

**INTOXICACIÓN AGUDA POR ORGANOFOSFORADOS Y SUS
COMPLICACIONES. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA. ENERO A
DICIEMBRE DE 2006: ALGORITMO SEMIOLÓGICO DEL SÍNDROME
INTERMEDIO.**

GUSTAVO ANDRES CORTES PUENTES

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA, 2007**

**INTOXICACIÓN AGUDA POR ORGANOFOSFORADOS Y SUS
COMPLICACIONES. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA. ENERO A
DICIEMBRE DE 2006: ALGORITMO SEMIOLÓGICO DEL SÍNDROME
INTERMEDIO.**

GUSTAVO ANDRES CORTES PUENTES

**Trabajo de grado presentado como requerimiento para optar el título de
Medico y Cirujano.**

ASESORES:

**DOLLY CASTRO
ENFERMERA
Mg SALUD PÚBLICA Y EPIDEMIOLOGIA**

**WILLIAM DIAZ
MEDICO Y CIRUJANO
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA, 2007**

CONTENIDO

	Pag.
INTRODUCCION	10
1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	11
2. DESCRIPCIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	14
3. JUSTIFICACIÓN	16
4. OBJETIVOS	17
4.1. OBJETIVO GENERAL	17
4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	17
5. MARCO TEORICO DE LA INTOXICACION POR ORGANOFOSFORADOS	18
5.1. HISTORIA	18
5.2. QUIMICA Y COMPUESTOS MÁS UTILIZADOS	19
5.3. METABOLISMO	20
5.4. MECANISMO DE ACCION	20
5.5. INTOXICACIONES AGUDAS POR INSECTICIDAS	21
5.5.1. Epidemiología.	21
5.5.2. Tóxicos implicados.	22
5.5.3. Compuestos mas utilizados	22
5.5.3.1. Clorpirifos.	22
5.5.3.2. Dimetoato..	22
5.5.3.3. Fention.	22
5.5.3.4. Isofenfos.	22
5.5.3.5. Malation.	23
5.5.3.6. Metamidofos.	23
5.5.3.7. Monocrotofos.	23
5.5.3.8. Paration.	23
5.5.4. Vía de entrada del toxico	23
5.5.4.1. Vía digestiva.	23
5.5.4.2. Vías cutáneo-mucosa y respiratoria.	23
5.5.4.3. Vía parenteral.	24
5.5.5. Intencionalidad	24
5.5.5.1. Intoxicaciones accidentales.	24
5.5.5.2. Intoxicaciones voluntarias.	24
5.5.6. Manifestaciones clínicas.	24
5.5.6.1. Manifestaciones colinérgicas.	24
5.5.6.2. Efectos tóxicos directos.	25
5.5.6.3. Síndrome intermedio.	25
5.5.6.4. Neuropatía retardada.	25
5.5.7. Diagnostico	25
5.5.7.1. Historia de la exposición al tóxico.	26
5.5.7.2. Manifestaciones clínicas.	26
5.5.7.3. Inhibición de la colinesterasa.	26
5.5.7.4. Respuesta a la administración de atropina.	26

	Pag.
5.5.7.5. Otras pruebas diagnósticas.	27
5.5.8. Tratamiento.	27
5.5.8.1. Tratamiento evacuante.	27
5.5.8.2. Atropina.	28
5.5.8.3. Oximas.	28
5.5.9. Complicaciones y mortalidad.	29
5.6. NEUROPATIA RETARDADA POR INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS.	30
5.6.1. Introducción.	30
5.6.2. Historia.	30
5.6.3. Epidemiología.	31
5.6.4. Etiología.	31
5.6.5. Mecanismos bioquímicos.	31
5.6.6. Tratamiento.	31
5.7. CONCEPTO DEL EXPERTO	32
6. DISEÑO METODOLÓGICO	33
6.1. TIPO DE ESTUDIO	33
6.2. DESCRIPCIÓN DEL AREA DE INVESTIGACIÓN:	33
6.3. POBLACION Y MUESTRA:	34
6.4. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	34
6.5. ESTRATEGIAS DE CONTROL DE VARIABLES DE CONFUSIÓN	35
6.6. TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE LOS DATOS.	35
6.7. INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.	36
6.7.1. Formato instructivo.	36
6.7.2. Prueba piloto.	38
6.8. CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN.	39
6.9. FUENTES DE INFORMACIÓN.	39
6.10. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS.	40
6.11. CONSIDERACIONES ÉTICAS	40
7. RESULTADOS	41
8. DISCUSION.	46
9. CONCLUSIONES	48
10. RECOMENDACIONES	49
BIBLIOGRAFÍA	50
ANEXOS	53

LISTA DE TABLAS

	Pag.
Tabla 1. Distribución por edad del grupo de estudio.	41
Tabla 2. Características sociodemográficas del grupo de estudio.	42
Tabla 3. Signos semiológicos encontrados en los pacientes con Intoxicación por Organofosforados pertenecientes al grupo de estudio.	43

LISTA DE GRAFICOS

	Pag.
Figura 1. Porcentaje de Ingresos que representa la IOF durante el año 2006 del total de ingresos de la población mayor de 14 años al servicio de Urgencias del HUHMP.	44
Figura 2. A. Distribución de pacientes Indagados y No indagados por la causa de su intoxicación. B. Distribución según causa de intoxicación de los pacientes Indagados.	45

LISTA DE ANEXOS

	Pag.
Anexo A. Operacionalización de las variables.	54
Anexo B. Instrumento de Recolección.	55
Anexo C. Modelo Administrativo.	56

RESUMEN

La intoxicación por organofosforados es una importante patología toxicológica en nuestro medio, su incidencia y mortalidad son aspectos relevantes desde el punto de vista de salud pública. Considerando nuestro hospital como punto de referencia para el departamento del Huila y otros departamentos aledaños, y la importante incidencia de esta patología demostrada por estudios previos, se decide realizar el presente estudio.

Ingresaron al grupo de estudio 63 pacientes, realizándose la revisión de historia clínica de cada uno de ellos. Una edad mayor de 14 años y la presencia de un diagnóstico clínico o paraclínico de Intoxicación por organofosforados, fueron los dos criterios de inclusión principales.

El patrón de persona con un rango de edad entre 14 y 25 años (63.5%), sin importar su sexo (relación hombre y mujer correspondiente a 1:1.1), de procedencia urbana (48%), de bajo nivel socio económico (estratos 0 y 1 con un 50.8%), siendo la población estudiantil la más involucrada (44.4%); fue el identificado como rotulador de la población a riesgo.

El presente estudio arroja una frecuencia de presentación para la Intoxicación por Organofosforados de 2.58% del total de ingresos al servicio de urgencias durante el año 2006, y de 1.58% para el síndrome intermedio del total de pacientes ingresados al estudio. Datos anteriores que se pueden aplicar a la población mayor de 14 años con diagnóstico único de intoxicación por organofosforados.

Palabras claves: Intoxicación, Organofosforados, Suicidio, Síndrome Intermedio.

ABSTRACT

Organophosphate poisoning is a so important toxicological entity in our medical action field. Its incidence and mortality are relevant aspects seen from the public health point of view. Considering the University Hospital as the referencing point for Huila and for all the surrounding departments, and regarding the important incidence of this pathology shown in previous studies, the present one was decided to be developed.

63 patients were included in the group of study. Two inclusion criteria parameters were taken in count: An age older than 14 and a clinic or paraclinic unique diagnosis of Organophosphate poisoning.

Age range within 14 and 25 years old (63.5%), gender regardless (men and women distribution 1:1.1), Urban precedence (48%), low socioeconomic level (0 and 1 stratus with a 50.8%), Scholar population being the most affected (44.4%). The former was the identified pattern in this study that would mark the population under risk.

The present study shows a presentation frequency of 2.58% for the Organophosphate poisoning among the total incoming patients in the emergency room during the 2006. 1.58% was the frequency found within the group of study for the Intermediate Syndrome. The previous data can be applied to the population older than 14 years with a unique diagnosis of Organophosphate poisoning.

Key words: Poisoning, Organophosphates, Suicide, Intermediate syndrome.

INTRODUCCION

La Intoxicación por Organofosforados (IOF) hace parte importante de la casuística toxicológica de nuestro Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Este estudio pretende identificar la frecuencia semiológica de los pacientes intoxicados por organofosforados que alcanzan la complicación neurológica del síndrome intermedio, las características sociodemográficas de los pacientes, determinar la incidencia de la intoxicación por organofosforados y la frecuencia de los agentes organofosforados implicados en la intoxicación. Con lo anterior se espera aclarar un conjunto de signos y síntomas que pudieran predecir con anticipación la complicación neurológica para la oportuna intervención terapéutica.

La importancia de este estudio radica en el beneficio que tendría la obtención de un parámetro epidemiológico y semiológico que sirva de guía para el establecimiento temprano de un tratamiento y el establecimiento del pronóstico del paciente.

La metodología utilizada en el presente estudio se fundamenta en una observación retrospectiva de la casuística de IOF en el Hospital Universitario de Neiva, para ello se realizó la revisión de las historias clínicas en el archivo del Hospital. Mediante un formato de recolección, se extrajo de las historias clínicas una serie de datos que fueron analizados y expuestos en gráficos y tablas que se podrán encontrar en este documento.

Los resultados del presente estudio ayudan a construir un panorama epidemiológico y semiológico de la intoxicación por organofosforados de una manera mas clara y localizada para nuestra región.

El presente documento contiene un marco teórico debidamente sustentado que enmarca todas las variables a considerar, información sobre la metodología, toda la información recolectada expuesta de una manera estadística y finalmente las conclusiones y recomendaciones fruto de este trabajo.

1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La química del fósforo se remonta a 1820, cuando Lassaigne estudió por primera vez las reacciones del alcohol con el ácido fosfórico. El primer agente anticolinestérasico, el tetraetil pirofosfato, se sintetizó en 1854 por Clermont; sin embargo las propiedades insecticidas de este compuesto no fueron descubiertas hasta unos 80 años después. Estas investigaciones tuvieron su continuación durante el mismo siglo en Alemania con Michaelis, que estudio los compuestos nitrofosforados, y en Rusia con Arbuznov, que describió los *Compuestos Organofosforados (COF)* trivalentes(1,5).

Los descubrimientos sobre la toxicidad de los COF llevaron a muchos investigadores a pensar en su uso como armas de guerra química. Por ello los COF fueron prohibidos como armamento químico por la Convención de Génova de la Liga de las Naciones en 1925, aunque algunos países se reservaron el derecho a utilizarlos si eran atacados primero con ellos por otros países (5).

En 1947 la compañía suiza Geigy descubrió un nuevo grupo de insecticidas, los carbamatos, que actuaban de forma similar a los IOF, aunque con efectos menos duraderos. Desde entonces hasta nuestros días se han sintetizado más de 35.000 COF (5), de los que unos 50 son los habitualmente utilizados en la agricultura (8).

Se denominan compuestos organofosforados (COF) a aquellas sustancias orgánicas derivadas de la estructura química del fósforo. Es muy amplia la lista de utilidades de estas sustancias. En Medicina los COF se han utilizado clásicamente para el tratamiento de la miastenia gravis, el glaucoma, el íleo paralítico y la atonía vesical, y más, recientemente para tratar algunos tumores la enfermedad de Alzheimer y la retinitis por citomegalovirus (5). En la industria los COF se utilizan como aditivos del petróleo, disolventes, en las industrias de colorantes, barnices, cuero artificial, aislantes eléctricos, impermeabilizantes, ignífugos, ablandadores de plásticos, plastificantes del caucho etc. En el ámbito doméstico los COF forman parte de la formulación de muchos insecticidas para cucarachas y hormigas (1).

La intoxicación por organofosforados representa en nuestro departamento y en nuestro país una importante causa de muertes suicidas, así lo demuestran estudios realizados por la OMS (14,15,16) y la Agencia para las sustancias tóxicas y registro de enfermedades de Atlanta, Georgia en los Estados Unidos (1) en los cuales se establece que la relación es de 1:6 entre casos notificados y los no notificados, las causas que muestran los reportes se distribuyen en 56% por intentos de suicidio, 26% por accidentes y uso inadecuado de plaguicidas, el

19.1% por efectos crónicos específicos y el 0.9% por efectos crónicos inespecíficos.

