

Universidad de Costa Rica
Facultad de Microbiología

Trabajo de Graduación

“Inhibidores de colinesterasas en intoxicados provenientes de diferentes zonas de la provincia de Cartago y de la zona de Los Santos de la provincia de San José”

Elaborado por

Dr. Luis Gerardo Méndez González

I Ciclo / 2002

Introducción	1
Objetivos	2
Marco teórico	3
Fórmula general, organofosforados	4
Fórmula general, carbamatos	5
Historia	5
Clasificación	6
Toxicocinética y toxicodinámica	6
Mecanismo de acción	7
Signos y síntomas	11
Diagnóstico de laboratorio.....	15
Diagnóstico diferencial	16
Tratamiento	16
Metodología	19
Resultados	20
Discusión	28
Conclusiones	33
Anexos	36
Bibliografía	57

Introducción

Los plaguicidas o insecticidas han sido utilizados ampliamente para el combate de animales, microorganismos o vegetales que representan algún tipo de amenaza para el hombre o para sus actividades. Por tal hecho se han creado una serie de productos químicos, entre los que encuentran los organofosforados y los carbamatos, los cuales sirven para controlar, combatir, o destruir dichos organismos. Así podemos definir a los compuestos organofosforados como aquellas sustancias orgánicas derivados de la estructura química de fósforo (1) y a los carbamatos a las que se derivan del ácido carbámico (2).

Gracias a estos compuestos, los agricultores han mejorado su producción y con ello han podido mejorar en la mayoría de los casos, su situación económica. No siempre los plaguicidas tienen un efecto beneficioso ya que muchas personas han sufrido intoxicaciones, tanto accidentales como por intento de suicidio.

Teniendo presente que Costa Rica tiene a lo largo de su territorio terrenos donde la práctica agrícola es la fuente de ingreso, y que Cartago no escapa a esa situación. Mi trabajo se orienta a investigar la cantidad de personas que llegan al Hospital Max Peralta con diagnóstico de intoxicación por compuestos inhibidores de las colinesterasas.

Siendo por naturaleza una zona meramente productora, los trabajadores están expuestos a estos compuestos día tras día, por lo que es de mi interés conocer si las intoxicaciones son frecuentes o no y diferenciar cuándo son por accidente laboral o por otras situaciones.

Objetivo general:

Determinar la incidencia y prevalencia de las intoxicaciones por compuestos inhibidores de colinesterasas (organofosforados y carbamatos), en la población de diferentes zonas de la provincia de Cartago y de la zona de Los Santos de la provincia de San José.

Objetivos específicos:

Establecer las principales causas de intoxicación sea por accidente o autoeliminación.

Determinar la morbilidad y mortalidad en la población en estudio durante los últimos dos años.

Realizar un análisis estadístico de los resultados obtenidos.

Marco teórico

Los compuestos inhibidores de las colinesterasas han sido utilizados ampliamente por la humanidad, desde utilidades beneficiosas como en el tratamiento de enfermedades hasta actividades destructivas como lo son armas de guerra. En medicina estos compuestos se han utilizado clásicamente para el tratamiento de la Miastenia Gravis, el íleo paralítico post-operatorio y la atonía vesical post-operatoria. Más recientemente los organofosforados se usan para tratar algunos tumores, el glaucoma, la enfermedad de Alzheimer y la retinitis por Citomegalovirus (1). Sin embargo, la mayor aplicación de estos plaguicidas es en el campo de la agricultura y medicina veterinaria para el tratamiento de los parásitos; de allí que sea un problema en las intoxicaciones alimentarias. Una proporción de los incidentes de intoxicación aguda por insecticidas ha sido consecuencia del consumo de alimentos fuertemente contaminados durante su almacenamiento o envío (3).

Bajo la denominación de organofosforados se incluyen a más de tres mil quinientos compuestos químicos dentro de los que se incluyen nematicidas, insecticidas, herbicidas y funguicidas. De estos sólo unos cincuenta son habitualmente utilizados.

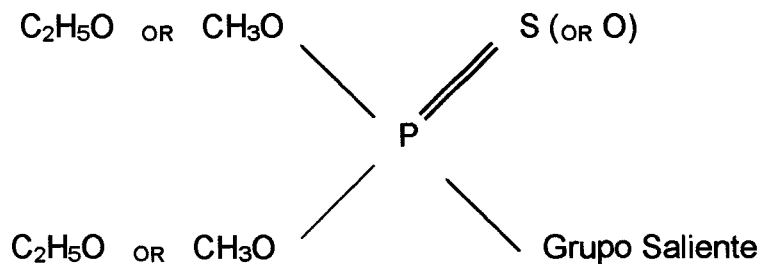
En la actualidad estos pesticidas son los más ampliamente utilizados en la agricultura mundial, habiendo reemplazado casi por completo a los compuesto organoclorados, debido a su escasa persistencia en el medio ambiente, su mayor actividad y consecuentemente su menor posibilidad de resistencias (4).

Los carbamatos también son utilizados en la agricultura como funguicidas, nematicidas, herbicidas e insecticidas, ya que tienen baja solubilidad en agua y baja presión de vapor. Existen más de cincuenta compuestos conocidos. La primera etapa de su degradación metabólica en suelos es la hidrólisis (5) y son poco tóxicos para el hombre pero menos eficaces en su acción pesticida que los organofosforados.

Organofosforados

Fórmula General

Son principalmente ésteres derivados de los ácidos fosfóricos, fosfónico, fosforotioico o fosfonotioico, que a veces tienen grupos amida o tiol (5). Su fórmula general es descrita por Schrader en 1937.



donde el grupo saliente es un alcohol apropiado, que generalmente son derivados alcoxi, fenoxi, tioalquil y sistemas aromáticos.

Cuando el azufre (S) es sustituido por un oxígeno (O₂) se da una conversión de tioles a oxones, siendo éstos mucho más tóxicos. Esta conversión se da en el medio ambiente por acción de la luz solar y en el organismo por las enzimas microsómicas¹ del hepatocito (6).

Ambas formas son rápidamente excretadas gracias a su inactivación, produciendo fosfatos alquílicos y fenoles, por la hidrólisis en la unión éster.

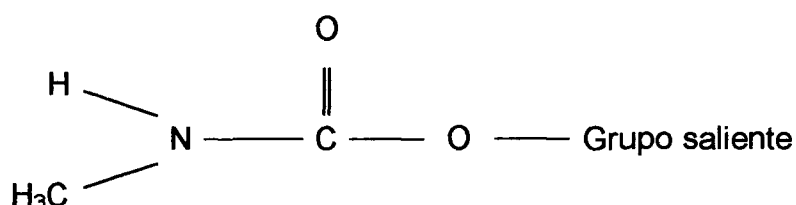
Al igual que los organofosforados, los carbamatos son inhibidores de la colinesterasa pero se diferencian químicamente entre ellos. La diferencia química es de interés, ya que los antídotos útiles en el tratamiento de envenenamiento por sustancias organofosforados pueden no servir, o bien pueden estar contraindicados para el tratamiento del envenenamiento por insecticidas del tipo de los carbamatos.

¹ Proteína producidas en el retículo endoplásmico, componente normal del citoplasma.

Carbamatos

Fórmula general

Los carbamatos son ésteres de ácidos carbámicos, relacionados con grupos alcoholes cuaternarios o amonios ternarios (3).



donde el grupo saliente es un alcohol (generalmente es un grupo arilo, heterocíclico o una oxima), lo cual determina el grado de acoplamiento al centro activo de las colinesterasas y por lo tanto, su capacidad inhibidora (7).

Historia

La historia de los compuestos inhibidores de las colinesterasas se remonta a 1820 cuando Lassaigne estudió por primera vez las reacciones entre el ácido fosfórico y el alcohol. El tetra-etil-pirofosfato (TEPP) es sintetizado en 1850 por Moschnin, el cual es el primer agente anticolinesterásico. En 1900 Michaelis sintetiza los compuestos nitrofosforados, al mismo tiempo Arbusnov en Rusia describió los compuestos organofosforados trivalentes. En 1930 Lanse y Kruseger sintetizan los ésteres fluorofosfóricos (8) y describen por primera vez los efectos nocivos de los compuestos organofosforados sobre los seres vivos (1). Es importante recalcar que los compuestos organofosforados fueron prohibidos en 1925 como armamento químico por la Convención de Génova de la Liga de las Naciones. En 1944 Schrader, después de una amplia investigación de los compuestos organofosforados, sintetizó al paratión el cual es muy ampliamente utilizado en la agricultura. El malatión es descubierto en 1950 el cual tiene la ventaja de que tiene menor toxicidad para los mamíferos.

Clasificación

Existen muchas clasificaciones, pero una de las más empleadas es de acuerdo a su grado de toxicidad en: extremadamente peligrosos, altamente tóxicos, moderadamente peligrosos y ligeramente peligrosos (Anexo 1).

Otra clasificación agrupa a los carbamatos en tres grupos, a saber: Acaricidas dinitroderivados (contra arañas y ácaros), Nematicidas y antisépticos húmicos (contra gusanos) y Molusquicidas (contra caracoles y babosas). Los organofosforados pueden clasificarse en cuatro categorías de acuerdo con el carácter del grupo X (Anexo 2).

Toxicocinética y toxicodinámica

Los compuestos organofosforados se absorben vía respiratoria, cutánea, digestiva o conjuntival. La absorción a través de la piel constituye la forma más común de penetración, así como la forma más frecuente de intoxicaciones laborales por las propiedades liposolubles de estas sustancias y el tipo de disolvente que se emplea con el ingrediente activo (es decir, la parte biológicamente activa del plaguicida) unidas a las frecuentes erupciones o lesiones cutáneas que suele presentar el individuo que las manipula, facilitando su penetración por esa vía (7).

Los carbamatos también tienen las mismas vías de absorción, pero por vía cutánea es más difícil de absorber.

Cuando estos compuestos se absorben por vía oral se da principalmente por la ingestión voluntaria, accidental o por alimentos expuestos a altas concentraciones de estos plaguicidas durante su cultivo en las zonas agrícolas o en su almacenamiento, mientras que por vía respiratoria se absorben durante su producción (formulación), aplicación o almacenamiento o cuando se presentan incendios o derrames (7). Esta ruta es la menos importante ya que la inhalación depende de la volatilidad del compuesto, del tipo de formulación y de la técnica de aplicación (9).

