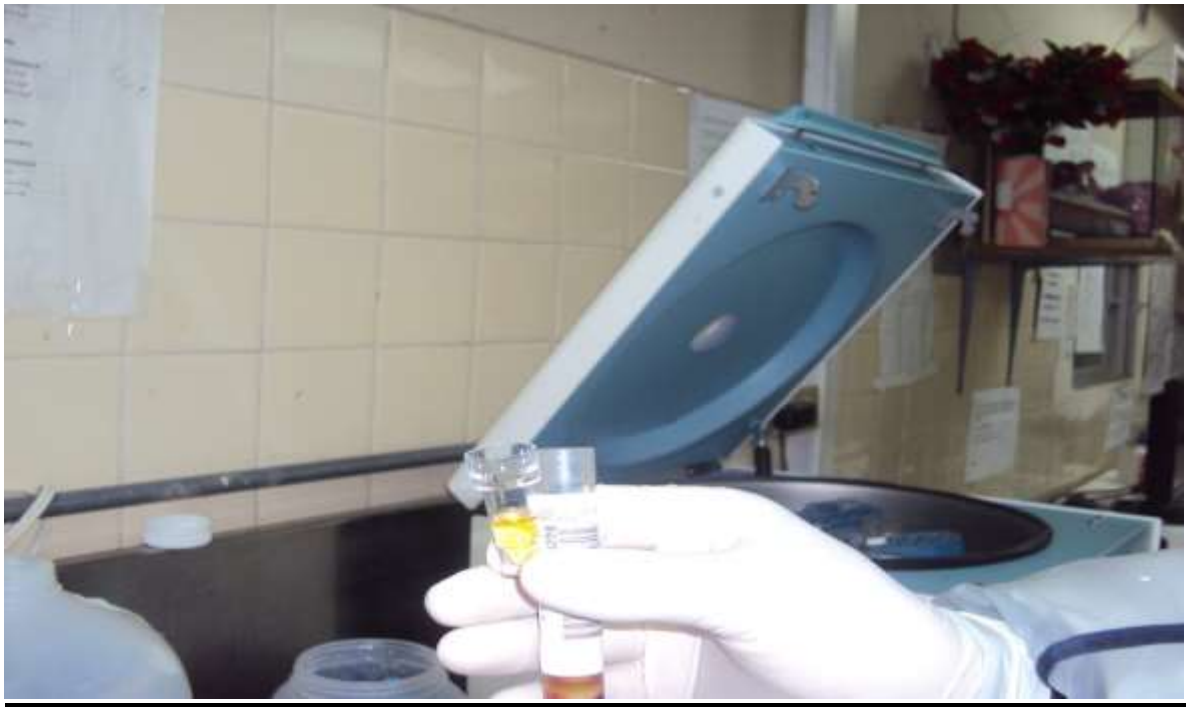
APLICACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO Y ENCUESTA

ANEXO 10

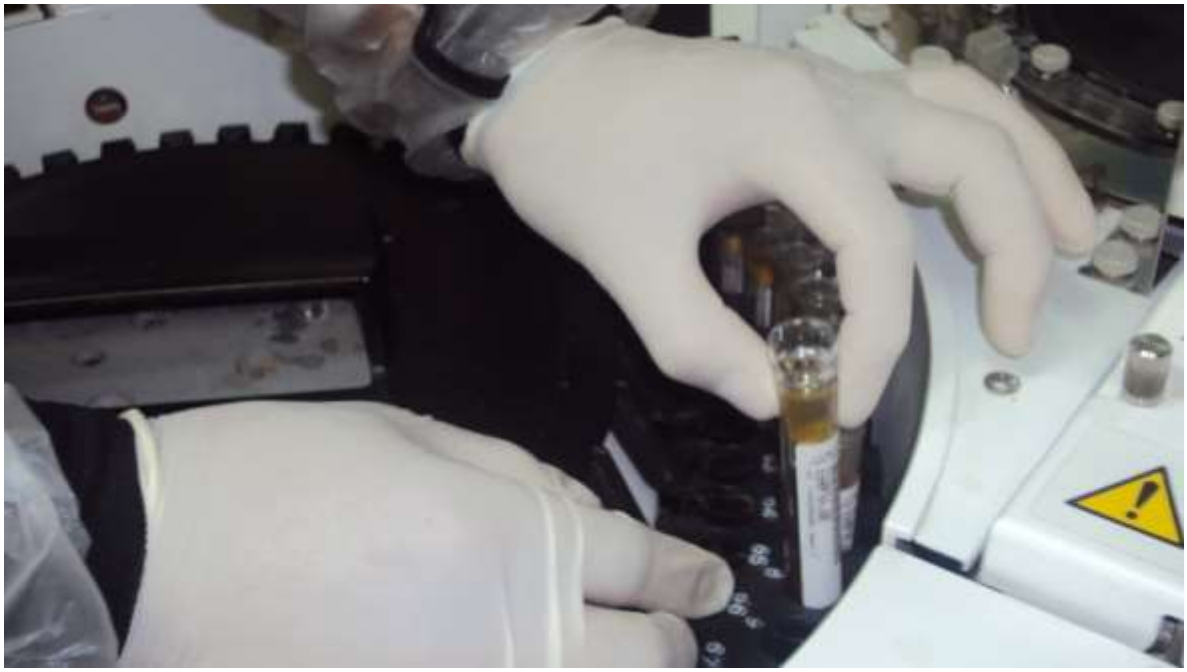
TOMA DE MUESTRAS ANTES Y DESPUES DE ADMINISTRAR ATROPINA

ANEXO 11

PROCEDIMIENTOS PARA DETERMINACIÓN DE COLINESTERASA EN EL EQUIPO



ACCESS
SAMPLE DISK



ANEXO 12