En el estudio realizado en el Hospital Universitario de Neiva, con una casuística de 67 pacientes intoxicados atendidos en cuidado intensivo se determinó que la edad promedio fue de 23.2 +/- 9.4 años (rango 14 -56 años), con el 53 % de los casos en el grupo etáreo de 14 a 20 años; el 58.2 % fueron mujeres y la relación hombre mujer fue de 1:1.3. El 45 % se presentó en población estudiantil, el 31 % en agricultores, el 22 % en amas de casa y el 2% en profesionales de salud. En el 100 % de los casos la intoxicación fue intencional con fines suicidas. El 91% de los pacientes se intoxicaron con organofosforados y el 9% con mezcla de organofosforado y organoclorados; los datos obtenidos de Medicina Legal reportaron que la distribución de las 148 muertes por plaguicidas entre enero 01 de 1999 a diciembre 31 de 2002, fue la siguiente: 71 (48%) organoclorados, 47 (31.8%) órgano fosforados, 25 (16.9%) carbamatos y 5 (0.3 %) por paraquat (12).

Dentro de este contexto el Instituto Nacional de salud realizó, en conjunto con el gobierno del Salvador, un estudio de vigilancia en salud pública de las intoxicaciones por organofosforados donde se documenta que los productos Organofosforados y Carbamatos (cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa) representan mas del 50% del total de atenciones por plaguicidas ocurridas en país en los últimos 7 años (8).

La compleja gama de complicaciones neurológicas y su asociación directa con la neurotoxicidad de los organofosforados fueron evidenciadas por primera vez en 1987 en el estudio realizado por Senanayake y Karalliedde en el que fueron observados 10 pacientes que presentaban parálisis de los músculos proximales de las extremidades, flexores del cuello, nervios motores craneales y músculos respiratorios 24 a 96 horas después de la intoxicación por organofosforados, específicamente después de una fase colinérgica bien definida; 4 de estos pacientes requirieron urgente soporte ventilatorio y los síntomas de parálisis permanecieron por más de 18 días, uno de los pacientes desarrolló una polineuropatía retardada y finalmente 3 pacientes murieron. Los estudios de electromiografía mostraron una falla en la estimulación tetánica sugestiva de un defecto postsináptico. Así se evidenció en estos pacientes el llamado Síndrome Intermedio, que se instaura después de una crisis colinérgica aguda y previamente al desarrollo de la neuropatía retardada (21,22).

Sin embargo, no solo el anterior artículo mencionado desarrolla el tema de la intoxicación por organofosforados y sus complicaciones neurológicas. Alrededor del mundo y en especial en aquellos países donde el uso de los insecticidas organofosforados es algo prevalente en el proceso agrícola, también se han realizado concluyentes estudios al respecto. Poojara L y cols en su destacado estudio llevado a cabo en Chennai, India realizan una descripción de la clínica de

la intoxicación por organofosforados y el diagnóstico del síndrome intermedio; los autores definen este último como aquel cuadro clínico que posterior a una crisis colinérgica aguda requiere soporte ventilatorio urgente. 45 pacientes admitidos con el diagnóstico de intoxicación aguda por organofosforados durante el periodo comprendido entre Abril de 2002 y Marzo de 2003 fueron incluidos en el estudio. Los resultados mostraron que 9 de los pacientes requirieron ventilación mecánica por más de 6 días y persistieron con los síntomas de parálisis. Solo 2 de estos 9 pacientes mostraron una falla postsináptica en la placa motora en los estudios electromiográficos. La prueba diagnóstica utilizada para estos pacientes fue la Estimulación Repetitiva del Nervio (RSN) donde se mide la resistencia tetánica de los músculos, sin embargo esta prueba solo fue positiva en 2 de los pacientes. La conclusión del estudio tiene dos claras premisas, la primera hace referencia a la RNS como un marcador muy poco sensible para el diagnóstico de Síndrome Intermedio, y segundo que el tipo de organofosforado consumido variaba en cada paciente existiendo una relación directamente proporcional entre la pureza del organofosforado y la gravedad del cuadro clínico; necesitándose de manera definitiva predictores clínicos directos del síndrome intermedio (2,17).

Los estudios sobre la clínica exacta del Síndrome Intermedio no muestran un panorama claro o exacto. En nuestro país no hay un antecedente investigativo identificable en la revisión de la literatura donde se trate de establecer cuál es la cascada de eventos clínicos que identifica el Síndrome Intermedio de acuerdo con el tipo de organofosforado más comúnmente utilizados.

2. DESCRIPCIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Después de su descubrimiento, los organofosforados empezaron a ser producidos industrialmente y utilizados por primera vez como insecticidas en Alemania. En la actualidad el uso de los plaguicidas organofosforados es estimado en varios miles de toneladas en todo el mundo, desplazando a los insecticidas organoclorados por su menor persistencia en el medio ambiente (5,13). Esto constituye una gran oportunidad exposicional para la población en general, y en especial para aquella que tiene como ocupación la agricultura.

El Hospital Universitario de Neiva “Hernando Moncaleano Perdomo” siendo un servicio de salud de tercer nivel y centro de referencia principal de los departamentos de Huila, Putumayo y Caquetá; es el escenario ideal para llevar a cabo este proyecto de investigación.

Las características geográficas y climáticas de los departamentos mencionados, los convierten en regiones agrícolas por excelencia; estas cualidades y específicamente el tipo de cultivos de estos departamentos, todos ellos con una gran demanda de plaguicidas para su óptimo proceso de germinación como lo son el arroz y el sorgo, los ratifican como departamentos en los cuales la frecuencia de intoxicados por organofosforados es alta (8).

Todo lo anterior aunado al déficit en las buenas practicas laborales de los consorcios cultivadores en cuanto a normas de bioseguridad para sus empleados, el bajo nivel educativo de los trabajadores de los cultivos y la casi nula educación que se les brinda a los mismo respecto al riesgo exposicional de los plaguicidas; son factores que influyen de manera importante en la alta frecuencia de intoxicaciones accidentales que se presentan en estos departamentos.

La OPS/OMS señala que el suicidio es una de las tres principales causas de mortalidad en todos los países del mundo entre personas de 15 a 34 años de edad. Estimados de la OPS/OMS indicaban que en el año 2000 murieron por suicidio aproximadamente un millón de personas. Pero la organización también enfatiza el hecho de que ese mismo año, un número de personas entre 10 y 20 veces superior intentaron cometer suicidio, representando con ello una muerte por suicidio cada 40 segundos y un intento de suicidio cada 3 segundos en promedio, respectivamente (14,16). En Colombia para el año 1994, según la OMS en su reporte mundial más reciente *Suicide Rates (per 100,000) by country, year, and*

sex., la tasa de suicidio para el hombre fue de 5.5 y para la mujer de 1.5 por cada 100 000 habitantes (15).

La alta incidencia de suicidio y su gran relación con las intoxicaciones por organofosforados (12) constituyen un problema de salud pública importante, además el síndrome intermedio implica un alto costo en el manejo médico debido a la necesidad de Unidad de Cuidados Intensivos y soporte ventilatorio de los pacientes que desarrollan el síndrome; siendo esto último una problemática económica contundente que esta dentro del marco de la intoxicación por organofosforados.

En el ejercicio médico del Hospital Universitario de Neiva “Hernando Moncaleano Perdomo” la intoxicación por organofosforados es un evento clínico importante y frecuente (12). La historia natural de la intoxicación sin una intervención médica adecuada puede llegar a ser mortal y las complicaciones neurológicas que se presentan incluso en presencia de un tratamiento médico instaurado son de una gravedad considerable (17,21,22).

A pesar de que solo entre un 3% - 5% de los pacientes intoxicados por organofosforados sufren el Síndrome Intermedio, una de las complicaciones neurológicas por la intoxicación, su mortalidad sobrepasa el 50% y estas complicaciones y la severidad general de la intoxicación son dependientes de la pureza del agente organofosforado (17,25).

Además de la gravedad de incidencia de la intoxicación por organofosforados y por supuesto de sus complicaciones, el servicio médico de nuestra región se ve enfrentado a la inexistencia de parámetros clínicos claros de diagnóstico temprano y por ende de tratamiento directo para las complicaciones neurológicas de la intoxicación por organofosforados, todo esto debido a que los reportes y estudios dedicados al establecimiento de estos parámetros se ven influenciados por los tipos de organofosforados que son más frecuentemente utilizado en el país donde se realizaron éstos estudios; brindando así solo una no muy clara aproximación para nuestro medio (17,19).

La no disposición de una prueba diagnóstica específica para el Síndrome intermedio y la relación de éste último con la pureza del organofosforado (17) crean un marco perfecto para plantear la pregunta: *¿Cuál es el algoritmo semiológico de los pacientes intoxicados por organofosforados que alcanzan el síndrome intermedio en el hospital universitario de Neiva durante el periodo de Enero a Diciembre de 2006?*

3. JUSTIFICACIÓN

Durante la práctica clínica en nuestro Hospital Universitario es posible detectar la problemática que representa la intoxicación por organofosforados. Esta experiencia se convirtió en la fuente perfecta para indagar sobre cual sería el momento más oportuno para aplicar un posible tratamiento directo de las complicaciones neurológicas de la intoxicación. Tratando de resolver esta pregunta en la revisión bibliográfica, fue evidente que para nuestro medio no existe una clara secuencia clínica que nos permita identificar en etapas tempranas el síndrome intermedio, etapas durante las cuales sería adecuado aplicar un tratamiento directo a la neurotoxicidad.

Como ya se esclareció en el planteamiento del problema, el síndrome intermedio presenta una alta tasa de mortalidad y altos costos de tratamiento hospitalario cuando se instaura de manera franca. Estas características de la complicación neurológica de la intoxicación por organofosforados son puntos estratégicos en los cuales se pueden realizar intervenciones, y es precisamente lo que se lograría con la respuesta a la pregunta de investigación, crear un contexto claro de semiología alrededor del síndrome intermedio que brindaría tres importantes aportes:

- Conocimiento claro de la presentación típica para nuestra región de la intoxicación por organofosforados y de su complicación el síndrome intermedio.
- Posibilidades de intervención temprana de estas complicaciones.
- Una estrategia para disminuir la mortalidad de la intoxicación por organofosforados en nuestro hospital mediante la intervención de sus complicaciones que serían diagnosticadas precozmente a través del algoritmo semiológico obtenido del síndrome intermedio.

Todo lo anterior aunado a la posibilidad de conocer las características sociodemográficas de los pacientes ingresados al estudio y a la determinación de la frecuencia de cada organofosforado que se identifique como agente de la intoxicación. Serían de ayuda como factores que determinarían una mayor o menor probabilidad para el desarrollo del síndrome intermedio, lo cual resultaría en una gran productividad en los resultados médicos que se obtengan en estos pacientes.

Los postulados anotados son el sustento para el desarrollo de este proyecto de investigación, y las características asistenciales de nuestro hospital serían la justificación para tomarlo como área de investigación.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Identificar la secuencia semiológica en los pacientes intoxicados por organofosforados que alcanzan la complicación neurológica del síndrome intermedio.

4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes intoxicados por organofosforados.
- Estratificar signos y síntomas predictores del Síndrome Intermedio.
- Determinar la incidencia de intoxicación por organofosforados en el Hospital Universitario de Neiva, en el periodo de estudio.
- Identificar la incidencia del Síndrome Intermedio entre los pacientes diagnosticados con intoxicación por organofosforados en el Hospital Universitario de Neiva, durante el periodo de estudio.
- Describir la frecuencia de los organofosforados implicados en la intoxicación de los pacientes ingresados al estudio.

5. MARCO TEORICO DE LA INTOXICACION POR ORGANOFOSFORADOS

Se denominan compuestos organofosforados (COF) a aquellas sustancias orgánicas derivadas de la estructura química del fósforo.