Los organofosforados son compuestos muy liposolubles y debido a esto se acumulan en tejidos ricos en grasas como el tejido adiposo o el sistema nervioso,

gracias a que otra atraviesan fácilmente las membranas celulares y penetran por todas las vías (respiratoria, cutánea y digestiva), por tanto serán fácilmente absorbidas por el organismo (10), siendo nuevamente liberados al torrente sanguíneo. Caso contrario lo presentan los carbamatos, ya que tienen la ventaja de que no se acumulan en el organismo.

La vida media² para estos compuestos es corta (48 horas aproximadamente) en el organismo. Una vez que los compuestos inhibidores de colinesterasas han entrado en el organismo es metabolizado por una serie de enzimas, principalmente hepáticas, entre las que se encuentran las hidrolasas, transferasas, oxidasas y esterases. Estas enzimas hacen que el compuesto se vuelva más hidrosoluble, facilitándose su excreción. La toxicidad depende de grupo saliente y de cuanto compuesto se metabolize en el organismo, limitando la cantidad que queda disponible para atacar la enzima acetilcolinesterasa en otros tejidos (6).

Se eliminan principalmente por la orina gracias a la hidrosolubilidad producto de ataque de las enzimas, en menor grado por las heces y aire expirado. La máxima excreción se alcanza a los dos días y luego disminuye rápidamente (5). Muchas veces el metabolismo hace que se produzca un compuesto más tóxico que el que se absorbió; como por ejemplo el paratión y el malatión que son transformados a formas oxones.

Mecanismo de acción

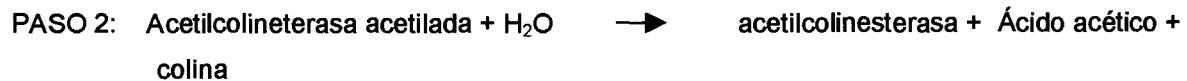
Los organofosforados son importantes inhibidores de la acetilcolinesterasa por medio de una fosforilación mientras que los carbamatos la inhiben por una carbamilación, por lo que no existe una degradación de la enzima acetilcolina en los receptores y por lo tanto no hay interrupción de la transmisión del impulso nervioso.

Las células de los nervios se unen con los músculos en lugares especiales llamados coyunturas neuromusculares; las células de los nervios sueltan de sus

² Vida media: tiempo que tarda una sustancia en deteriorar hasta la mitad de su actividad o magnitud originales.

terminaciones pequeños paquetes de acetilcolina, la cual estimula una proteína conocida como "receptor de acetilcolina" en la superficie del músculo. Esto provoca una serie de reacciones en las células de los músculos causando que se contraigan y para prevenir una respuesta de los músculos hacia la señal de un sólo nervio, la acetilcolina se descompone por medio de una enzima llamada colinesterasa (11). La enzima acetilcolinesterasa es muy importante para la transmisión normal de los impulsos desde las fibras nerviosas hasta los tejidos inervados (Figura 1).

La reacción química producida en este proceso es:

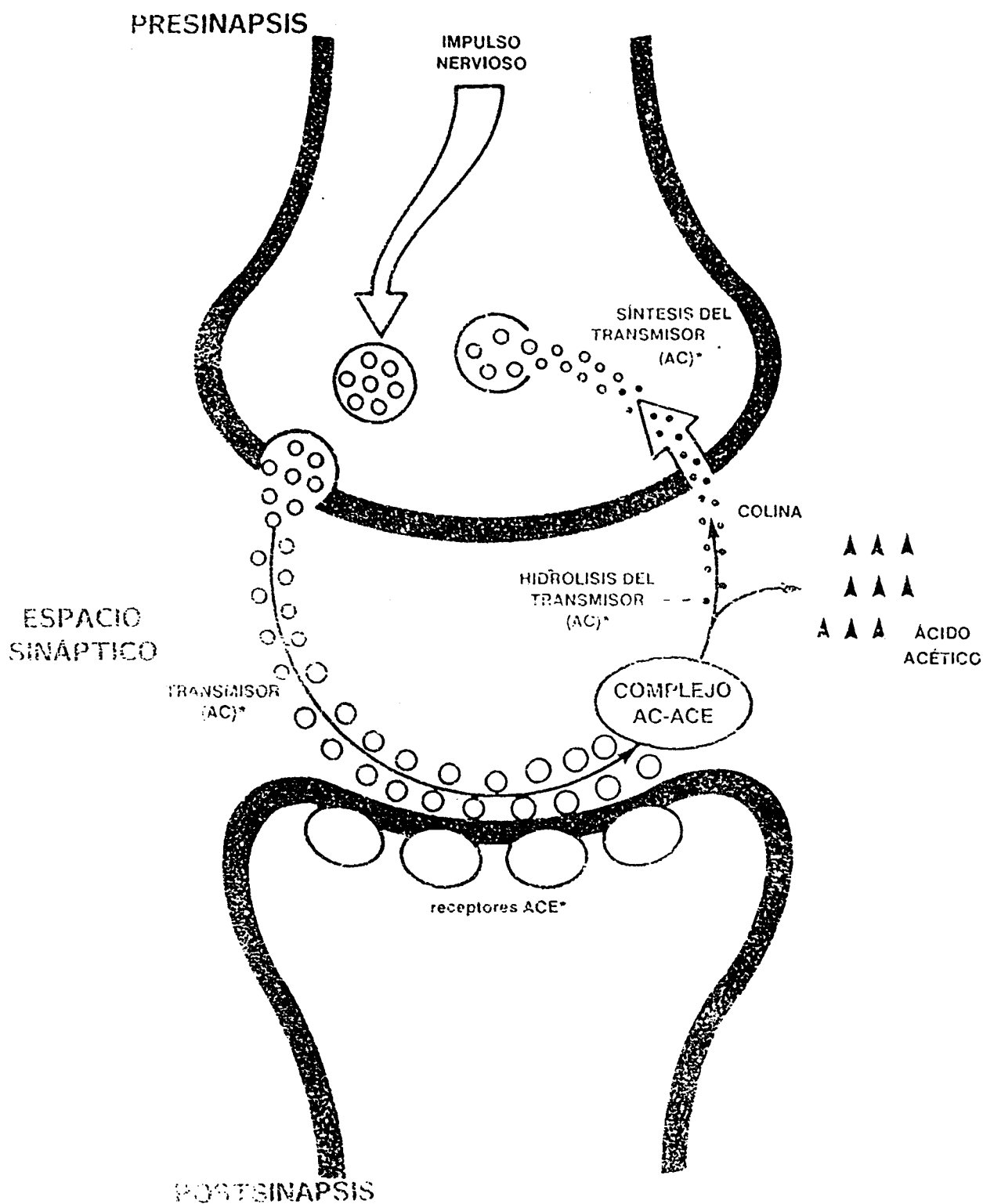


La acetilcolina desempeña no solo una función en el organismo sino básicamente cuatro; a saber:

1. **Estimulante parasimpático:** acción estimulante en las terminales sinápticas post-ganglionares del Sistema Parasimpático con los órganos de control autónomo.
2. **Estimulante ganglionar:** son las terminaciones sinápticas pre-ganglionares, tanto en el Sistema Parasimpático como Simpático. La acetilcolina en la sinapsis de la neurona pre-ganglionar con el ganglio, cumple una función como transmisora del impulso nervioso que viene bajando por las neuronas pre-ganglionares hacia las post-ganglionares.
3. **Contracción del músculo esquelético:** en un neurotransmisor localizado en la placa neuromuscular, transmitiendo el impulso nervioso desde la terminación nerviosa hacia el músculo.

FIGURA 1

ESQUEMA DEL PROCESO FISIOLÓGICO NEUROMUSCULAR DURANTE LA ESTIMULACIÓN



4. **Sistema Nervioso Central:** existen a nivel central varias vías colinérgicas de función indefinida (12).

A continuación se describe el esquema general de una sinapsis colinérgica.

El estímulo llega a la neurona, generando un potencial de acción que viaja por el axón. Esto genera la apertura de canales de Na^+ (dependientes de voltaje) con la entrada del mismo. Al llegar la onda de despolarización al extremo del axón se abren unos canales de Ca^{++} en la neurona pre-sináptica. Al aumentar la concentración de calcio en el interior de la neurona se libera la acetilcolina en el espacio interneuronal. La acetilcolina se une a los receptores muscarínicos y nicotínicos, lo que genera la apertura de canales iónicos. El K^+ y Na^+ extracelulares entran por estos canales (difusión a favor de gradiente de concentración), transmitiéndose el impulso nervioso. Para que pueda repetirse de nuevo el proceso es necesario que la neurona recupere su polaridad normal (repolarización), es decir cargada positivamente en el exterior y negativamente en el interior, por lo cual la acetilcolina debe abandonar al receptor y ser hidrolizada a acetato y colina por medio de la enzima acetilcolinesterasa (10). Lo anterior se consigue mediante la bomba $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ que bombea tres iones Na^+ hacia el espacio extracelular y dos iones K^+ hacia el interior de la célula, consiguiéndose un nuevo potencial de reposo de la membrana.

Existen dos tipos de receptores para la acetilcolina, los muscarínicos y los nicotínicos. Los receptores muscarínicos se encuentran en todos los órganos inervados por el Sistema Parasimpático como por ejemplo el músculo liso del ojo, glándulas lacrimales, salivales, músculo liso bronquial, miocardio, músculo liso intestinal, sistema genitourinario, SNC, etc. Se distinguen tres subtipos, los M_1 en ganglios autónomos, M_2 en miocardio y M_3 en músculo liso y glándulas secretoras. Los receptores nicotínicos se encuentran en la sinapsis neuromusculares y las pre-ganglionares.

Signos y síntomas de la intoxicación por organofosforados y carbamatos

Estos receptores condicionan los signos y síntomas de los efectos muscarínicos y nicotínicos (7). Los compuestos inhibidores de las colinesterasas pueden producir cuatro tipos de efectos tóxicos; a saber:

1. Inhibición de la acetilcolinesterasa (como ya se ha mencionado) produciendo una sobreestimulación colinérgica, que es la que se presenta con mayor frecuencia

En la intoxicación con estos compuestos, los primeros síntomas en aparecer son los muscarínicos, entre los que se pueden citar: calambres abdominales, náuseas, vómito, cefalea, disnea, diarrea, hipersecreción bronquial, miosis, etc. Si la acción persiste se dan los efectos nicotínicos y del Sistema Nervioso Central (SNC); entre los que destacan debilidad muscular, ataxia y más gravemente parálisis de músculos respiratorios, entre otros (Anexo 3).