Es muy amplia la lista de utilidades de estas sustancias. En Medicina los COF se han utilizado clásicamente para el tratamiento de la miastenia gravis, el glaucoma, el íleo paralítico y la atonía vesical, y más, recientemente para tratar algunos tumores la enfermedad de Alzheimer y la retinitis por citomegalovirus (1). Algunos países utilizan los COF como armas de guerra química (5). En la industria los COF se utilizan como aditivos del petróleo, disolventes, en las industrias de colorantes, barnices, cuero artificial, aislantes eléctricos, impermeabilizantes, ignífugos, ablandadores de plásticos, plastificantes del caucho etc. En el ámbito doméstico los COF forman parte de la formulación de muchos insecticidas para cucarachas y hormigas (5).

Sin embargo el uso más relevante de los COF es en la agricultura fundamentalmente como insecticidas, y en menor grado como helminticidas, acaricidas, nematocidas, fungicidas y herbicidas. En la actualidad los insecticidas organofosforados (IOF) son los plaguicidas empleados con mayor frecuencia en todo el mundo, y por ello son frecuentes las intoxicaciones por estas sustancias.

5.1. HISTORIA

La química del fósforo se remonta a 1820, cuando Lassaigne estudió por primera vez las reacciones del alcohol con el ácido fosfórico.

El primer agente anticolinestérasico, el tetraetil pirofosfato, se sintetizó en 1854 por Clermont; sin embargo las propiedades insecticidas de este compuesto no fueron descubiertas hasta unos 80 años después. Estas investigaciones tuvieron su continuación durante el mismo siglo en Alemania con Michaelis, que estudió los compuestos nitrofosforados, y en Rusia con Arbuznov, que describió los COF trivalentes(1,5).

Los descubrimientos sobre la toxicidad de los IOF llevaron a muchos investigadores a pensar en su uso como armas de guerra química. Por ello los COF fueron prohibidos como armamento químico por la Convención de Génova de la Liga de las Naciones en 1925, aunque algunos países se reservaron el derecho a utilizarlos si eran atacados primero con ellos por otros países (5).

En 1947 la compañía suiza Geigy descubrió un nuevo grupo de insecticidas, los carbamatos, que actuaban de forma similar a los IOF, aunque con efectos menos duraderos.

Desde entonces hasta nuestros días se han sintetizado más de 35.000 COF (5), de los que unos 50 son los habitualmente utilizados en la agricultura (8).

5.2. QUIMICA Y COMPUESTOS MÁS UTILIZADOS

En 1937 Schrader describió la fórmula general de los COF, donde R1 y R2 pueden ser un grupo alquil, alcoxi, ariloxi, amido o mercapto, y X un halógeno, cianuro, tiocianato, fenoxi, tiofenoxi, fosfato o carboxilo (27).

Según sea el grupo sustituido, se han propuesto diversas clasificaciones de los COF, aunque la más empleada es la de Holmstedt. Este autor clasifica los COF en 4 categorías de acuerdo con el carácter del grupo X: I (X contiene un nitrógeno cuaternario), II (X es flúor), III (X es un grupo CN, OCN, SCN u otro halogenado que no sea flúor) y IV (X es otra molécula). Los compuestos de la categoría I (fosforilcolinas) no sólo son potentes inhibidores de la CE, sino que además tienen acción colinérgica directa. Por ello son los compuestos más tóxicos. No se utilizan como insecticidas. Uno de ellos, el ecotiofato, se utiliza en el tratamiento del glaucoma (27).

Los compuestos de la categoría II (fluorofosfatos), aunque también son muy tóxicos, lo son menos que los anteriores. Además son muy volátiles, y por ello se han empleado fundamentalmente como gases de guerra. Se han denominado "gases nerviosos" porque su efecto predominante es sobre el sistema nervioso central (SNC). Quizás la sustancia más representativa de esta categoría es el sarín, que fue creado como arma química durante la II Guerra Mundial y recientemente fue empleado por grupos terroristas en Japón (1,5). Muchos de los datos que conocemos sobre los COF es por el estudio de los tóxicos de esta categoría. Sólo unos pocos compuestos de este grupo se han utilizado como insecticidas.

Los compuestos de la categoría III son menos tóxicos que los anteriores. No se utilizan como insecticidas y si como gases nerviosos de guerra, como el tabún.

En la categoría IV se incluyen la mayoría de los compuestos que hoy se utilizan como IOF. Estos se subdividen en 8 grupos en relación a los sustituyentes R1 y R2: IV.1. dimetoxi, IV.2. dietoxi, IV.3. otros dialkoxi, IV.4. diamino, IV.5. clorados y otros dialkoxi (cloretoxi), IV.6. tritioalquil (tritiobutil), IV.7. trifenil y IV.8. sustituyentes mixtos. La mayoría de los IOF y los acaricidas actuales son derivados dimetoxi o dietoxi. Aunque algunos IOF pertenecen a los otros subgrupos, en ellos se incluyen básicamente defoliantes, fungicidas,

antihelmínticos y rodenticidas. En la categoría IV también se incluyen otros compuestos que no tienen interés como pesticidas, Como el triortocresilfosfato (TOCF) que es un aditivo para gasolinas y lubricantes (5,27).

5.3. METABOLISMO

En general los COF son sustancias muy liposolubles. Su volatilidad es variable, aunque se suelen utilizar como IOF los compuestos menos volátiles. Una vez que entran en un organismo vivo, poseen una corta vida media en el plasma y un elevado volumen de distribución en los tejidos (5,27).

Los COF son atacados por una serie de enzimas (esterasas, enzimas microsomiales, 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. Pero a veces el metabolismo aumenta su toxicidad, como sucede con las formas oxón en que son transformadas el paratión y el malatión (5).

Debido a su alta liposolubilidad los COF se acumulan en tejidos ricos en grasas, como el panículo adiposo o el tejido nervioso, desde donde pueden ser liberados nuevamente al torrente sanguíneo. Los COF se eliminan por vía urinaria y heces, en su forma activa o previa metabolización hepática (27).

5.4. MECANISMO DE ACCION

Los COF pueden producir cuatro tipos de efectos tóxicos:

- Inhibición de la enzima CE, produciendo una sobreestimulación colinérgica, que será la que dominará el cuadro.
- Acción tóxica directa sobre distintos parénquimas, al igual que cualquier otro tóxico.
- Disfunción de la placa neuromuscular postsináptica, dando lugar al llamado "síndrome intermedio".
- Inhibición de la enzima esterasa neurotóxica (ENT), produciendo una neuropatía retardada (NR).

La acetilcolina actúa como neurotransmisor de todas las fibras autonómicas preganglionares, de todas las fibras parasimpáticas postganglionares y de algunas fibras simpáticas postganglionares; además es un neurotransmisor de la placa motora y de alguna sinapsis interneuronal del SNC. La enzima CE liberada desde las terminaciones nerviosas hidroliza la acetilcolina a dos fragmentos inactivos, colina y ácido acético (7,9,27).

La CE tiene un centro activo con dos sitios reactivos principales: un sitio aniónico (por el que se une a la acetilcolina), y un sitio esterásico (al que se une los COF). Hay dos tipos de CE : CE eritrocitaria (CEE) o verdadera (presente en eritrocitos y en tejido nervioso) y CE sérica (CES) y Pseudocolinesterasa (presente en hígado y plasma) (2).

Tras la exposición a un COF éste o sus metabolitos se unen mediante su radical fosfórico al lugar esterásico de la CE, produciendo una inactivación de la misma, con la consiguiente sobreestimulación colinérgica. Tanto la CEE como la CES son inhibidos por los COF (2),

La unión COF-CE es inicialmente fuerte, aunque es todavía susceptible de ser reactivada mediante la administración precoz de unos fármacos denominados oximas. En las primeras horas se producen unas reacciones químicas que hacen la unión COF-CE más estable, hasta quedar una unión irreversible que tarda entre 60 minutos y varias semanas en deshacerse. La velocidad de este proceso se denomina " envejecimiento de la enzima" , y varía en función de la estructura química del COF (2,10).

El comienzo, la intensidad y la duración de los efectos farmacológicos que ocurren después de la intoxicación por COF vienen determinados en gran parte por la naturaleza del tóxico, su vía y velocidad de entrada en el organismo, su liposolubilidad y su velocidad de la degradación metabólica.

5.5. INTOXICACIONES AGUDAS POR INSECTICIDAS

5.5.1. Epidemiología. Los IOF no solo son tóxicos para las plagas a las que combaten, sino también para el ser humano. Debido a su uso creciente, cada vez cobran más importancia las IA por IOF (5,18), siendo en la actualidad un importante problema de Salud Pública en muchos países.

Aunque globalmente los IOF suponen cerca del 30% de los plaguicidas que se emplean en la actualidad, son los responsables de casi el 80% de las intoxicaciones por plaguicidas que requieren atención médica y del 75% de las muertes por plaguicidas (18).

Las IA por IOF son especialmente frecuentes en las zonas agrícolas, donde estos tóxicos se usan de forma habitual. Debido a su progresivo uso en los hogares como insecticidas para las viviendas o para aplicarlos en pequeños jardines, cada vez son más frecuentes las intoxicaciones domésticas.

Los países que mayor número de IA por IOF comunican son los asiáticos (Sri Lanka, India, Pakistán, China). Le siguen en frecuencia los africanos (Rhodesia,

Sudáfrica), los de la cuenca mediterránea (España , Italia , Israel) y ciertos estados de los EE.UU (27)

Las IA por IOF afectan con preferencia a varones jóvenes, que son los que suelen estar en contacto en el ámbito agrícola con estos tóxicos. Sin embargo en los últimos años asistimos a un aumento de las IA en mujeres, por intentos suicidas o por la progresiva incorporación de la mujer al trabajo. En los niños hubo un aumento progresivo de casos hasta finales de los años 70, pero desde entonces se ha observado un descenso en su incidencia (5).

5.5.2. Tóxicos implicados. Los agentes etiológicos responsables de las IA por IOF suelen corresponderse con los tóxicos empleados con mayor frecuencia en cada zona geográfica. En nuestro país se han comunicado el metamidofos, paratión y dimetoato (5), como los agentes más comunes, mientras que a nivel mundial lo son el paratión y el malatión. En los últimos años se están diversificando los IOF que producen IA en el ser humano, puesto que cada vez es mayor el número de formulaciones químicas conocidas. Sin embargo los agricultores manifiestan seguir prefiriendo los IOF más antiguos, puesto que son los más tóxicos y los más eficaces, aunque también son los que producen intoxicaciones más graves (18).

5.5.3. Compuestos mas utilizados (2,5,27,18)

5.5.3.1. Clorpirifos. (etil clorpirifos, tiofosfato de 0,0-dietilo y de O- (3, 5, 6-tricloro 2,2-piridilo): Fue descubierto en 1956. Es un insecticida-acaricida activo por ingestión, contacto e inhalación. Pertenece al grupo IV.2 (dietoxi). Su toxicidad es moderada (DL₅₀ oral para la rata de 96-270 mg/kg). Posee un amplio campo de actividad. Se utiliza no solo en la agricultura sino también en los hogares, contra las cucarachas. La marca comercial más utilizada es Dursban® .

5.5.3.2. Dimetoato. (ditiofosfato de O,O-dimetilo y de S- (N-metilcarbamoil) metilo): Es un insecticida-acaricida sistémico con actividad por ingestión y contacto. Pertenece al grupo IV.1 (dimetoxi). Su toxicidad es moderada (DL₅₀ oral para la rata de 255-310 mg/kg). Se utiliza con frecuencia en las zonas olivareras de nuestro país. Las marcas comerciales más utilizadas son *Cekutoato* y *Dafeneâ*.

5.5.3.3. Fention. (3-metil 4-metiltiofenil dimetil tionofosfato): Es un insecticida penetrante, con acción por ingestión y contacto. Pertenece al grupo IV.1 (dimetoxi). Su toxicidad es moderada (DL₅₀ oral para la rata de 250 mg/kg). Es muy tóxico para abejas- y aves. La marca comercial más utilizada es *Lebaycidâ* .

5.5.3.4. Isofenfos. (isopropil fosforoamidotioato de O-etilo y de 2-isopropoxi carbonil fenilo): Es un insecticida sistémico con actividad por ingestión y contacto.

Pertenece al grupo IV.2 (dietoxi). Su toxicidad es alta (DL₅₀ oral para la rata de 20 mg/kg). La marca comercial más utilizada es *Oftanolâ* .

5.5.3.5. Malation. (ditiofosfato de O,O-dimetilo y de S-(1,2- dietoxicarboniletilo): Su descubrimiento en 1950 fue un hito en la historia de los IOF, puesto que fue el primer IOF que mostró un amplio espectro de acción y una baja toxicidad para los mamíferos. Es un insecticida-acaricida con acción por ingestión y contacto. Pertenece al grupo IV.1 (dimetoxi). En los organismos vivos se metaboliza a maloxón, su forma más tóxica. Su toxicidad es baja (DL₅₀ oral para la rata de 1.000-2.800 mg/kg). Las marcas comerciales más utilizadas son *Benatión* y *Exatiónâ*

5.5.3.6. Metamidofos. (tiofosforamidato de O,S-dimetilo): Es un insecticida-acaricida con actividad por vía sistémica, ingestión y contacto. Pertenece al grupo IV.8 (sustituyentes mixtos). Su toxicidad es alta (DL₅₀ oral para la rata de 20 mg/kg), por lo que está prohibido su uso en invernaderos y en recintos cerrados. Las marcas comerciales más utilizadas son *Orthomonitor* y *Tamarónâ* .

5.5.3.7. Monocrotofos. (fosfato de dimetilo y de cis 1-metil 2-(N-metilcarbamoil) vinilo): Es un insecticida-acaricida con actividad por vía sistémica y por contacto. Pertenece al grupo IV.1 (dimetoxi). Su toxicidad es alta (DL₅₀ oral para la rata de 8-23 mg/kg). Las marcas comerciales más utilizadas son *Ceku* y *Nuvacrónâ* .

5.5.3.8. Paration. (etil paratión, tiofosfato de O,O-dietilo y de O-(4-nitrofenilo): Fue descubierto en 1946, y pronto pasó a ser el plaguicida más utilizado debido a su gran eficacia. Es un insecticida-acaricida con actividad por ingestión y contacto. Pertenece al grupo IV.2 (dietoxi). En organismos vivos se metaboliza a maloxón, su forma más tóxica. Su toxicidad es muy alta (DL₅₀ oral para la rata de 2 mg/kg), por lo que está prohibido su uso en invernaderos y en recintos cerrados. La marca comercial más utilizada es *Folidolâ* .

5.5.4. Vía de entrada del toxico (5,18).

5.5.4.1. Vía digestiva. Es la habitual en los intentos suicidas. Con menor frecuencia es la responsable de intoxicaciones involuntarias, al consumir alimentos contaminados accidentalmente con IOF. En nuestro medio el 20% de las intoxicaciones ocurren por esta vía. La entrada digestiva del tóxico se ha asociado a intoxicaciones graves.

5.5.4.2. Vías cutáneo-mucosa y respiratoria. Se asocian a intoxicaciones profesionales, al no guardar las medidas de seguridad aconsejadas al manejar los IOF. En nuestro medio el 80% de las intoxicaciones son por estas vías. Habitualmente son intoxicaciones menos graves que las anteriores.

5.5.4.3. Vía parenteral. La entrada del tóxico por vía parenteral es excepcional. Se suele asociar a intentos autolíticos en pacientes que utilizan drogas por vía parenteral.

5.5.5. Intencionalidad (5,12,18)

5.5.5.1. Intoxicaciones accidentales. Son las responsables del 80% de las IA por IOF en nuestro medio. Su mortalidad oscila alrededor del 1%.

En el 70% de las ocasiones son profesionales y suceden durante los procesos de fumigación o durante la manipulación de los IOF. La vía de entrada suele ser cutáneo-mucosa o respiratoria. En la mayoría de ellas es la negligencia del trabajador la causante de la IA, lo que desgraciadamente suele ser común: el 75% de los trabajadores en contacto con IOF manifiestan conocer las medidas que hay que guardar para evitar las IA (trajes impermeables, mascarilla, guantes), pero solo el 30% de ellos las guardan con regularidad. Si los IOF se utilizaran adecuadamente, las IA profesionales serían muy infrecuentes. En los últimos años se aprecia un descenso alentador en el número de IA profesionales por los IOF.

Las intoxicaciones accidentales también pueden suceder al confundir los IOF con alimentos y mezclarlos con ellos, al consumir alimentos que tengan residuos de pesticidas o en niños que los ingieren por descuido. La entrada digestiva es lo habitual en estos casos.

5.5.5.2. Intoxicaciones voluntarias. Las IA por IOF con ánimo autolítico son menos frecuentes en nuestro medio, aunque en algunos países en desarrollo pueden ser una de las principales causas de suicidio y llegar a suponer el 76% de todas las IA por IOF. La vía de entrada del tóxico en el organismo es casi siempre la digestiva, aunque excepcionalmente puede ser la parenteral. Debido a la gran cantidad del tóxico que entra en el organismo, son intoxicaciones muy graves con una mortalidad superior al 20%.

Las intoxicaciones con ánimo homicida son infrecuentes, aunque ya se ha comentado la utilización de los COF como armas de guerra química y en atentados terroristas como los de 1994 y 1995 en Japón.

5.5.6. Manifestaciones clínicas. El intervalo de tiempo entre la exposición al IOF y la aparición de los primeros síntomas varía entre 5 minutos y 12-24 horas, dependiendo del tipo, la cantidad y la vía de entrada del tóxico. Los síntomas y signos clínicos de la IA por IOF se clasifican en: manifestaciones colinérgicas, efectos tóxicos directos, síndrome intermedio y NR por IOF (6).

5.5.6.1. Manifestaciones colinérgicas. Las manifestaciones clínicas centrales de la IA por IOF son el resultado de la hiperactividad colinérgica en el organismo.

Pueden ser clasificadas, según los efectos de hiperestimulación de los receptores muscarínicos, nicotínicos y del SNC (25).

Los síntomas muscarínicos aparecen en las 4 primeras horas, y revierten con atropina; los más comunes son: vómitos, miosis y sialorrea. Los síntomas nicotínicos aparecen algo más tarde que los anteriores, y no revierten con atropina pero si con oximas, los más comunes son: fasciculaciones, temblor y debilidad. Los síntomas del SNC más comunes son: mareo, depresión del nivel de consciencia y parálisis respiratoria (25)

En niños la clínica es similar a la de los adultos, aunque son más frecuentes la depresión del SNC y las convulsiones, y menos frecuentes la bradicardia y las fasciculaciones (25) .

5.5.6.2. Efectos tóxicos directos. Además de las manifestaciones colinérgicas descritas, que son las que dominan el cuadro de la IA, algunos IOF pueden producir un efecto tóxico directo sobre diversos parénquimas. Se han comunicado casos de necrosis laríngea, esofágica, gástrica y duodenal (si el tóxico ingresó por vía digestiva), necrosis laringotraqueal y pulmonar (si entró por vía respiratoria), necrosis hepática centrolobulillar, pancreatitis aguda e insuficiencia renal aguda (6, 10, 11).

5.5.6.3. Síndrome intermedio. Después de la fase inicial de la IA, pero antes de que aparezca la NR, algunos pacientes desarrollan un cuadro de parálisis de la musculatura proximal de las extremidades y de los flexores del cuello. Estos síntomas aparecen en intoxicados que ya no presentan manifestaciones colinérgicas. El cuadro conlleva un riesgo de muerte si se afecta la musculatura respiratoria, y es lo que ha sido bautizado por Senanayake en 1987 como "síndrome Intermedio" (21,22).

5.5.6.4. Neuropatía retardada. A las 2-4 semanas de la exposición al tóxico, algunos IOF pueden producir una NR que será estudiada más adelante (24).

5.5.7. Diagnóstico (17). El diagnóstico de la IA por IOF se apoya en una serie de criterios: 1º Historia de exposición al tóxico. 2º Manifestaciones clínicas de la IA por IOF. 3º Descenso en los niveles séricos de la CE. 4º Mejoría de los síntomas tras la administración de atropina (17).

5.5.7.1. Historia de la exposición al tóxico. Una detallada historia de la entrada en el organismo del IOF es importante para el diagnóstico precoz de la IA. Siempre vale la pena contactar con la familia o con los compañeros para obtener un completo relato de las acciones que desarrolló el paciente antes de la intoxicación

5.5.7.2. Manifestaciones clínicas. Aunque muchos de los síntomas y signos de la IA por IOF no son específicos, la presencia conjunta de miosis, fasciculaciones musculares, sialorrea, lagrimeo y broncorrea, pueden ser una buena pista para el diagnóstico (5).

En espera de la medida de la CE, la combinación de estos criterios servirá para el diagnóstico diferencial con otros procesos mórbidos. Los principales serán: intoxicaciones por otras sustancias (opiáceos, fenotiacinas, nicotina, setas), envenenamientos por animales (arañas, escorpiones, serpientes), infecciones (neumonía-aspirativa, septicemia, meningitis, encefalitis, leptospirosis, shigelosis, botulismo), enfermedades neurológicas (epilepsia, hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural, vasculitis del SNC), gastroenteritis o enfermedades metabólicas (uremia, hipo/hiperglucemia, coma mixedematoso, crisis tireotóxica, síndrome de Reye) (5, 17).

5.5.7.3. Inhibición de la colinesterasa. Es la prueba de laboratorio de mayor valor para confirmar el diagnóstico de la IA por IOF. En casos de intoxicación severa, la sensibilidad de la prueba es prácticamente del 100%. Se han correlacionado los valores muy bajos de la CE con la gravedad de la IA. Sin embargo en intoxicaciones leves no se ha demostrado tal correlación, y la CE sólo tendría un valor diagnóstico pero no pronóstico (2).

De los dos subtipos de CE, la medida de la CEE sería teóricamente preferible, puesto que es más específica e indicaría con mayor fiabilidad el grado de inhibición en las sinapsis colinérgicas. Sin embargo la medida de la CES es más sensible, fácil y barata, y por ello es la que habitualmente se utiliza en la práctica clínica (5).

La recuperación de la actividad de la CE tras una IA por IOF es lenta. La CES puede tardar hasta varias semanas en regenerarse, e incluso más tiempo la CEE.

Además de en las intoxicaciones por IOF, los valores de la CE pueden estar alterados en otros procesos. Los déficit congénitos de la actividad de la CES afectan al 3% de la población. En España, las variantes atípicas genéticas de la CE en las que se detecta una baja actividad de la enzima son superiores a las de otros países, lo que quizás podría favorecer la severidad de la IA por IOF (5).

5.5.7.4. Respuesta a la administración de atropina. La administración parenteral de atropina en bolos de 0,5-2 mg habitualmente causa un notable

descenso en la cantidad de las secreciones bronquiales en sujetos sanos, mientras que no hay cambios o éstos son inapreciables en sujetos con IA por IOF. Obviamente esto sólo puede servir como guía, y el diagnóstico definitivo debe realizarse por la combinación de los hallazgos clínicos y de laboratorio. La respuesta al tratamiento con oximas no es aconsejable, puesto que no todos los IOF responden a las oximas (2).

5.5.7.5. Otras pruebas diagnósticas. El laboratorio puede detectar de modo transitorio en pacientes con IA por IOF hiperglucemia, glucosuria, hipokaliemia, leucocitosis y proteinuria.

Los estudios neurofisiológicos (ENF) pueden servir de ayuda en el diagnóstico de la IA por IOF. El electromiograma en la fase aguda de la intoxicación muestra como signo más sensible y precoz una descarga espontánea y repetitiva de potenciales de acción muscular (PA) en respuesta a estímulos nerviosos sencillos, debido a la hiperactividad colinérgica. La velocidad de conducción (VC) es normal, Estos hallazgos pueden ser muy útiles para determinar la severidad inicial y el curso clínico de la IA por IOF, y nos pueden ayudar a distinguirla de la miastenia gravis, el síndrome de Eaton-Lambert y el botulismo (17).