2. Toxicidad sobre los parénquimas.
3. Disfunción de la placa neuromuscular postsináptica originando el síndrome intermedio

El síndrome intermedio incluye debilidad muscular , afección de músculos de la respiración y alto riesgo de muerte por problemas respiratorios.. La depresión de la respiración constituye la causa de muerte más común de envenenamiento.

4. Inhibición de la enzima esterasa neurotóxica produciendo una neuropatía retardada, principalmente por compuestos organofosforados. Las manifestaciones en el SNC incluyen flacidez inicial, debilitamiento muscular de extremidades, fatiga, cefalea, ansiedad, vértigo, convulsiones, confusión, depresión respiratoria. Hay que aclarar que hasta hace unos años no se había demostrado neurotoxicidad retardada por carbamatos, sin embargo, recientemente se ha notificado casos aislados donde se ha demostrado este daño asociado con la exposición a estos compuestos (5).

También es importante mencionar que tanto en los organofosforados como en los carbamatos no existen evidencias de carcinogenicidad.

Hay que recalcar que uno de los posibles efectos de los plaguicidas organofosforados es la llamada enfermedad de Parkinson, por descubrimientos del daño neurológico provocado por la sustancia N-metil, 4-fenil 1,2,3,6 tetrahidro piridina (MPTP); exacerbación de enfermedades infecciosas y que la frecuencia de leucemia linfocítica crónica es mayor en sujetos expuestos a estos compuestos (13). Para ambos compuestos los signos y síntomas son similares pero en el caso de los presentados por los carbamatos son de menor intensidad y duración. En la mayoría de los casos duran pocas horas y su pronóstico suele ser mejor que en la intoxicación por organofosforados.

En los casos en que se presenta envenenamientos severos, puede aparecer depresión respiratoria, edema pulmonar y convulsiones. En principio no provoca manifestaciones del Sistema Nervioso Central (3).

Los compuestos organofosforados y los carbamatos inhiben la acetilcolinesterasa por competencia con la acetilcolina.

PASO 1: $AB + \text{acetilcolinesterasa} \rightarrow B + \text{acetilcolinesterasa} \text{---} A$

PASO 2: $\text{Acetilcolinesterasa modificada} - A + H_2O \rightarrow A + \text{acetilcolinesterasa}$

AB: Organofosforado o carbamato

En el primer paso, la parte ácida (A) del plaguicida se incorpora covalentemente en el sitio activo de la enzima, mientras que se libera su fracción alcohólica (B). En el segundo paso, una molécula de agua libera la parte ácida, dejando la enzima libre y por lo tanto reactivada (7).

En el caso de los organofosforados el átomo central del fósforo de estos plaguicidas tiene una deficiencia de electrones y esta configuración favorece la atracción hacia el sitio esterásico de la acetilcolinesterasa, que posee un excedente de electrones (5) formándose un enlace covalente entre el grupo nucleofílico de la enzima y el fósforo.

El proceso de reactivación puede tardar horas, días e incluso puede ser permanente por lo que son llamados inhibidores irreversibles, ya que al tardar mucho tiempo en reactivarse la enzima, esta pierde sus propiedades catalizadoras. El enlace entre el organofosforado y las enzimas es muy estable y duradero, determinando un envejecimiento e inutilización de las mismas, observándose una marcada disminución de las actividades sanguíneas de las enzimas (14).

En los compuestos carbámicos la inhibición de la acetilcolinesterasa es por una carbamitación. La unión de los carbamatos a la enzima es molecularmente más inestable, y de ahí que el proceso sea reversible, ya que al carbamilar e inactivar la acetilcolinesterasa, se hidroliza espontáneamente, recuperándose la función de la enzima (3). Esto genera que la acción sea más corta (minutos u horas) y con ello la toxicidad más baja.

Como se ha mencionado anteriormente tanto los compuestos organofosforados como los carbámicos son potentes inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa. Existen varios tipos de colinesterasas, pero se distinguen 2 tipos principalmente; la eritrocítica o verdadera y la pseudocolinesterasa. La primera se localiza exclusivamente en los eritrocitos, sinapsis ganglionares de la estructura neuromuscular del organismo y en las neuronas. La pseudocolinesterasa o colinesterasa inespecífica (butirilcolinesterasa o de tipo S) está en casi todos los tejidos, principalmente en el hígado, plasma y en menor concentración en Sistema Nervioso Central y Periférico. La enzima tipo S no es específica para la acetilcolina, hidrolizando otros ésteres de la colina. Su sustrato óptimo es la butirilcolina (14) y cuando es inhibida no hay manifestación de síntomas clínicos (7).

Hay que hacer mención que los niveles de la enzima pueden verse afectados por una serie de condiciones especiales en los cuales no están involucrados los compuestos inhibidores de las colinesterasas; lo cual es de suma importancia para una mejor evaluación e interpretación de los resultados de laboratorio. Con respecto a la edad, la actividad colinesterásica plasmática es 30 – 50 % menor en recién nacidos que en un adulto sano, aumenta durante 3 – 5 años

de la infancia y en la pubertad alcanza los valores normales, mientras que los valores de actividad de colinesterasa eritrocítica no muestran cambios significativos. No hay diferencia en cuanto al sexo, pero la actividad de la plasmática en mujeres jóvenes es 64-74% de la del hombre (5). Las personas negras tienen menor nivel de actividad de colinesterasa tipo S (pseudocolinesterasa).

La deficiencia tanto cualitativa como cuantitativa de proteínas en la dieta traen consigo un descenso de esta enzima, además se ha comprobado que una dieta rica en proteína y grasa dan protección contra la intoxicación con paratión.

Durante el embarazo hay una caída de la actividad de la enzima siendo mayor al inicio y menor hacia el final del mismo, recuperándose los valores de 3 a 6 semanas post-parto. El período menstrual trae consigo una disminución de la actividad enzimática.

Existen ciertas enfermedades o condiciones que modifican la actividad de la enzima, aumentándola o disminuyéndola. El infarto de miocardio, las infecciones agudas, la desnutrición, carcinomas, anemia crónica, etc. aumentan la actividad colinesterásica, mientras que el alcoholismo, diabetes, bocio nodular, artritis y la obesidad la disminuyen (Anexo 4).

La vida media de los eritrocitos también afecta el nivel de actividad de la enzima, siendo ésta mayor en el primer cuarto de la vida media eritrocitaria y disminuyendo hacia el final de la misma.

La exposición a sales de benzalconio, disulfuro de carbono, compuestos orgánicos de mercurio y otros compuestos químicos disminuyen la actividad de la pseudocolinesterasa y los isocianatos inhiben la acetilcolinesterasa eritrocitaria, presentándose este fenómeno con mayor intensidad con los isocianatos alifáticos que con los aromáticos (5).

El clima también influye en la toxicidad de los compuestos inhibidores de colinesterasas sobre las personas, no porque la temperatura aumenta o disminuya la toxicidad intrínseca del compuesto sino porque en climas cálidos los trabajadores prefieren utilizar prendas más cómodas y menos calientes que en climas más fríos y además por la pérdida de líquidos del cuerpo.

Por último es importante recordar que alrededor de un 3 % de los individuos tiene un nivel bajo de colinesterasa determinado genéticamente; esto los hace muy susceptibles a la succinilcolina, administrada a menudo a pacientes quirúrgicos (6) (13).

Diagnóstico de laboratorio

El descenso en los valores de pseudocolinesterasa y/o de la actividad de acetilcolinesterasa eritrocítica son los índices bioquímicos más importantes, considerando que estas últimas reflejan mejor la intoxicación. Esto puede determinarse por ensayos electrométricos, espectrofotométricos barométricos, titulación de pH y algunos otros que se describen en el Anexo 5.

La colinesterasa verdadera es menos afectada que la pseudocolinesterasa. La depresión de la enzima en el plasma persiste generalmente por varios días hasta unas pocas semanas, la actividad enzimática de los eritrocitos permanece deprimida por más tiempo, algunas veces de 1 a 3 meses (6).

En la intoxicación aguda, los signos y síntomas aparecen cuando ya más del 50% de la actividad colinesterásica eritrocítica está inhibida; en los casos leves, la colinesterasa sérica desciende un 50-80%, en los casos moderados un 80-90% y en los casos graves más del 90% (3).

También hay que mencionar que existen otros sistemas para medir los efectos de los inhibidores de las colinesterasas, como por ejemplo utilizando eritrocitos de donantes expuestos a organofosforados, donde se han encontrado alteraciones morfológicas, en la fragilidad osmótica y en la composición lipídica de la membrana (15).

La determinación de compuestos inhibidores de las colinesterasas en sangre es muy difícil, pues estos son hidrolizados rápidamente. Otra muestra biológica utilizada es la orina, la cual es muy importante para la identificación del plaguicida ya que por ejemplo los organofosforados son hidrolizados a fosfatos alquílicos y fenoles que generalmente son eliminados vía renal. Otros hallazgos de laboratorio se muestran en el Anexo 6.

En los exámenes de sangre se puede encontrar trombocitopenia, leucopenia, transaminasas disminuidas, leucocitosis con neutrofilia y linfocitopenia.

Diagnóstico diferencial

Existen algunas situaciones o enfermedades que presentan un cuadro clínico muy similar al presentado por los compuestos inhibidores de las colinesterasas, por lo que es muy importante saber cuales son para establecer un diagnóstico diferencial y asegurarse una terapia adecuada (7). Entre ellas se pueden mencionar:

Intoxicaciones con otros tóxicos, ejemplo fluoroacetato de sodio, hidrocarburos clorados, depresores del sistema nervioso central como lo son los alcoholes etílico y metílico, opiáceos.

Coma hipo o hiperglicémico.

Edema pulmonar agudo asociado a otras etiologías.

Intoxicación por hongos (micetismo).

Enfermedad diarreica aguda.

Intoxicación paralítica por mariscos (marea roja).

Cuadros neurosiquiátricos como la neurosis conversiva.