Los diferentes IOF pueden identificarse directamente o en muestras del jugo gástrico, sangre, orina, piel o ropa del intoxicado. Los tóxicos se suelen someter a técnicas de cromatografía de gases y espectrofotometría de masas. También pueden detectarse algunos metabolitos de los IOF en orina, como el p-nitrofenol . Estas técnicas rara vez tienen valor en la clínica o en la terapéutica, porque el tratamiento no se individualiza por el tipo específico de OF; sin embargo, la identificación del IOF puede tener interés forense o judicial (12,17).

Las lesiones que se encuentran en los cadáveres de los intoxicados por IOF son inespecíficas. Generalmente se aprecia edema pulmonar, dilatación capilar e hiperemia en pulmones y cerebro, aunque otros órganos pueden verse igualmente afectados. En intoxicados por vía digestiva se han descrito ulceraciones y necrosis de la mucosa laríngea, esofágica y gastroduodenal.

5.5.8. Tratamiento (5,6,10, 12). El tratamiento inicial de la IA por IOF debe ir encaminado a asegurar la permeabilidad de la vía aérea, aspirando las secreciones nasofaríngeas o el vómito si éste se ha producido; la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica son precisas con frecuencia. Junto a ello es esencial el tratamiento precoz de las bradiarritmias. Una vez asegurado el control de la vía aérea y de la función cardiovascular, se iniciará sin demora el tratamiento específico de la intoxicación.

5.5.8.1. Tratamiento evacuante. Las medidas terapéuticas encaminadas a la eliminación del tóxico del organismo son muy importantes. Si el paciente ingirió el

IOF debe practicarse lavado gástrico con carbón activado, y posteriormente administrarse catárticos de forma enérgica (sulfato de magnesio, manitol). En las intoxicaciones por vía cutánea, el paciente debe ser lavado con abundante agua y jabón alcalino.

Todo el personal involucrado en el tratamiento del paciente debe guardar precauciones para evitar contaminarse por el contacto con la piel o las ropas del intoxicado (5).

5.5.8.2. Atropina. El sulfato de atropina combate los signos de hiperactividad colinérgica, y es la base del tratamiento de los pacientes con IA por IOF. La atropinización debe comenzarse tan pronto como la vía aérea sea permeable. La dosis inicial será de 1-5 mg IV (en niños, 0,02-0,05 mg/kg IV), repetidos a intervalos de 5-10 min, o en perfusión continua en intoxicaciones graves (6).

La atropinización sólo es útil frente a los síntomas muscarínicos, y ha de pretender únicamente combatir aquéllos que comprometan la vida del paciente, como son la hipersecreción bronquial y las bradiarritmias. La aparición de signos de atropinización, como la midriasis y la sequedad de la piel y las mucosas, pueden también servirnos como guía terapéutica. Una atropinización excesiva no está exenta de riesgos, como son la paralización del intestino (con la dificultad para eliminar el tóxico allí acumulado) o la aparición de un delirio atropínico (6).

5.5.8.3. Oximas. Las oximas son útiles para combatir los síntomas nicotínicos en la IA por IOF. Aunque son efectivas frente a muchos IOF, su utilidad no está demostrada en las intoxicaciones por dimetoato y fenitrotión.

El mecanismo de acción de las oximas consiste en reactivar la CE mediante la eliminación del grupo fosfato de la enzima . Este mecanismo es diferente al de la atropina, y por tanto la administración de las oximas debe complementarse con la de la atropina. Las oximas deben emplearse preferiblemente en las primeras 6 horas, ya que una vez que se produzca la unión irreversible IOF-CE son poco efectivas.

A pesar de que estos fármacos nunca se han experimentado en un amplio estudio, e incluso recientes comunicaciones desaconsejaban su uso, hoy hay una tendencia general a utilizarlas. Los efectos secundarios de las oximas incluyen los bloqueos aurículo-ventriculares y otras arritmias graves, además de manifestaciones digestivas indeseables.

La dosis recomendada de pralidoxima es 1-2 gr IV. La dosis de obidoxima es de 250mg IV. En la actualidad muchos autores prefieren la obidoxima a la pralidoxima, ya que es más potente, más rápida en actuar y atraviesa mejor la barrera hematoencefálica (6,12).

5.5.9. Complicaciones y mortalidad. Las complicaciones de las IA por IOF se presentan en el 32-80% de los intoxicados. El fallo respiratorio es la complicación más frecuente, afectando al 40% de los intoxicados graves. En su patogenia intervienen diversos factores, como el acumulo de las secreciones broncopulmonares, las neumonías y la parálisis de los músculos respiratorios. La mortalidad es muy elevada, afectando hasta al 57% de ellos (25, 26).

Las complicaciones neurológicas siguen en importancia a las respiratorias (21,22). Son más frecuentes con los IOF liposolubles, que penetran bien en el SNC.

Las más comunes son las convulsiones, el coma y los delirios por atropina. Ocasionalmente se han comunicado casos de síndrome de Guillain-Barré tras una IA por IOF (25).

Las complicaciones del ritmo cardíaco más frecuentes son las bradiarritmias, la fibrilación auricular, las arritmias ventriculares y los bloqueos auriculo-ventriculares. En ocasiones son graves y llevan al colapso circulatorio. Además pueden aparecer hasta 3 semanas después de una IA severa, por lo que es aconsejable una monitorización prolongada de estos pacientes (21,22).

La liberación del tóxico acumulado en tejido graso o en el tubo digestivo puede dar lugar a fenómenos de reintoxicación endógena (6).

Con menor frecuencia se han descrito casos de insuficiencia hepática, pancreatitis aguda, insuficiencia renal, coagulopatias, discrasias sanguíneas y reacciones de hipersensibilidad a los IOF (6).

La mortalidad de las IA por IOF oscila entre el 3% y el 20% (si consideramos sólo los casos graves ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Se han asociado con una mayor mortalidad: la entrada del tóxico por vía digestiva, la etiología voluntaria y la aparición de complicaciones respiratorias, del SNC o cardiocirculatorias. La muerte ocurre en las primeras 24 horas en casos no tratados y en la primera semana en los pacientes hospitalizados, debido fundamentalmente a insuficiencia respiratoria (12,21,22).

El conocimiento exhaustivo por parte de los sanitarios que tratan a los pacientes con IA por IOF de los mecanismos de la intoxicación y la aplicación correcta de las medidas terapéuticas se ha asociado a un descenso de las complicaciones y la mortalidad de la misma (18).

5.6. NEUROPATIA RETARDADA POR INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS

5.6.1. Introducción. Tras el contacto con los IOF pueden aparecer diversas manifestaciones neurológicas en los seres vivos, que cronológicamente son:

- Manifestaciones neurológicas en la fase aguda de la intoxicación.
- Síndrome intermedio, a los 1-4 días de la IA.
- NR, a las 2-4 semanas de la IA.
- Manifestaciones neuropsicológicas de la IC.

5.6.2. Historia (5, 19). Los primeros casos de neurotoxicidad por COF en humanos datan de finales del siglo XIX, en pacientes tuberculosos tratados con fosfato de Cresota.

Sin embargo el diagnóstico correcto no se hizo hasta unos 30 años después, al observar la similitud de esas polineuropatías con las producidas por el Triortocresil Fosfato (TOCF) comercial. Entonces se demostró que al fabricar fosfato de Cresota se formaba también TOCF.

En 1920 un obrero alemán utilizó el TOCF que había robado de su fábrica para el consumo alimentario, enfermando él y toda su familia.

Las series más numerosas de NR por COF datan de 1929-30, años en que se recogieron más de 20.000 casos de parálisis flácidas en individuos que habían ingerido la bebida Jamaica Ginger Jake, consumida en los EE.UU. durante el periodo de la " Ley Seca". El TOCF se utilizó para mantener un color parecido al de la Jamaica Ginger natural, que es un extracto de cerveza de jengibre.

Durante el período bélico 1940-1945 se detectaron unos pocos casos de NR en soldados franceses que habían ingerido aceite contaminado con el TOCF. Algunos casos similares se describieron en las décadas posteriores en Dubai, Fiji, Vietnam y Sri Lanka, al mezclar aceites comestibles con aceites minerales.

En 1959 se registraron en Marruecos al menos 10.000 casos de NR en personas que habían consumido aceite de oliva adulterado con aceites lubricantes para aviones que llevaban en su composición TOCF.

Desde entonces la mayoría de casos de NR por COF se han relacionado con el manejo de los IOF, habiéndose comunicado en todo el mundo numerosos incidentes aislados de NR por leptofos, tricloronato, clorpirifos, metamidofos y otros.

Es posible que los COF juegue un papel oscuro pero importante en ciertas neuropatías ocasionales en trabajadores que manejan disolventes, adhesivos y otros materiales plásticos.

5.6.3. Epidemiología. La incidencia de NR por IOF varía según la gravedad de la IA. En intoxicaciones leves-moderadas la incidencia está por debajo del 1 %. En casos graves ingresados en la UCI, la incidencia puede llegar al 15-20% de los intoxicados. Sin embargo estos datos son orientativos, ya que hasta la actualidad no ha habido ningún estudio prospectivo destinado a evaluar la incidencia de la NR tras una IA por IOF (20).

5.6.4. Etiología. Se han descrito casi un centenar de COF capaces de producir NR en el ser humano o en animales, incluyendo IOF, gases nerviosos, algunos carbamatos y otros COF. De ellos el TOCF ha sido el que más casos de NR ha producido a lo largo de la historia generalmente al utilizarlo como adulterante de diversos alimentos. Los COF usados en la guerra química raramente producen NR.

Como ya se ha comentado, los casos de NR por IOF afectan casi exclusivamente a los pacientes intoxicados gravemente por IOF. Por ello la NR se asocia en el 70% de los casos a intentos autolíticos. La entrada del tóxico por vía digestiva es, igualmente, lo más común (15,17,18)

5.6.5. Mecanismos bioquímicos (7,9). Aunque en diversos animales podemos provocar una NR al administrar experimentalmente IOF, los estudios de neurotoxicidad se han desarrollado básicamente en gallinas adultas (*Gallus domesticus*), ya que en ellas se produce una neuropatía similar a la descrita en los humanos. Sin embargo no hay correspondencia exacta entre la NR de las gallinas y la del hombre, por lo que son fundamentales estudios de NR en humanos intoxicados por IOF.

Los IOF pueden ser neurotóxicos *per se* o precisar transformarse en otra sustancia para desarrollar su poder lesivo. Una vez que el IOF o sus metabolitos neurotóxicos circulan por el organismo, se producen una serie de mecanismos bioquímicos que van a desencadenar la NR. Estos procesos se pueden dividir según Steinbach en tres fases: iniciación, desarrollo y expresión (9).

5.6.6. Tratamiento (3,4). Ningún tratamiento farmacológico para la NR por IOF ha demostrado su efectividad. Únicamente la rehabilitación ha demostrado ser útil.

Los fármacos más ensayados para el tratamiento de la NR por IOF han sido los corticoides, pero la mayoría de los estudios han sido en animales y los resultados no han podido ser extrapolados a los humanos. Algunos autores han apreciado que dosis bajas de corticoides pueden ser beneficiosas en algunos casos de NR

por IOF. No se sabe por qué mecanismo actuarían los corticoides, pero se ha propuesto que pudieran incrementar la velocidad de recuperación de la ENT o que incrementaran en las neuronas la síntesis de sustancias esenciales para el mantenimiento de la integridad axonal. Sin embargo la mayoría de autores no han apreciado efecto beneficioso alguno en el uso de corticoides, e incluso se han descrito efectos negativos si se utilizan dosis más elevadas.

Otros fármacos que se han ensayado en el tratamiento de la NR por IOF han sido la dopamina, el nifedipino, el verapamil y otros antagonistas del calcio.

5.7. CONCEPTO DEL EXPERTO:

Después de revisar el marco teórico propuesto para esta investigación, lo considero pertinente, completo y actualizado. En él se incluyen todos los parámetros clínicos para la evaluación y clasificación de los pacientes intoxicados por organofosforados, las descripciones bioquímicas del compuesto, su mecanismo de acción y los efectos y complicaciones de acuerdo a los grados de toxicidad del elemento; siendo los anteriores puntos cruciales para el entendimiento global de la patología y por ende para la orientación correcta del presente proyecto de investigación.