Asma bronquial.

Insuficiencia cardiaca congestiva.

Síndrome convulsivo.

Tratamiento

Este aspecto es muy importante, pues de la rapidez de la intervención depende la vida del paciente. De sospecharse de intoxicación por inhibidores de la colinesterasa debe darse atención médica con la mayor prontitud, pero pueden darse algunas técnicas de inmediato que pueden ser muy importantes:

Retirar al individuo del sitio de exposición y trasladarlo a un lugar ventilado para evitar una sobreexposición.

Quitar la ropa y lavar la piel y cabello contaminados con abundante agua y jabón para eliminar restos de plaguicida (en casos de intoxicación vía cutánea).

Inducir el vómito.

De estar afectados los ojos, lavar con abundante agua o con solución salina isotónica (15 minutos o más).

Si la persona se encuentra inconsciente, no provocar el vómito y procurar mantener las vías aéreas (boca y nariz) libres.

Si fuera necesario, aplicar respiración artificial (boca – boca, boca- nariz) por personal con entrenamiento previo.

No administrar "antídotos" caseros ya que pueden alterar el manejo médico posterior

Trasladar al paciente al centro de atención más cercano.

Una vez en el centro hospitalario, debe darse tratamiento médico con la menor brevedad posible, sin esperar la confirmación de intoxicación por parte del laboratorio. Lo primero es establecer una vía aérea permeable, y si fuera necesario dar ventilación artificial con una cantidad apropiada de oxígeno (6 a 12 litros por minuto)(9).

Administrar atropina. En caso de que el paciente no reaccione favorablemente en 10 – 15 minutos, repetir la inyección cada 10–15 minutos. Mantener la atropinización mediante dosis repetidas durante 2 a 12 horas, según la severidad de la intoxicación (14). La atropina inhibe las sinapsis muscarínicas (osea antagoniza los efectos muscarínicos), mientras que las nicotínicas son inhibidas por curare o d-tubocurarina, su principal sustancia activa.

Lavado de la piel con abundante agua y jabón antes de la aparición de los síntomas o después de que hayan sido controlados con la atropina. Lavado gástrico con agua corriente o inducción del vómito con jarabe de ipecacuana (6).

También se pueden utilizar reactivadores de la colinesterasa oxima pralidoxina (Protopam, metocloruro de piridina –2-aldoxina, 2–PAM). Esta es una enzima que se administra por vía endovenosa y su función es activar a la acetilcolinesterasa a todo nivel. En los organofosforados es necesario reactivar la

enzima fosforilada. La oxima reacciona con el sitio esterásico de la acetilcolinesterasa, quedando ésta libre y permitiendo que vuelva a hidrolizar a la acetilcolina (12). En el caso de intoxicaciones por carbamatos, es innecesario utilizar oximas como antídoto (7).

El carbón activado es un adsorbente muy eficaz, también utilizado en el tratamiento. La adsorción se obtiene después de someter la materia orgánica a pirrolisis (flujo de gases a temperaturas elevadas), permitiéndose la formación de poros finos donde se coloca el tóxico. El carbón activado no se absorbe a través de la mucosa por lo tanto será eliminado con el tóxico adsorbido por vía digestiva (3).

La terapéutica combinada con atropina y respiración artificial, teóricamente es capaz de proteger al paciente contra una cantidad de 50 a 100 veces la dosis, que sería letal sin ningún tratamiento.

Metodología

Se realizó consulta al Servicio de Registros Médicos y Estadísticos, solicitando los números de expediente de los pacientes ingresados por diagnóstico de intoxicación por insecticidas en general, registrados en el Hospital Max Peralta de Cartago durante los años 2000 y 2001 y provenientes de diferentes zonas de la provincia de Cartago y de la zona de Los Santos de la provincia de San José.

Los expedientes en su mayoría fueron revisados y se extrajo la información requerida, utilizando la siguiente ficha de recolección de datos.

Expediente	F.N.	Sexo	Dirección	Ingreso	Egreso
Datos importantes					

Resultados

De los datos obtenidos se elaboraron los siguientes cuadros que nos muestran a manera de resumen las principales características de interés para nuestro estudio.

Cuadro N° 1. Resumen de los datos de los pacientes intoxicados por organofosforados y carbamatos durante el año 2000, atendidos en el Hospital Max Peralta.

Edad	Sexo	Ocupación	Procedencia	Razón de intoxicación
22 años	F	----	Pitahaya	Autoeliminación
19 años	M	Operario	Dulce Nombre	Autoeliminación
43 años	M	Agricultor	San Juan, Chicua	Autoeliminación
20 años	M	Operario industrial	Tejar, El Guarco	Accidente laboral
8 meses	M	Padre (floricultor)	Corralillo	Accidental
4 años	M	Padre (cultivo de fresas)	Paraíso	Accidental
28 años	M	Agricultor	León Cortés	Autoeliminación
53 años	M	----	Tarrazú	Autoeliminación

Cuadro N° 2. Resumen de los datos de los pacientes intoxicados por organofosforados y carbamatos durante el año 2001, atendidos en el Hospital Max Peralta.

Edad	Sexo	Ocupación	Procedencia	Razón de intoxicación
21 años	M	Operario	Dulce Nombre	Autoeliminación
47 años	M	Empleado público	San Rafael	Autoeliminación
19 años	M	Chofer	Tejar, El Guarco	Autoeliminación
30 años	F	Ama de casa	Paraíso	Autoeliminación
13 años	F	Estudiante	Llano Grande	Autoeliminación
35 años	M	----	Agua Caliente	Autoeliminación
25 años	M	Agricultor	Agua Caliente	Accidental
5 años	M	----	Guadalupe	Accidental
44 años	M	Agricultor	Tierra Blanca	Desconocida
22 años	M	Agricultor	Santa María de Dota	Autoeliminación
1 año	M	----	Frailes, Desamparados	Accidental
2 años	M	Padre agricultor	León Cortés	Accidental

El factor edad es importante porque podemos determinar que rango es más común en este tipo de intoxicaciones.

Cuadro N° 3. Porcentaje de pacientes intoxicados por organofosforados y carbamatos, según edad en los años 2000 y 2001.

Grupo de edad (en años)	2000		2001		Total	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
0-10	2	25	3	25	5	25
11-20	2	25	2	16.7	4	20
21-30	2	25	4	33.3	6	30
31-40	0	0	1	8.3	1	5
41-50	1	12.5	2	16.7	3	15
51-60	1	12.5	0	0	1	5
Total	8	100	12	100	20	100

De acuerdo al grupo químico encontrado en los datos suministrados por los expedientes estudiados podemos obtener el porcentaje del tipo de inhibidores de colinesterasas, a los cuales los pacientes han sido expuestos o han ingerido.

Cuadro N° 4. Productos inhibidores de colinesterasas ingeridos por los pacientes divididos por grupo químico.

Año	Compuesto			Total
	OF	Carbamatos	Sin definir	
2000	6	2	0	8
2001	7	4	1	12
Total	13 (65%)	6 (30%)	1 (5%)	20

Existen dos razones principales por las cuales los pacientes presentan intoxicaciones y son la autoeliminación y los accidentes, ya sea tipo laboral o por exposición en el hogar.

Cuadro No 5. Razones de intoxicación y número de intentos por persona; divididos por año.

Año	Autoeliminación		Accidental	Total
	Primer intento	Varios intentos		
2000	5	0	3	8
2001	6	1	5	12
Total	11	1	8	20

De acuerdo al sexo, el número de intoxicaciones se clasifica en masculino y femenino y se observa que el mayor porcentaje proviene del sexo masculino.

Cuadro No 6. Número de intoxicaciones según sexo en los años 2000 y 2001.

Año	Sexo		Total
	Masculino	Femenino	
2000	7	1	8
2001	10	2	12
Total	17 (85%)	3 (15%)	20

Cuadro N° 7. Intenciones de intoxicación, separados por sexo en los años 2000 y 2001.

Sexo	Exposición		Total
	Autoeliminación	Accidental	
Masculina	9	8	17
Femenina	3	0	3
Total	12	8	20

Gráfico 1
Intenciones de intoxicación para el año 2000

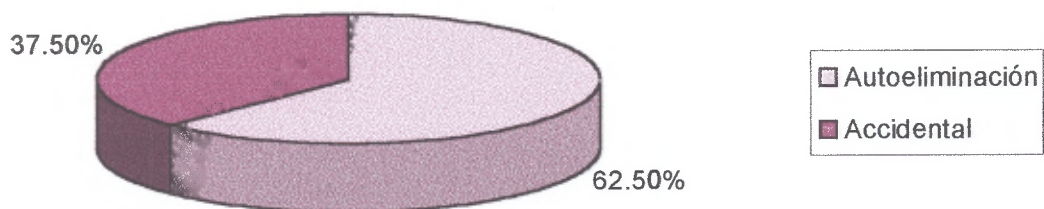


Gráfico 2
Causas de intoxicación para el año 2000

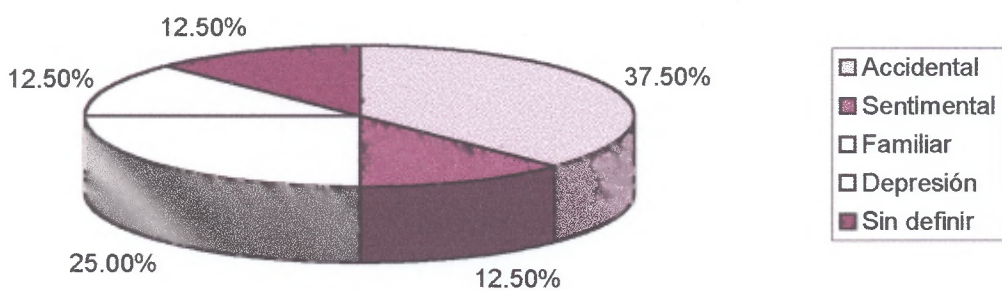


Gráfico 3
Intenciones de intoxicación para el año 2001

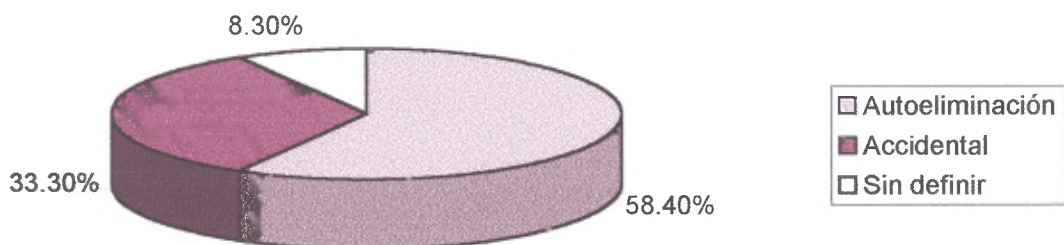


Gráfico 4
Causas de intoxicación para el año 2001

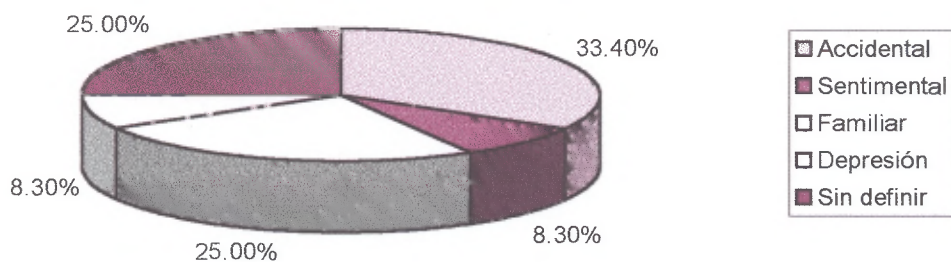
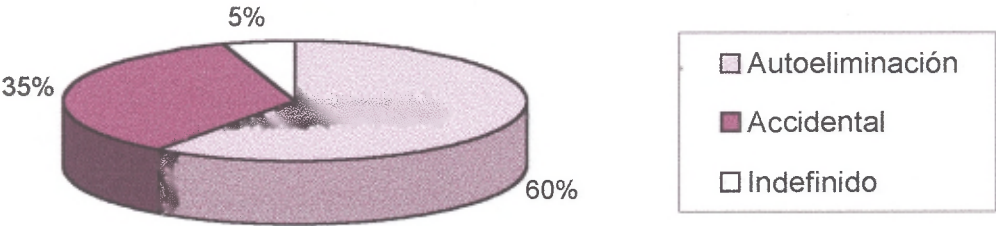


Gráfico 5
Intenciones de intoxicaciones para los años 2000-2001



Discusión

No fue posible recopilar información de todos los expedientes clínicos, pues algunos no se localizaron; sin embargo, se revisó la mayoría de los suministrados por el Servicio de Registros Médicos del Hospital Max Peralta (Anexo 7). De la información obtenida se clasificaron los casos y se analizaron para obtener los siguientes resultados:

La población estudiada abarcó un total de 8 personas afectadas por inhibidores de las colinesterasas durante el año 2000 (Cuadro N°1), las cuales provenían de diferentes zonas de la provincia de Cartago y de la zona de Los Santos de la provincia de San José. Es interesante observar que contrario a lo que se pensaba, más de la mitad de los casos se deben a intentos de autoeliminación y no a accidentes laborales; considerando que la zona estudiada tiene una actividad agrícola importante (Gráfico 1).

Al analizar los resultados se observa que la mayor proporción obedece a individuos del género masculino. Muchos de los casos de intento de autoeliminación se da por problemas familiares y en menor grado por depresión, conflictos sentimentales y otros problemas no especificados (alcoholismo, drogadicción, etc.) (Gráfico 2). Por el contrario los casos accidentales se presentan por inhalación y/o absorción vía cutánea, al estar expuestos directamente al producto, ya sea por actividades laborales o por corrientes de aire que lo transportan por el ambiente hacia las personas (Anexo 7).

En la gran mayoría de los accidentes aquí observados hay relación directa del individuo afectado con la presencia del compuesto en su entorno. En algunos casos el tóxico se encuentra en el hogar porque el padre (o madre) es agricultor (a) y lo utiliza para el control y destrucción de plagas que afectan sus cultivos. En otros, se da por razones laborales, al trabajar en empresas donde se formulan, envasan y transportan estos productos. Cualquiera que sea el caso es notable la ausencia de medidas adecuadas en el manejo y almacenamiento de los tóxicos ya que éstos deben colocarse en lugares seguros, lejos del alcance de los niños o de personas mentalmente incapaces, alimentos o medicamentos, en un lugar fuera de la casa (16). En las empresas o lugares encargados de manipular estos

plaguicidas debe existir la adecuada protección de los empleados para evitar accidentes laborales que pueden costar la vida de los trabajadores (16).

Los datos para los intoxicados por inhibidores de las colinesterasas durante el año 2001, al igual que en los datos del año 2000, muestran que hay mayor cantidad por intentos de autoeliminación y que la mayor parte de ellos están relacionados a problemas familiares (Gráficos 3 y 4) y ligados al sexo masculino (Cuadro N°2), no existiendo una relación directa entre el lugar de residencia y/o actividad laboral de los pacientes o sus padres.

En los casos accidentales, también se especula que existen inadecuadas medidas de seguridad, tanto en el almacenamiento como en el manejo de los plaguicidas; ya que los casos se presentan tanto en agricultores, personas adultas de ocupación diferente, familiar o alguna persona cercana al hogar.

Es importante considerar la distribución etarea de los pacientes, como se observa en el cuadro N° 3. Analizando los dos años juntos, se observa que la mayoría de los incidentes se presentan entre las edades de 21 a 30 años. Lo anterior puede deberse a varias razones: primero cabe señalar que en estas edades los sentimientos hacia las demás personas son muy fuertes y es común oír decir que se está enamorado, por lo que un desamor puede llevar a una depresión o conflicto emocional que lo haga tomar una decisión de esta magnitud (17). También es común encontrar en regiones agrícolas personas que, por razones económicas tienen que laborar en agricultura desde tempranas edades, por lo que no siguen sus estudios escolares, esto origina que exista un cierto grado de analfabetismo y frustración, sumado a las necesidades económicas que no permiten tener todo el implemento necesario para poder trabajar con estos productos (8) y a la presencia, en la mayoría de los casos, de una conducta desinteresada (a mí no me va a pasar nada) por parte de los trabajadores; lo que provoca malas técnicas de trabajo y manipulación de los compuestos.

Costa Rica es uno de los países donde los cuidados del trabajador (implementos e indumentaria) casi no se respetan, por detrás de países como Guatemala, mientras que en el país Cartago constituye el primer lugar (18).

Es importante resaltar que el segundo grupo de importancia es el de 0 a 10 años de edad, donde la mayoría de los casos son accidentales. Son etapas de la vida donde medir las consecuencias de los actos es muy difícil y generalmente se actúa por “instinto” y no por sentido común. El niño no mide los efectos que puede tener una determinada acción y el explorar para “conocer el mundo” es natural en ellos y parte de su aprendizaje. Es importante que aunque la mayoría de ellos actúa sin saber que es lo que está haciendo, hay otros ejemplos donde el niño toma determinado tóxico conociendo sus posibles efectos. Generalmente los casos presentados en niños casi adolescentes, son consecuencia de algún tipo de problema emocional, depresivo, familiar o simplemente para experimentar, más que por problemas sentimentales o económicos (20).

En el caso de niños de menor edad se da el descubrimiento de las cosas y el “echarse todo a la boca” constituye algo natural en ellos por lo es importante resaltar los cuidados que se deben tener a la hora de almacenar los productos químicos y cuando se manipulan.

Podemos ver en el Cuadro N°4 que los plaguicidas más usados son los organofosforados, representando un 65% de los casos, lo que puede deberse a que son ampliamente utilizados por los agricultores debido a sus características como plaguicidas ya que a pesar de ser más tóxicos para el hombre también son más eficaces en su acción pesticida, además tienen la ventaja de que tienen una mayor aplicabilidad ya que puede utilizarse sobre el follaje y la semilla, al contrario de los carbamatos (18); por lo que existe mayor probabilidad de intoxicación, además estarían más a la mano de otras personas al ser mayormente utilizados.

De todos los expedientes revisados, sólo un paciente es reincidente mientras que el resto de los mismos es primera vez que presentan intoxicación (Cuadro N°5). Los problemas económicos, familiares y emocionales pueden llevar a una persona a reintentar su autoeliminación, lo que puede traer consecuencias graves a su salud o inclusive a su propia vida (21). Personas con este tipo de problemas deben ser tratadas y mantenerse en control por personal especializado, como lo son los psicólogos y los psiquiatras para que le brinden la ayuda necesaria a fin de evitar acciones similares en un futuro.

También se observa que durante los pasados dos años las intoxicaciones accidentales representan un 35% del total de las intoxicaciones, contrario a lo que se piensa, tomando en cuenta la actividad agrícola de la zona estudiada (Gráfico N° 5). Aún así se demuestra una vez más que no existen buenas técnicas para el adecuado manejo de estos compuestos y que cada día las personas toman decisiones más drásticas para tratar de resolver las dificultades de la vida (17).

El número de intoxicaciones en los hombres es casi seis veces mayor que en las mujeres (Cuadro N° 6). Lo anterior podría deberse, entre otras situaciones, a que los hombres se encuentran más expuestos a los compuestos químicos (organofosforados y carbamatos) por razones laborales. Pero si analizamos los casos por intoxicación en el año 2000, vemos que de ocho casos, cinco (62.5%) fueron intentos de autoeliminación y el 37.5% restante por exposición accidental.

Estadística similar se presenta durante el año 2001 ya que un 58% de las intoxicaciones corresponden a intentos suicidas y el otro 42% a exposiciones accidentales. Si lo analizamos agrupando los datos de los dos años vemos que de tres mujeres que presentaron intoxicación, las tres fueron por intento de autoeliminación, lo que corresponde a un 100% (pero aquí la muestra es muy pequeña y por lo tanto poco representativa) mientras que en el caso de los hombres, de diecisiete intoxicados, nueve fueron por intento de eliminación, lo que corresponde a un 53% (Cuadro N° 7).

Las razones por la que los hombres tienen altas intenciones suicidas pueden ser muchas, como por ejemplo tratar de "resolver" los problemas por compasión de los demás, para llamar la atención de otra persona, chantajear a determinado individuo o simplemente en determinado momento piensa que morir es la mejor opción ante los problemas (17). Obviamente todo esto puede estar influenciado por presiones de la misma sociedad, problemas intra familiares, económicos, sentimentales y un sinnúmero de situaciones más. Está claro que ésta no es la mejor opción y que hacerle frente a los momentos difíciles es parte de la vida, lo cual nos hace hombres y mujeres cada día más fuertes y maduros.