6. DISEÑO METODOLÓGICO

6.1. TIPO DE ESTUDIO

Para obtener un algoritmo semiológico para el síndrome intermedio se hizo necesaria la observación meticulosa del paciente intoxicado por organofosforados durante el tiempo transcurrido desde su ingreso hasta las 72 horas posteriores. La información anterior se obtuvo a partir de los datos registrados en la historia clínica del paciente. (21,22).

Este tipo de actividad correspondería a un estudio tipo descriptivo y retrospectivo mediante revisión documental de la evolución clínica del síndrome intermedio, en el cual se realizó una observación y recopilación sistemática de los signos y síntomas que presentaron los pacientes ingresados al estudio y que se correlacionarían con el tipo de agente organofosforado involucrado en la intoxicación. De esta manera obtuvimos un grupo de datos semiológicos que sería el representativo para la población que hace parte del grupo sociodemográfico que se atiende en nuestro hospital; todo esto debido a la relación existente entre el tipo de agente y el cuadro clínico con sus complicaciones. Además nos brindó datos sobre la incidencia de la intoxicación por organofosforados y del síndrome intermedio. El periodo comprendido entre Enero y Diciembre de 2006 fue el tiempo que se tomo en cuenta para la realización del estudio.

6.2. DESCRIPCIÓN DEL AREA DE INVESTIGACIÓN:

El hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva (Colombia) es una empresa social del estado de más alto nivel de atención ubicado en el centro del departamento del Huila; es centro de referencia de segundo nivel de atención de los municipios del norte del Huila y a su vez es centro de referencia de tercer nivel de los municipios del sur del Huila y de los departamentos de Caquetá y Putumayo.

La sala de urgencias del Hospital Universitario, con un área aproximada de 350m² dotada con equipos de reanimación y atención médica garantizada, en la que están dispuestas 38 camas para la atención de los pacientes en el área de observación; será el lugar donde se realizará el trabajo de observación clínica de la investigación.

6.3. POBLACION Y MUESTRA:

La población a la cual se le podrán aplicar los resultados es aquella que pertenece al área de influencia de atención del hospital universitario (municipios del norte del Huila y a su vez es centro de referencia de tercer nivel de los municipios del sur del Huila y de los departamentos de Caquetá y Putumayo).

La muestra de la población con la que se trabajó es de tipo no probabilística por criterios de exclusión y los pacientes que pertenecerán al estudio fueron aquellos que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y que fueron diagnosticados como Intoxicación por Organofosforados mediante datos de la anamnesis y de criterio clínico, con 14 o más años e indiferentemente de su sexo.

6.4. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

El siguiente es el listado de variables y subvariables (ver anexo A):

Algoritmo semiológico de la intoxicación por organofosforados

- Alteración del estado de conciencia.
- Miosis.
- Sialorrea.
- Debilidad músculos faciales.
- Debilidad músculos periféricos.
- Dificultad respiratoria

Características sociodemográficas de los pacientes del estudio

- Edad.
- Sexo.
- Procedencia.
- Nivel socioeconómico.
- Seguridad social.
- Nivel escolar.
- Ocupación.

Intoxicación por organofosforados

Síndrome intermedio

Organofosforados implicados en la intoxicación.

Causa de la intoxicación.

6.5. ESTRATEGIAS DE CONTROL DE VARIABLES DE CONFUSIÓN

Se pudieron identificar dos grandes variables de confusión en el desarrollo de la metodología:

- Presencia de otro agente concomitante de intoxicación como en las intoxicaciones con carbamatos y organofosforados.
- Sesgo del investigador como principal observador directo y descriptor de los datos.

Para tratar de minimizar los errores en los resultados del estudio se plantea que con respecto a la primera variable de confusión, solo serán admitidos en el estudio aquellos pacientes en los cuales la intoxicación sea claramente exclusiva por organofosforados, bien sea mediante anamnesis brindada por los familiares o mediante inspección del recipiente contenedor. Lo ideal sería obtener la identificación directa de las secreciones de lavado gástrico o mediante muestra sanguínea, pero ese tipo de estudios es difícil de realizar en nuestro medio.

En cuanto al segundo aspecto de confusión solo tendríamos a favor para controlarlo, la conciente y completa documentación sobre el tema del investigador, la idónea asesoría del profesional asesor del hospital, y los aspectos éticos que debieron remarcar todo proceso de atención sobre la dedicación y permanente monitoreo de los pacientes ingresados al estudio.

6.6. TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE LOS DATOS.

Siendo este un estudio de tipo observacional, la recolección de los datos se realizó con la mayor objetividad posible. Las variables y subvariables de carácter clínico que enmarcan éste estudio fueron operacionalizadas y distribuidas, para su recolección, en un formato recolector tipo cuestionario.

El recolector de la información fue el mismo investigador, para tal fin se realizó un instructivo donde se expone la definición, la apreciación clínica que se debe tener para la medición de la variable, al igual que las categorías en las cuales pueden ser clasificadas cada una de ellas.

Las variables de carácter clínico, que pudieran ser motivo de confusión en cuanto a la apreciación semiológica del instrumento, fueron definidas claramente sin dejar espacio a la subjetividad apreciativa.

Para la recolección de los datos se tomaron todas las historias clínicas que correspondieron con el diagnóstico de Intoxicación por Organofosforados. Una vez

identificadas estas historias clínicas se procedió a la verificación del diagnóstico clínico y/o paraclínico de Intoxicación por Organofosforados y de la edad del paciente (14 o más años) como condiciones *sine qua non* para la inclusión de ese paciente al estudio.

Lo anterior se realizara según el cronograma de actividades durante los meses de Marzo y Abril de 2007. (ver anexo C)

6.7. INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

El tipo de instrumento utilizado fue un cuestionario, para el cual se realizó el siguiente instructivo (ver anexo B), para la capacitación del recolector:

6.7.1. Formato instructivo. La intoxicación por organofosforados es un evento clínico importante y frecuente. La historia natural de la intoxicación sin una intervención médica adecuada puede llegar a ser mortal y las complicaciones neurológicas que se presentan incluso en presencia de un tratamiento médico instaurado son de una gravedad considerable. El objetivo general de esta encuesta es identificar la secuencia semiológica en los pacientes intoxicados por organofosforados que alcanzan la complicación neurológica del síndrome intermedio.

Aplicador de la prueba: Este es el formato instructivo que va dirigido a la auxiliar de enfermería, enfermera jefe o personal médico que realizarán el diligenciamiento de este instrumento de investigación a todos los pacientes que ingresen al servicio de Urgencias del HUHMP con el diagnóstico de Intoxicación por Organofosforados.

A. DIAGNÓSTICO DE INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADOS:

Esta herramienta diagnóstica **solo será utilizará** si el paciente tiene un diagnóstico clínico y/o paraclínico de intoxicación. En este orden se registrará si existe (si o no) un diagnóstico clínico o paraclínico (en este último caso se debe especificar la prueba paraclínica utilizada y su resultado.)

B. IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE: En esta sección se obtendrá la información referente a la variable “Características sociodemográficas de los pacientes”

Nombre del paciente: Registre el nombre completo del paciente (primer y segundo nombres y apellidos), la fuente puede ser el formato de referencia o la información suministrada por el paciente, el familiar o informante.

Edad: La edad debe ser consignada en años y deberá ser obtenida en lo posible a partir de un documento de identidad, la fuente alternativa será el formato de referencia o la información administrada por el paciente, el familiar o informante.

Sexo: se registrará masculino o femenino de acuerdo al examen físico.

Procedencia: Se consignará el departamento y la ciudad, municipio o vereda en la cual vive el paciente. La fuente será el formato de referencia o la información administrada por el paciente, el familiar o informante.

Nivel socioeconómico: Regístrese el estrato socioeconómico al que pertenece el paciente (1,2,3,4,5,6), se obtendrá esta información del carnet de salud, formato de referencia o la información dada por el paciente o informante.

Seguridad social: Teniendo en cuenta el documento de la aseguradora o la hoja de vinculado se registrará: **Vinculado** (aquellos que no pertenecen al régimen subsidiado o contributivo pero que tiene la *hoja de vinculado*), **Subsidiado** (aquellos que pertenecen al Sisben con cualquiera de sus ARS's), **Contributivo** (aquellos que pertenezcan a una EPS), **Régimen especial** (fuerzas armadas, magisterio, etc.)

Nivel escolar: Se anotará el último grado cursado de básica primaria, bachillerato o si cursó una carrera universitaria completa.

Ocupación: anotar el nombre de la profesión u oficio en el cual se desempeña.

C. ALGORITMO SEMIOLÓGICO: Aquí describiremos los signos que pueden ser fácilmente identificados en la historia clínica por el aplicador de la prueba así:

Alteración del estado de conciencia: para su evaluación se aplicará la escala de Glasgow, que se anexará al documento, se anotará el resultado obtenido sobre 15 puntos.

Miosis: se puede evaluar comparativamente con el tamaño pupilar normal del examinador u otro modelo, o simplemente la disminución del tamaño pupilar general < de 3mm.

Sialorrea: se define como el aumento en la cantidad de saliva y de las secreciones del tracto respiratorio superior, la cual se puede evidenciar como la salida de saliva por la boca o la presencia de roncus respiratorio (sonido estrepitoso al respirar).

Debilidad de músculos faciales: evidencia clínica de parálisis facial con borramiento de las arrugas frontales, caída de párpados, desviación de la comisura labial, imposibilidad para sonreír, o cara inexpresiva.

Debilidad de músculos periféricos: se establecerá la presencia o no de debilidad como la pérdida de fuerza en miembros periféricos y se establecerá la progresión esclareciendo cual o cuales miembros se debilitaron primero así: (**SI** hay presencia de debilidad de músculos periféricos, **primero** en miembro inferior izquierdo y luego comprometió miembro....)

Dificultad respiratoria: se anotará como presencia de dificultad respiratoria SI o NO, a la molestia subjetiva (manifiesta por el paciente) u objetiva (observada por el examinador) de no poder respirar bien o hacerlo con dificultad o paro respiratorio.

D. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS: *El síndrome intermedio* es un estado clínico de transición entre la disfunción neurológica y el daño estructural del nervio. La primera falla neurológica que puede presentar el paciente es la debilidad de músculos faciales, por tanto el hallazgo positivo en el conjunto anterior de signos “algoritmo semiológico” en el punto de *Debilidad de músculos faciales* debe tomarse como marcador positivo de complicación neurológica; al igual que debilidad muscular periférica o dificultad respiratoria.

E. TIPO DE ORGANOFOSFORADO Y FRECUENCIA:

La identificación del tipo de organofosforado resulta en la mayoría de los casos un hecho difícil, sin embargo cuando se tiene conocimiento pleno sobre el recipiente contenedor del tóxico en el cual se encuentre registrado el nombre químico del mismo, se debe consignar su nombre.

F. CAUSA DE LA INTOXICACIÓN:

En este ítem se identificarán tres grandes grupos causales:

Suicida: Aquellos casos clínicos donde se identifique un componente auto agresor.

Accidental: Cualquier hecho que se considere como exposición accidental al tóxico bien sea en el hogar o en el sitio de trabajo.

Otros: Aquí se incluirán todos aquellos casos que no se puedan incluir en las dos anteriores categorías, como actos homicidas por terceros, o cualquier otra causa no claramente determinable.

6.7.2. Prueba piloto. El número de pacientes que llega al servicio de urgencias del HUHMP con diagnóstico de intoxicación por OF, no fueron suficientes como para generar un número de datos adecuado para realizar una prueba piloto significativa a corto plazo. Por lo anterior, se decidió que la aprobación del instrumento se basaría en su pertinencia teórica; para ello se contó con la colaboración de la toxicóloga de planta del HUHMP, la Dra. Adrina Uriarte, quien encontró pertinente la aplicación de este cuestionario como instrumento recolector.