De todos los pacientes que ingresaron a hospital por intoxicación con inhibidores de las colinesterasas (carbamatos y organofosforados) durante los

años 2000-2001, sólo uno falleció. Lo anterior puede deberse a que los que salieron bajo indicación médica no ingirieron suficiente tóxico, la edad del paciente (ya que los niños y ancianos son más susceptibles), por la rápida atención al paciente o una combinación de ellas.

Conclusiones

Las intoxicaciones por inhibidores de las colinesterasas representan un problema en salud pública para las autoridades sanitarias del país, no solo por la exposición directa de los trabajadores agrícolas y sus familias sino también por aquellos empleados de fábricas encargadas de su comercialización, no olvidando a los propios consumidores de los productos vegetales que podrían verse afectados por los residuos de estos compuestos.

Deben tomarse en cuenta todas las medidas de seguridad necesarias para evitar las exposiciones accidentales, sean éstas a la hora trabajar en el campo o en el almacenamiento de los productos. Estas medidas básicas de prevención puede salvar la vida de aquellas personas expuestas directa o indirectamente y asegura el mejor aprovechamiento del producto químico en el control de las plagas que afectan los cultivos.

Indudablemente nuestro país basa mucho de su economía en la comercialización de productos agrícolas y por ello es indispensable cumplir con todas las normas establecidas (tanto legales como de manipulación) a fin de evitar accidentes laborales o acciones premeditadas. No es de extrañar que esas normas no se cumplan al pie de la letra, tanto por negligencia de los dueños de los negocios como por una actitud desinteresada por parte de los trabajadores. No obstante, existen muchas veces razones económicas de peso que hacen que las medidas de seguridad no se puedan cumplir y es aquí donde las autoridades gubernamentales tienen que volcar sus esfuerzos para evitar las intoxicaciones no deseadas.

Es importante recalcar que la ley estipula que deben realizarse controles periódicos en los niveles de colinesterasa en personas expuestas a compuestos inhibidores de las mismas, lo cual resulta vital en evitar intoxicaciones por sobreexposición.

Los intentos de autoeliminación mediante la exposición a compuestos químicos, ya sea por problemas sentimentales, familiares, depresión u otros, también constituyen una preocupación para los familiares o demás allegados de quienes tienen estas intenciones. Las secuelas psicológicas que traen consigo

tales actos son incalculables, ya que se pone en riesgo la vida y en la mayoría de los casos, las personas no tenían conciencia de ello. Muchas veces se opta por esta "puerta de salida" ante los problemas cotidianos, sin medir las consecuencias de tal decisión. Lo más preocupante de todo es que, al terminar este trabajo, vemos que contrario a lo que pensábamos, los casos de autoeliminación superan a las intoxicaciones accidentales (Gráfico 5). Los orígenes de tal decisión son principalmente por conflictos familiares, sin dejar de lado los sentimentales y la depresión. En tales casos se debe brindar apoyo profesional para la mejor atención de los afectados.

Normalmente pensaríamos que las personas de clase social más baja serían las que encabezan las estadísticas; pero no siempre es así. Los agricultores ocupan un lugar importante pero muchas veces se intoxican por exposición involuntaria y por carencia de los utensilios mínimos de seguridad. Dentro de las personas que se intoxicaron en los dos últimos años están: operarios, empleados públicos, amas de casa, estudiantes, agricultores y niños. Éstos últimos por descuido de sus padres o personas adultas que están a su cuidado.

Los datos obtenidos reflejan que no existe un lugar donde se localice el mayor número de intoxicados. La variabilidad de zonas es amplia y no se remite a las agrícolas por excelencia. Esto nos indica que el uso de compuestos químicos se ha generalizado en muchos hogares para el combate de pequeñas plagas y que el acceso a éstos para intenciones suicidas va en aumento, ya que con sólo presentar la cédula de identidad (y no en todos los negocios) se puede tener acceso a estos compuestos.

Es importante mencionar que aunque el estudio refleja que el sexo masculino tiene mayor tendencia a la autoeliminación, la realidad no siempre es así, ya que según la Msc. Sara Cubillo Escalante, psicóloga del Hospital Max Peralta, muchas mujeres también optan por suicidarse. "Elas tienen los mismos problemas que los hombres y muchas veces me ha tocado atender mujeres con este tipo de intenciones, lo que pasa es que ellas prefieren las pastillas", apuntó la

profesional. Estamos de acuerdo que muchas veces los problemas nos agobian, pero tenemos claro que el suicidarse no es la mejor opción para resolverlos.

Anexos

Anexo 1

Clasificación de organofosforados y carbamatos según grado de toxicidad

Producto	Tipo Químico	Ruta
Extremadamente peligrosos		
Aldicarb	Carbamato	Oral
Clormefós	Organofosforado	Oral
Dimefóx	Organofosforado	Oral
Etoprofós	Organofosforado	Dérmica
Paratión	Organofosforado	Oral
TEPP	Organofosforado	Oral
Altamente peligrosos		
Aminocarb	Carbamato	Oral
Dimetilán	Carbamato	Oral
Vamidotión	Organofosforado	Oral
Oxamil	Carbamato	Oral
Isotioato	Organofosforado	Oral
Famfur	Organofosforado	Oral
Moderadamente peligrosos		
Dialifós	Organofosforado	Dérmica
Etión	Organofosforado	Oral
Naled	Organofosforado	Oral
Propoxur	Carbamato	Oral
Promacil	Carbamato	Oral
EPBP	Organofosforado	Oral
Ligeramente peligrosos		
Acefato	Organofosforado	Oral
Bromofós	Organofosforado	Oral
Malatión	Organofosforado	Oral
triclorfón	Organofosforado	Oral
XMC	Organofosforado	Oral
Crufomate	Organofosforado	Oral

Anexo 2

Clasificación de los organofosforados de acuerdo al sustituyente X (3)

Grupo #	Grupo Saliente	Características	Uso	Ejemplo
1	Contiene un N ₂ cuaternario.	Potentes inhibidores de Ach. Acción colinérgica directa. Son los compuestos más tóxicos.	Insecticida	Ecotiafato (Glaucoma)
2	Flúor.	Muy tóxicos Volátiles	Gases nerviosos de guerra Poco como insecticidas	Sarín
3	CN, OCN, SCN, otro halógeno menos flúor.	Poco tóxico	Gases nerviosos de guerra No insecticidas	Tabún
4	Otra molécula. Se subdividen en 8 subgrupos con relación a los sustituyentes R ₁ y R ₂		Acaricida Funguicida Antihelmíntico Rodenticida Defoliantes	Triortocresilfosfato (Aditivo gasolina y lubricantes)

Ach: acetilcolina

Anexo 3

Aspectos clínicos de las intoxicaciones por inhibidores de colinesterasas

Efectos muscarínicos		
Ojos	Dificultad de acomodación Epifora Hiperemia conjuntival	Miosis Visión borrosa
Membranas mucosas	Hiperemia	Rinorrea
Pulmón-bronquios	Broncorrea Cianosis Disnea Dolor torácico	Respiración dificultosa por broncoconstricción y broncorrea Tos
Tracto digestivo	Anorexia Cólico Diarrea	Náuseas Defecación involuntaria Vómito
Corazón-vasos	Bloqueo cardiaco	Bradicardia
Vejiga	Disuria	Micción involuntaria
Piel	Diaforesis	
Glándulas exocrinas	Hipersecreción	Sudoración
Síndrome nicotínico		
Sinapsis ganglionares	Cefalea Hipertensión pasajera	Mareo Palidez
Músculo esquelético	Calambres Debilidad generalizada incluyendo músculos respiratorios	Fasciculaciones Mialgias Parálisis flácida
Síndrome del Sistema Nervioso Central		
SNC	Ansiedad Ataxia Cefalea Coma Confusión Convulsiones	Depresión Depresión de centros respiratorio y circulatorio Perturbación mental Somnolencia

Anexo 4**Enfermedades y condiciones que modifican los niveles de actividad de colinesterasa plasmática**

Disminución de la actividad	Aumento de la actividad
Anemias crónicas	Alcoholismo
Carcinoma	Artritis
Desnutrición	Asma bronquial
Diálisis renal	Bocio nodular
Enfermedades del colágeno	Diabetes
Enfermedades hepáticas	Esquizofrenia
Enfermedad trofoblástica	Estados de ansiedad
Epilepsia	Hiperlipemia
Fiebre reumática	Hipertensión esencial
Hiperpirexia	Nefrosis
Infarto de miocardio	Obesidad
Infecciones agudas	Psoriasis
Quemaduras	Tirotoxicosis
Tétanos	
Tuberculosis	

Anexo 5**Métodos e instrumentos para la determinación de la actividad colinesterásica (5).****Electrométricos**

Desarrollado por	Michel H.O.
Año	1949
Principio	medición del cambio de pH producido por el ácido liberado al hidrolizarse el éster de la acetilcolina.
Equipo	potenciómetro con escala expandida a 2 decimales; balanza analítica; centrífuga clínica; baño a temperatura constante y cronómetro.
Destreza de operador	excelente.
Material biológico	glóbulos rojos o plasma.
Unidad de medida	Δ pH/hora.
Rendimiento	aproximadamente 60 análisis por día para un solo operador.
Confiabledad	muy buena; normalmente existe correlación entre dos determinaciones. Sólo mide depresión colinesterásica inducida por organofosforados. A sido y sigue siendo utilizado ampliamente.
Precisión	alta.
Indicación	debido a la disminución de la inhibición durante el período de incubación, es recomendable sólo en población expuesta a organofosforados.
Desventajas	no recomendable para utilizar en terreno.

Colorimétrico (espectrofotométrico)

Desarrollado por	Ellman.
Año	1961.
Principio	la colinesterasa hidroliza la acetiltiocolina a ácido acético y tiocolina. La tiocolina forma un complejo amarillo con el DTNB (ácido 5,5-ditiobis-2-nitrobenzoico) cuya concentración se mide espectrofotométricamente.
Equipo	espectrofotómetro y cronómetro.
Destreza del operador	buena.
Material biológico	sangre total, glóbulos rojos o plasma.
Unidad de medida	micromoles de sustrato hidrolizado/minuto.
Rendimiento	pruebas completas en 5-10 minutos. Un solo operador 50-100 análisis por día.
Confiabilidad	buena; resultados precisos y altamente consistentes.
Precisión	alta; óptima sensibilidad.
Indicación	es recomendable en personas expuestas a organofosforados y carbamatos.
Desventajas	no recomendable para utilizar en terreno.

Colorimétrico (espectrofotométrico)*

Desarrollado por	Organización Mundial de la Salud. (adaptación de Método Ellman; con mini-espectrofotómetro).
Año	1978.
Principio	la colinesterasa hidroliza la acetiltocolina a ácido acético y tiocolina. La tiocolina forma un complejo amarillo con el DTNB cuya concentración se mide espectrofotométricamente.
Equipo	mini espectrofotómetro portátil.
Destreza del operador	buena.
Material biológico	sangre total.
Unidad de medida	micromoles de sustrato hidrolizado/minuto/ml.
Rendimiento	pruebas completas en 5-10 minutos. Un solo operador 50 análisis/día.
Confiabilidad	buena; igual a Ellman.
Precisión	alta.
Indicación	recomendable para expuestos a organofosforados y carbamatos. Su gran ventaja es la utilización en terreno.

* No disponible en el comercio por parte de la OMS

Colorimétrico (espectrofotométrico)

Desarrollado por	Ellman (modificado por EQM Research en EUA).
Año	1986.
Principio	la colinesterasa hidroliza la acetilcolina a ácido acético y tiocolina; ésta reacciona con DTNB formando un complejo amarillo cuya concentración se mide espectrofotométricamente.
Equipo	mini espectrofotómetro, cronómetro y termómetro.
Destreza del operador	buena.
Material biológico	sangre total, glóbulos rojos o plasma.
Unidad de medida	U/ml ó U/g Hb.
Rendimiento	50 análisis por día/operador.
Confiabilidad	buena.
Precisión	alta.
Indicación	para población expuesta a organofosforados y carbamatos. Recomendable para uso masivo en terreno.

Colorimétrico (tintométrico)

Desarrollado por	Edson.
Año	1955.
Principio	la sangre de una persona expuesta y de un control (no expuesto) se incuba con acetilcolina y el indicador azul de bromotimol. El cambio de color indica el ácido producido por la hidrólisis de la acetilcolina y se mide por comparación con una carta patrón o comparador de colores. El tiempo requerido para alcanzar el 100% de la actividad colinesterásica se establece con una muestra control (de una persona no expuesta a inhibidores de la enzima). La velocidad de reacción depende de la temperatura y para cada temperatura existe un tiempo de lectura según tablas. Es un procedimiento simple, con lectura directa e inmediata en porcentajes de actividad colinesterásica.
Equipo	completamente portátil con disco comparador, termómetro y cronómetro.
Destreza del operador	regular.
Material biológico	sangre total.
Unidad de medida	porcentaje de inhibición. El disco del comparador cubre un campo de 0 100% de actividad con intervalos de 12,5%.
Rendimiento	aproximadamente 100 pruebas por día por operador.
Confiabilidad	regular.
Precisión	media.
Indicación	sólo mide la depresión colinesterásica inducida por organofosforados, no la inducida por carbamatos. Adecuada para uso masivo en terreno. Es frecuentemente empleado en la actualidad en América Latina con el equipo Lovibond producido en Inglaterra.

Colorimétrico (tintométrico)

Desarrollado por	Acholest (variación del método Edson).
Principio	se adiciona suero o plasma directamente a un papel filtro previamente impregnado con éter de colina y azul de bromotimol. Se observa cambio de color comparándolo con un papel similar sin éter de colina, pero con pH ácido y azul de bromotimol. La colinesterasa plasmática hidroliza el sustrato en el papel, liberando el ácido, el cual cambia lentamente el color del indicador en el papel de azul fuerte a amarillo verdoso. Se mide la actividad por el tiempo necesario para que en color en el papel de prueba alcance el color del papel de control; mientras más corto el tiempo más elevada estará la actividad colinesterásica.
Equipo	portátil con papeles reactivos. Es un equipo pequeño y es de fácil empleo en el terreno.
Destreza del operador	buena.
Material biológico	plasma o suero sanguíneo. Se puede utilizar una gota de sangre con separación del plasma en el terreno.
Rendimiento	método relativamente rápido. Pruebas completas de 6 a 30 minutos. Pueden ser efectuadas simultáneamente en terreno varias pruebas.
Confiablez	regular.
Precisión	media.
Indicación	sirve para medir depresión colinesterásica inducida tanto por organofosforados como por carbamatos. Recomendado para uso masivo en terreno.
Desventajas	es necesario esperar que el cambio de color alcance el del control.

Colorimétrico (tintométrico)

Desarrollado por	Pharmachim (Bulgaria).
Principio	la colinesterasa cataliza la hidrólisis de la acetilcolina en colina y ácido acético. La actividad de la enzima se determina por la cantidad de ácido acético producido, que cambia el color del papel reactivo impregnado con pH indicador adecuado. El tiempo para la lectura depende de la temperatura ambiente.
Equipo	portátil con papeles reactivos, cronómetro y termómetro.
Destreza del operador	regular.
Material biológico	suero o plasma.
Unidad de medida	unidad internacional por ml (UI/ml).
Rendimiento	aproximadamente 200 análisis por operador por día.
Confiablez	regular.
Precisión	media.
Indicación	recomendable para población expuesta a organofosforados y carbamatos. Indicado para uso masivo en terreno.

Titulación (pH STAT)

Desarrollado por	Naab y Whitfield.
Año	1967.
Principio	el ácido acético liberado por la hidrólisis de la enzima se trata con una base (usualmente hidróxido de sodio) mientras se conserva el pH con un potenciómetro. Se mide la cantidad de base por unidad de tiempo.
Equipo	moderadamente complejo aunque fácil de manejar: registrador de volumen, potenciómetro, baño a temperatura constante.
Destreza del operador	excelente.
Material biológico	sangre total, glóbulos rojos o plasma.
Unidad de medida	micromoles/min/ml.
Rendimiento	sólo puede hacerse un análisis individual cada 10 minutos. Cubre todo el rango de pH. Puede modificarse para estudios de concentración de sustrato y enzima, temperatura, pH y otros factores.
Confiabilidad	muy buena.
Precisión	alta; buena sensibilidad y reproducibilidad. Posee sensibilidad y precisión mayores a las de Michel y de Ellman.
Indicación	es recomendable en población expuesta a organofosforados y carbamatos.

Barométrico

Desarrollado por	Warburg.
Año	1933.
Principio	el ácido formado por la hidrólisis de la acetilcolina reacciona con el bicarbonato para producir CO ₂ ; se miden los cambios de presión por unidad de tiempo.
Equipo	complejo: manómetro, baño a temperatura constante. Equipo frágil.
Destreza del operador	excelente.
Material biológico	en glóbulos rojos o plasma.
Unidad de medida	en micromoles de CO ₂ /ml/minuto u hora.
Rendimiento	fluctuación pH: 7,2-7,7. Se necesitan 30 minutos para alcanzar la curva de calibración.
Confiabilidad	muy buena.
Precisión	alta.

Anexo 6**Hallazgos de laboratorio encontrado en personas con intoxicación por plaguicidas inhibidores de colinesterasas**

Hallazgos de laboratorio	
Albiminuria	Hipercalcemia
Aminoaciduria	Leucopenia
Anemia (intoxicación crónica)	Leucocitos con neutrofilia y linfocitopenia (intoxicación aguda)
Aumento de gammaglobulina	Niveles disminuidos de TGP y TGO
Eosinopenia (intoxicación aguda)	Trombocitopenia
Glicosuria	
Hiperglicemia	

Anexo 7

Datos más importantes de los pacientes intoxicados por inhibidores de las colinesterasas

Expediente	F.N.	Sexo	Dirección	Ingreso	Egreso
1996498	12.03.78	F	Pitahaya	07.01.00	11.01.00
Datos importantes					
<p>Problemas con su novio.</p> <p>Intento autoeliminación con OF.</p> <p>Otros intentos de suicidio (con cuchillo en oído a los 15 años y cortadura de ambas muñecas a los 17 años).</p> <p>Violada a los 14 años. Hecho queda impune ante la ley.</p> <p>Embarazada a los 16 años.</p>					

Expediente	F.N.	Sexo	Dirección	Ingreso	Egreso
3374228	26.06.81	M	Dulce Nombre	03.02.00	06.02.00
Datos importantes					
<p>Operario.</p> <p>Intento de autoeliminación por problemas familiares.</p> <p>Ingiere Lannate.</p>					

Expediente	F.N.	Sexo	Dirección	Ingreso	Egreso
3369837	30.10.80	M	Tejar, El Guarco	24.06.00	27.06.00
Datos importantes					
<p>Diagnóstico de ingreso: intoxicación con OF.</p> <p>Ocupación: operario industrial en fábrica de agroquímicos.</p> <p>“Estaba envasando y formulando agroquímicos (Malatión y Paracuat)”.</p>					

Expediente	F.N.	Sexo	Dirección	Ingreso	Egreso
3222128	03.08.57	M	San Juan de Chicua	20.06.00	28.06.00
Datos importantes					
<p>Intoxicación con Gramoxone.</p> <p>Ocupación: agrícola.</p> <p>Ingiere aproximadamente 1 onza después de una disputa con su esposa, aunque él dice que fue accidental.</p> <p>Paciente estaba bajo los efectos del alcohol.</p>					

Expediente	F.N.	Sexo	Dirección	Ingreso	Egreso
3524997	25.04.00	M	Corralillo	28.12.00	04.01.01
Datos importantes					
<p>Actividad ocupacional del padre: floricultura.</p> <p>Diagnóstico de ingreso: vómitos incohercibles.</p> <p>Fumigación de la casa vecina; por corrientes de aire aparentemente el niño inhaló Tamarón.</p>					

Expediente	F.N.	Sexo	Dirección	Ingreso	Egreso
3498430	08.11.96	M	Paraíso	02.02.00	05.02.00
Datos importantes					
<p>Diagnóstico de ingreso: vómitos incohercibles.</p> <p>Intoxicación accidental con Gramoxone.</p> <p>Ocupación del padre: producción de fresas.</p> <p>Familia en contacto estrecho y crónico con el tóxico para fumigar los cultivos de fresas y ese día hubo un derrame.</p>					

Expediente	F.N.	Sexo	Dirección	Ingreso	Egreso
1882652	07.07.72	M	León Cortés	27.11.00	29.11.00
Datos importantes					
Autoeliminación con OF (Tamarón).					
Depresión y ha estado tomando mucho "guaro".					
Ocupación: agrícola.					