6.8. CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN.

Según el cronograma del proyecto, se realizó simultáneamente la recolección, codificación y tabulación de los datos. Es decir, los datos fueron organizados y tabulados en la medida en que se iban recolectando, para poder tener resultados más prontamente al final del estudio.

Se asignó un número de identificación a cada paciente entre el 001 y el 100, lo anterior siendo un rango de pacientes esperado según los estudios antecedentes. Se fabricaron tablas de distribución por edad, sexo, y en general de toda la información sociodemográfica.

La variable del algoritmo semiológico fue tabulada independientemente por cada signo clínico; realizando la distribución según la presentación o no de cada uno. Lo anterior aplicó para todas las subvariables del algoritmo semiológico, excepto para el estado de conciencia, el cual será tabulado teniendo en cuenta la distribución por escala de Glasgow.

La variable causa de la intoxicación, fue tabulada según la distribución que se obtenga de sus categoría: suicida, accidental y otras.

Las variables restantes, como la intoxicación por OF, el síndrome intermedio, y la frecuencia de los organofosforados; al no tener subvariables fueron expresados en porcentaje del total de ingresos para los dos primeros, y en porcentaje del total de intoxicaciones para el último, para el cuál se realizó una tabla de distribución según los agentes identificados, relacionando también el número de pacientes intoxicados en los cuales no es posible identificarlo.

Todos los datos fueron procesados y organizados con la utilización del software EPIINFO; mediante esta herramienta se pudo obtener los datos precisos al tabular la información, además brindó la ventaja de una imagen agradable y de fácil interpretación de los resultados.

6.9. FUENTES DE INFORMACIÓN.

La fuente de información fue de tipo indirecto, la historia clínica fue el origen de la información. También se tuvo en cuenta los datos de laboratorio de confirmación de intoxicación, como la evaluación de colinesterasas, que se tomaron al paciente durante la intervención médica simultánea al estudio.

6.10. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS.

Se aplicó la estadística descriptiva a los datos obtenidos. Se obtuvo una descripción de la población del estudio, de acuerdo a las características sociodemográficas y la presentación clínica de la intoxicación.

Las variables que comprenden la frecuencia de la intoxicación en el servicio de urgencia del HUHMP, la frecuencia en la que estos pacientes cursan con complicación neurológica del síndrome intermedio, y la distribución de los casos según el tipo de organofosforados, fueron procesados también mediante estadística descriptiva.

Las variables de interés en el estudio no requieren ningún tipo de prueba diferente a la observación y consignación en el cuestionario. En la operacionalización de las variables se determinó a categoría de la variable y de las subvariables, en el caso de que se presenten.

6.11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Sin lugar a dudas, el proyecto de investigación no implica ningún riesgo para la persona que ingresa al estudio. No se tiene planeada ni se realizará ninguna intervención al paciente, realizando las evaluaciones mencionadas en la metodología y mediante las técnicas ya expuesta.

Se realizó solicitud de autorización para revisión de Historias Clínicas y en el proceso de manejo de la información se brindará total confidencialidad, además se brindará un número de identificación a cada paciente, este numero no tendrá ninguna correspondencia con el nombre o cedula de ciudadanía. La relación entre el número de identificación asignado y la información completa y real del paciente solo será conocida y manejada por el investigador.

Debido a que el origen de los datos es la historia clínica del paciente y que las consideraciones de confidencialidad ya han sido expuestas, no es necesaria la utilización del consentimiento informado.

7. RESULTADOS

Después de una minuciosa revisión de los registros de ingreso para la selección preliminar de los pacientes y de la revisión de las Historias Clínicas de los pacientes seleccionados, se obtuvo un grupo de estudio constituido por 63 pacientes.

Estos pacientes fueron atendidos en el Hospital Universitario de Neiva durante el periodo de 01 de Enero de 2006 y el 31 de Diciembre de 2006. Se tuvieron en cuenta como criterios de inclusión una edad mayor de 14 años y la presencia de un diagnóstico clínico, principalmente originado de la anamnesis, y/o paraclínico de Intoxicación por Organofosforados exclusiva, excluyendo aquellos que tuvieran diagnóstico de Intoxicación por Carbamatos o Intoxicación por Organoclorados concomitante.

Tabla 1. Distribución por edad del grupo de estudio: Intoxicación aguda por organofosforados y sus complicaciones. Hospital universitario de Neiva. Enero a Diciembre de 2006: algoritmo semiológico del síndrome intermedio. 2007.

INTERVALO DE EDAD	NUMERO DE PACIENTES	% POBLACION TOTAL
14-25	40	63.5%
26-35	11	17.5%
36-45	6	9.5%
46-55	6	9.5%
TOTAL	63	100%

Se realizó una distribución de la población de acuerdo a intervalos de edad como se puede apreciar en la Tabla # 1. La menor edad encontrada en el grupo de estudio seleccionado fue de 15 años y la mayor fue de 53 años.

Los demás datos sociodemográficos se consignaron en la Tabla # 2. Según la distribución de la población, realizada de acuerdo a la seguridad social, se puede extrapolar que el 15.9% del grupo se encuentra entre los estratos sociales 3, 4, 5 y 6 (régimen contributivo y especial), un 33.3% entre los estratos 1 y 2 (régimen subsidiado), y el 50.8% del grupo encaja dentro de la población pobre no asegurada (estrato 0 y 1).

Tabla 2. Características sociodemográficas del grupo de estudio: Intoxicación aguda por organofosforados y sus complicaciones. Hospital universitario de Neiva. Enero a Diciembre de 2006: algoritmo semiológico del síndrome intermedio. 2007.

CARACTERISTICA	NUMERO DE PACIENTES	% POBLACION TOTAL
SEXO DEL PACIENTE		
MASCULINOS	30	47.6%
FEMENINOS	33	52.4%
PROCEDENCIA		
URBANA	48	76.2%
RURAL	15	23.8%
SEGURIDAD SOCIAL		
CONTRIBUTIVO	8	12.7%
SUBSIDIADO	21	33.3%
VINCULADO	32	50.8%
REGIMEN ESPECIAL	2	3.2%
OCUPACION		
ESTUDIANTE	28	44.4%
AGRICULTOR	10	15.9%
AMA DE CASA	13	20.6%
OFICIOS VARIOS	12	19.1%

El patrón de persona con un rango de edad entre 14 y 25 años (63.5%), sin importar su sexo (relación hombre y mujer correspondiente a 1:1.1), de procedencia urbana (48%), de bajo nivel socio económico (estratos 0 y 1 con un 50.8%), siendo la población estudiantil la mas involucrada (44.4%)

La revisión de los signos y síntomas correspondientes a las primeras 72 horas de atención estipulados en len las Historias Clínicas, fueron consignados en la Tabla # 3 en la cual el número de pacientes y el porcentaje de la población tomada como grupo de estudio, corresponden a aquellos en los cuales se presento el signo clínico.

Tabla 3. Signos semiológicos encontrados en los pacientes con Intoxicación por Organofosforados pertenecientes al grupo de estudio: Intoxicación aguda por organofosforados y sus complicaciones. Hospital universitario de Neiva. Enero a Diciembre de 2006: algoritmo semiológico del síndrome intermedio. 2007.

SIGNO SEMIOLOGICO	NUMERO DE PACIENTES	% POBLACION TOTAL
ALTERACION ESTADO DE CONCIENCIA	58	92%
MIOSIS	54	85.7%
SIALORREA	47	74.6%
DEBILIDAD DE MUSCULOS FACIALES	2	3.2%
DEBILIDAD MUSCULOS PERIFERICOS	2	3.2%
DIFICULTAD RESPIRATORIA	1	1.6%

La presencia de complicaciones neurológicas en el grupo de pacientes, que correspondería a la instauración del síndrome intermedio se identificó claramente en un de los pacientes. Sin embargo, la clasificación de este paciente se realiza con base a los signos y síntomas encontrados en la historia clínica y no al registro como tal del diagnostico de “Síndrome Intermedio” dentro de la misma.

Por lo tanto el porcentaje de pacientes que presentaron complicación neurológica corresponde al 1.58% del total de pacientes pertenecientes al grupo de estudio.

Según el departamento de sistemas del Hospital universitario, durante el año 2006 se presentaron 2437 ingresos en servicio de urgencias, correspondiente a población mayor de 14 años.

Como lo representa la Figura 1. la Intoxicación por organofosforados según estos datos y teniendo en cuenta el rango poblacional de edad mayor de 14 años, representó un 2.58% del total de ingresos al servicio de urgencias durante el año 2006.

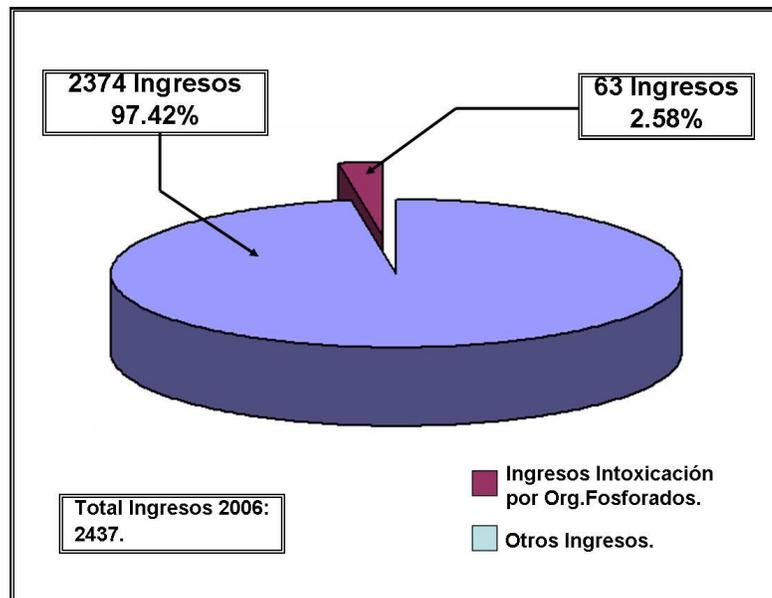


Figura 1. Porcentaje de Ingresos que representa la IOF durante el año 2006 del total de ingresos de la población mayor de 14 años al servicio de Urgencias del HUHMP. Intoxicación aguda por organofosforados y sus complicaciones. Hospital universitario de Neiva. Enero a Diciembre de 2006: algoritmo semiológico del síndrome intermedio. 2007.

No se encontró un reporte del tipo de agente organofosforado involucrado en las intoxicaciones, por lo cual fue imposible determinar la frecuencia de los grupos químicos que mas se relacionan con intoxicación en nuestra región.

La causa o móvil de los casos de intoxicación no se encontró registrada en todas las Historias Clínicas. Solamente 27 de las 63 mostraron un registro de la causa de la Intoxicación. En la Figura 2B se muestra la distribución de las causas encontradas en este conjunto de historias.

Se realizó la distribución de las causas según fueron Suicidas, Accidentales y Otras causas; dentro de este último grupo se entiende aquellas historias clínicas en las cuales se encontró un registro del intento por parte del medico tratante por

averiguar la causa de la intoxicación, sin obtener respuesta clara o satisfactoria por parte del paciente.

Por todo lo anterior se asume que solo el 42.85% de los paciente fue indagado por la causa de su intoxicación (27 de 63 pacientes), como lo muestra la figura 2A.