Expediente	F.N.	Sexo	Dirección	Ingreso	Egreso
1347894	12.02.47	M	Tarrazú	01.01.00	11.01.00
Datos importantes					
Diagnóstico de ingreso: Intento de autoeliminación con Lannate.					

Expediente	F.N.	Sexo	Dirección	Ingreso	Egreso
3374228	26.06.81	M	Dulce Nombre	20.04.01	25.04.01
Datos importantes					
Ocupación: operario.					
Autoeliminación por problemas familiares y económicos.					
Ingirió Lannate.					

Expediente	F.N.	Sexo	Dirección	Ingreso	Egreso
3202187	22.01.54	M	San Rafael	13.10.54	22.10.01
Datos importantes					
Empleado de la CCSS.					
Autoeliminación con OF.					
Dicen familiares que es una persona manipuladora insinuando que se va a morir o que se va a suicidar.					

Expediente	F.N.	Sexo	Dirección	Ingreso	Egreso
3381106	17.06.82	M	Tejar, El Guarco	22.02.01	27.02.01
Datos importantes					
<p>Ocupación: chofer.</p> <p>Diagnóstico de ingreso: Autoeliminación con Gramoxone.</p> <p>Ingiere un "sorbo" por pelea con novia y se sentía deprimido.</p> <p>Ha utilizado drogas como cocaína y marihuana.</p>					

Expediente	F.N.	Sexo	Dirección	Ingreso	Egreso
3311953	03.01.71	F	Paraíso	14.10.01	25.10.01
Datos importantes					
<p>Ama de casa.</p> <p>Autoeliminación con Gramoxone por problemas familiares.</p>					

Expediente	F.N.	Sexo	Dirección	Ingreso	Egreso
3425953	30.01.88	F	Llano Grande	24.11.01	11.12.01
Datos importantes					
<p>Estudiante.</p> <p>Diagnóstico de ingreso: paro respiratorio.</p> <p>Diagnóstico de egreso: intento de autoeliminación con OF.</p> <p>Ella dice que "sus padres no la quieren" ya que no la sacan a pasear y a su hermano sí.</p>					

Expediente	F.N.	Sexo	Dirección	Ingreso	Egreso
1764072	10.04.66	M	Agua Caliente	03.06.01	06.06.01
Datos importantes					
<p>Ocupación desconocida.</p> <p>Intento de autoeliminación con Lannate y otros productos.</p>					

Expediente	F.N.	Sexo	Dirección	Ingreso	Egreso
6273886	13.03.76	M	Agua Caliente	28.07.01	02.08.01
Datos importantes					
<p>Soltero.</p> <p>Ocupación: agricultor.</p> <p>Ingesta accidental de agua contaminada con Gramoxone (5 tragos).</p> <p>Antecedentes de drogadicción: crack, marihuana, cocaína.</p> <p>Malas relaciones intra familiares; incluso vive con un amigo.</p>					

Expediente	F.N.	Sexo	Dirección	Ingreso	Egreso
3495307	27.05.96	M	Guadalupe, Cartago	23.01.01	26.01.01
Datos importantes					
<p>Diagnóstico de ingreso: observación por intoxicación.</p> <p>Ingiere accidentalmente arroz con Lannate que preparan en la casa para matar los ratones.</p>					

Expediente	F.N.	Sexo	Dirección	Ingreso	Egreso
3219237	12.02.57	M	Tierra Blanca	05.08.01	----
Datos importantes					
<p>Ocupación: agricultor.</p> <p>Fallecido con traslado a la Medicatura Forense.</p>					

Expediente	F.N.	Sexo	Dirección	Ingreso	Egreso
3528908	24.08.78	M	Santa María de Dota	29.06.01	04.07.01
Datos importantes					
<p>Ocupación: agricultor.</p> <p>Diagnóstico de autoeliminación con Paracuat.</p> <p>Datos de violencia doméstica.</p> <p>Toma Paracuat posterior a discusión familiar.</p>					

Expediente	F.N.	Sexo	Dirección	Ingreso	Egreso
3218971	31.08.00	M	Frailles, Desamp.	11.10.01	17.10.01
Datos importantes					
<p>Contacto accidental con OF (Gramoxone).</p> <p>Madre lo encuentra jugando con botella de Paracuat, ya que un trabajador estaba fumigando en la parte posterior y dejó envases cerca de un tubo de cañería.</p>					

Expediente	F.N.	Sexo	Dirección	Ingreso	Egreso
3520278	27.09.99	M	León Cortés	10.08.01	17.08.01
Datos importantes					
<p>Diagnóstico de ingreso: intoxicación accidental con Gramoxone.</p> <p>Ocupación del padre: agricultor.</p> <p>Madre lo encuentra con las manos y la boca manchado con Gramoxone.</p>					

Bibliografía

- (1) <http://www.uninet.edu/tratado/c1005>. Capítulo 10.5: Intoxicación por organofosforados.
- (2) Campos Gómez, Irene. **Saneamiento ambiental**. UNED. San José, Costa Rica. 1997. pp153-179.
- (3) <http://www.monografias.com.mx/art26>. **Fisiopatología de la intoxicación por inhibidores de la colinesterasa.**
- (4) http://www.colvet.es/infovet/nov99/ciencias_v/articulo1. **Patología en pequeños rumiantes.**
- (5) Henao H., Samuel y Corey O., Germán. **Plaguicidas inhibidores de las colinesterasas**. OPS, OMS. México, 1991. pp 18-29, 90-93, 102-103, 141-149.
- (6) Morgan, Donald P. **Diagnóstico y tratamiento de los envenenamientos con plaguicidas**. 3ra edición. pp 1-13.
- (7) INCAP, ECO, UNED. **Diagnóstico, tratamiento y prevención de intoxicaciones agudas por plaguicidas**. Costa Rica, 2000. pp 1-44.
- (8) <http://www.fuf.es/amelero/textos/pestic>. **Riesgo y patología tóxica por pesticidas.**
- (9) <http://www.mipediatra.com.mx/pediatras/OF>. **Intoxicación por organofosforados.**
- (10) <http://www.puntex.es/veryoir/daros143>. **Daños oculares producidos por plaguicidas organofosforados.**
- (11) <http://www.mdaua.org/espanol/esp-fa-mg-effects.html>. **Los hechos acerca de la Miastenia Gravis.**
- (12) http://www.lafacu.com/apuntes/medicina/farma_musca/. **Fármacos muscarínicos y antinicotínicos.**
- (13) <http://www.dgei.insp.mx/salud/36/366-68>. **Control de los riesgos para la salud generados por los plaguicidas organofosforados en México: retos ante el tratado de libre comercio.**
- (14) <http://www.ecomchaco.com.ar/SociedadMedicina/JornadasSobrePlaguicidas/facultad%20de%20bromatologia.htm>. **Colinesterasas.**
- (15) <http://www.hva.org.ar/ata/resumen/xicongreso/be15>. **El eritrocito como sistema alternativo para la evaluación de efectos de organofosforados.**

- (16) Panfleto informativo: **Tamarón 60 SL**. Bayer, **eVigras 35.6 SL**, Seracsa.
- (17) Entrevista realizada a la Msc. Sara Cubillo Escalante, psicóloga del Hospital Max Peralta de Cartago.
- (18) Entrevista realizada al personal de “La Casa del Agricultor” ubicada en Cartago.
- (19) OMS. **Trastornos mentales y del comportamiento: descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico (CIE 10)**. España, 1992. pp 158-163, 182-190.
- (20) Fenichel, Otto. **Teoría psicoanalítica de las neurosis**. 6ta reimpresión. Editorial Paidós. México, 1991. pp 197-200, 307-312.
- (21) <http://www.fepafem.org/guias/10.10.html>. **Intoxicaciones agudas**.

Otra bibliografía consultada

Dreisbach, Robert H. **Manual de Toxicología Clásica: prevención, diagnóstico y tratamiento**. 5ta edición. Editorial El Manual Moderno, SA de CV. México, 1989.

Universidad de Antioquia e Instituto de Seguros Sociales. **Actividad colinesterásica en menores trabajadores**. Editorial Lealon. Medellín, Colombia, 1990.

Picado Rojas y Ramírez Matamoros. **Guía de agroquímicos**. Publicado por: Desarrollo y Registro de Agroquímicos S.A y Agrocontinental S.A. Costa Rica, 1998.

<http://www.hva.org.ar/ata/resumen/xicongreso/bc6>. **Cálculo de un modelo teórico para estudios cinéticos de la inhibición de la acetilcolinesterasa por organofosforados**.

<http://www.smu.org.uy/publicaciones/rmu/2000vl/art2.htm>. **Intoxicación aguda por organofosforados: factores de riesgo**.

<http://www.fepafem.org/investigaciones/metalespesados/2htm>. **Clasificación y fórmula general de los organofosforados**.


<http://www.ambiente-ecologico.com/ediciones/diccionarioEcologico/diccionarioEcologico.php3>. **Diccionario ecológico**.

*Informe Final de Práctica Dirigida de Graduación presentado a la Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el Título de **Licenciado en Microbiología y Química Clínica** y grado profesional de **Doctor en Microbiología y Química Clínica**.*

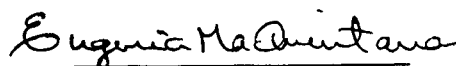
El Tribunal Examinador estuvo integrado por los siguientes miembros:



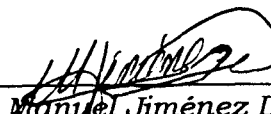
Dr. Fernando Chaves Mora
Presidente



Dra. Vivian Sánchez Rodríguez



Dra. Eugenia Quintana Guzmán



Dr. Manuel Jiménez Díaz



Dra. Alexandra Rucavado Romero