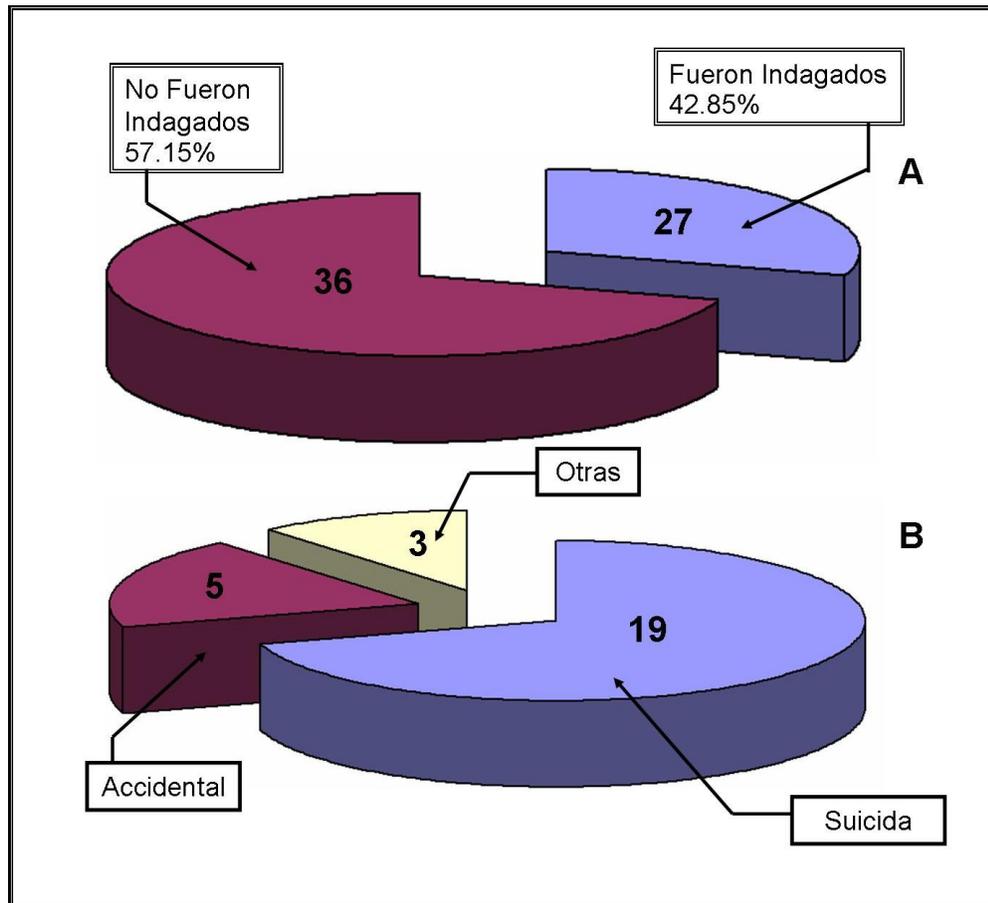


Figura 2. A. Distribución de pacientes Indagados y No indagados por la causa de su intoxicación. **B.** Distribución según causa de intoxicación de los pacientes Indagados. Intoxicación aguda por organofosforados y sus complicaciones. Hospital universitario de Neiva. Enero a Diciembre de 2006: algoritmo semiológico del síndrome intermedio. 2007.

8. DISCUSION.

Al usar criterios de inclusión para realizar la selección del grupo de estudio se restringe la aplicación de los resultados a aquella población que sea característicamente igual a dicho grupo. En este caso, los resultados del presente estudio pueden ser aplicados solamente al rango de población adulta que sea mayor de 14 años y que sea diagnosticada de una manera definitiva como Intoxicación por Organofosforados.

Bajo un rigor científico, la manera mas confiable de realizar un diagnostico de intoxicación por organofosforados (o en general, Intoxicación por inhibidores de colinesterasa) es la determinación de los niveles sanguíneos de Colinesterasa (2). Procedimiento este que no es ampliamente aplicado en nuestro hospital.

En el grupo de pacientes de ingresaron a este estudio no se encontró ningún reporte paraclínico de la medición de este marcador. Por lo anterior, la aplicación del diagnóstico único de Intoxicación por Organofosforados como criterio de inclusión queda supeditada solamente al criterio clínico (Examen físico y anamnesis)

Lo anterior podría ser considerado como la principal limitación que tiene el presente estudio.

La distribución de los datos sociodemográficos continúa siendo la misma que mostraron estudios previos (12), con una ligera tendencia al aumento de los casos en el área urbana.

El enfoque principal de este estudio es la determinación de signos y síntomas predictores de la complicación neurológica de la IOF, el Síndrome Intermedio. La distribución según la frecuencia de presentación de estos datos semiológicos ocurridos dentro de las primeras 72 horas de evolución es quizá el aspecto más novedoso y representativo de este estudio, debido a que genera un patrón clínico característico de los pacientes que ingresan a urgencias con este diagnóstico.

Los agentes organofosforados se clasifican de acuerdo a su toxicidad y dosis letal, por supuesto existe un cuadro clínico característico directamente proporcional al grado de toxicidad del agente (5). La determinación del agente organofosforado en cada paciente que se presente con el diagnostico de intoxicación seria el método ideal para el pronostico y manejo adecuado, sin embargo, no se realiza este tipo de análisis en nuestro medio.

En estudios anteriores, la principal causa de la intoxicación fue el suicidio (12). Sin embargo debido al subregistro de este importante punto en la anamnesis de estos casos, no se obtuvo una distribución por causa que fuera estadísticamente significativa. Esta es también una limitación importante para el presente estudio.

Siendo la historia clínica el registro único y fidedigno de la atención médica en su totalidad, la no presencia del registro de la causa se traduce prácticamente en que el personal encargado de la atención no indagó por la causa de la intoxicación. De esa manera, el porcentaje de pacientes no indagados (57.15%) habría sido un recurso importante para la identificación de esta variable.

9. CONCLUSIONES

La obtención de un algoritmo semiológico predictor del síndrome intermedio, principal complicación de la intoxicación por organofosforados, fue el objetivo principal de este estudio. Finalmente se puede establecer, según los resultados obtenidos y la distribución por frecuencia obtenida de los signos y síntomas, que la debilidad de músculos faciales, la debilidad de músculos periféricos y la dificultad respiratoria son los dos principales predictores de la instauración de la complicación neurológica.

La identificación de las características sociodemográficas continúa arrojando resultados comparables a otros estudios. El patrón de persona con un rango de edad entre 14 y 25 años (63.5%), sin importar su sexo (relación hombre y mujer correspondiente a 1:1.1), de procedencia urbana (48%), de bajo nivel socio económico (estratos 0 y 1 con un 50.8%), siendo la población estudiantil la más involucrada (44.4%); continua siendo el más acertado para rotular la población a riesgo.

La Intoxicación por organofosforados según los datos presentados en los resultados y teniendo en cuenta el rango poblacional de edad mayor de 14 años, representó un 2.58% del total de ingresos al servicio de urgencias durante el año 2006.

El síndrome intermedio como principal complicación de la IOF, presentó una incidencia de 1.58% (1.6%) entre los pacientes que ingresaron al estudio, información que se puede aplicar a la población mayor de 14 años con diagnóstico único de intoxicación por organofosforados.

La frecuencia de los agentes organofosforados fue imposible de determinar debido a que no es protocolo en nuestro medio la caracterización del agente implicado.

Sin ser un objetivo del presente estudio, la causa de la intoxicación fue una variable de consideración. Los resultados sobre la causa como tal no fueron datos de consideración estadística, sin embargo el dato más importante arrojado al analizar esta variable fue, que 57.15% de los pacientes ingresados al grupo de estudio, no fueron indagados por su causa de intoxicación, al menos como así lo indica la ausencia de su registro en la historia clínica.

Se pone a consideración la importancia que tendría indagar sobre la causa de la intoxicación, o bien su registro en la historia clínica si es que el procedimiento se realiza.

10. RECOMENDACIONES

Una de las principales complicaciones durante la revisión de historias clínicas fue que el código de registro de enfermedad T800 cobija todas patologías causadas por inhibidores de la colinesterasa. Lo anterior hizo dispendioso la clasificación de los pacientes con diagnóstico único de Intoxicación por Organofosforados. Sería de gran ayuda que se separe el registro mediante la implementación de un código diferente para la intoxicación por Organofosforados, Organoclorados y Carbamatos. De esta manera sería más fácil un control epidemiológico interno valiéndonos del sistema de información del hospital.

La prueba paraclínica mediante determinación de la colinesterasas debería ser un aspecto protocolizado en la atención de los pacientes con esta intoxicación. Con lo anterior existiría un diagnóstico con un rigor científico adecuado.

La identificación de la causa o móvil de la intoxicación es muy importante para el control epidemiológico de esta patología, el proceso de indagatoria o la anamnesis médica debe de manera obligatoria contener la información sobre esta variable.

La correlación entre perfil epidemiológico, cuadro clínico y agente organofosforado no fue posible en este estudio debido a la no determinación de este último. Sería excelente estudiar la viabilidad de la determinación del agente implicado en la intoxicación por organofosforados.

BIBLIOGRAFÍA

1. AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, Atlanta, Georgia. Taking an Exposure History. Pages 1-63. 2000.
2. AYGUN, D Doganay Z, ALTINTOP L, et al. Serum acetylcholinesterase and prognosis of acute organophosphate poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 2002;40:903-10
3. BLEECKER J, VAN DEN Neucker K, COLARDYN F., Intermediate syndrome in organophosphorus poisoning: a prospective study. Crit Care Med. 1993 Nov;21(11):1706-11.
4. BLEECKER J, VAN DEN Neucker K, WILLEMS J. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: presentation of a case and review of the literature. J Clin Toxicol 1992;30(3):321-9.
5. CÓRDOBA D. Inhibidores de Colinesterasas. Toxicología (Colombia) 1986; 5: 83-112.
6. GOODMAN Y GILMAN. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7a edición. Mexico : Panamericana; 2000.
7. I.WENNINGMANN and J. P. Dilger. The Kinetics of Inhibition of Nicotinic Acetylcholine Receptors by (+)-Tubocurarine and Pancuronium, Mol. Pharmacol., October 1, 2001; 60(4): 790 - 796.
8. INS. SIVIGILA, Semana epidemiológica N°45, Organización Panamericana de la Salud – Representación en Colombia, 2003.
9. JH STEINBACH and Q Chen, Antagonist and partial agonist actions of d-tubocurarine at mammalian muscle acetylcholine receptors, Journal of Neuroscience, Vol 15, 230-240, 2005.
10. KARADEMIR M, ERTURK F, KOCAK R. Two cases of organophosphate poisoning with development of intermediate syndrome. Hum Exp Toxicol 1990;9:187-9.
11. LOTTI M, BECKER CE, AMINOFF MJ: Organophosphate polyneuropathy: pathogenesis and prevention. Neurology 1984 May; 34(5): 658-62

12. MONTÚFAR FE, PANTOJA YE. Experiencia clínica en el manejo de los pacientes con intoxicación aguda por organofosforados en la UCI del hospital universitario de Neiva. *Rev Colombiana Neum*, 2003.
13. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD-Oficina Panamericana de Salud. Poisoning Security Score (PSS). Geneve: IPCS/EC/EAPCCT; 1995.
14. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD-Oficina Panamericana de Salud. Figures and facts about suicide. WHO, Geneva, 1999.
15. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD-Oficina Panamericana de Salud. Suicide rates (per 100,000), by gender in Colombia, 1950-1994. WHO Web site 2004.
16. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Suicide prevention program. WHO Web site 2005.
17. POOJARA L, Vasudevan D, Organophosphate poisoning: Diagnosis of intermediate syndrome. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 2003, 7, 2.
18. POSE D, BEN S, DELFINO N, BURGER M. Intoxicación aguda por organofosforados. Factores de riesgo. *Rev Med Uruguay* 2000; 16: 5-13
19. REIGART JR, ROBERTS JR, eds. Organophosphate Insecticides. Recognition and Management of Pesticide Poisonings. 1999:34-48.
20. SAVAGE EP, Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. *Arch Environ Health* Jan-Feb; 43(1): 38-45.
21. SENANAYAKE N, Acute polyneuropathy after poisoning by a new organophosphate insecticide. *N Engl J Med* 1982; 306:155-157.
22. SENANAYAKE N., KARALLIEDDE L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316:761-763.
23. SUNG JJ, KIM SJ, LEE HB: Anticholinesterase induces nicotinic receptor modulation. *Muscle Nerve* 1998 Sep; 21(9): 1135-44.
24. TORRES S, PALACIOS H. Síndrome intermedio por organofosforado como causa de retraso en la retirada de la ventilación mecánica. *Rev Cubana Med Milit* 2004;33(3).

25. URIBE MG, SUÁREZ R. Neurotoxicología. En: Palacios E, Palacios L, eds. Guías Terapéuticas en Neurología. Bogotá: Land de Colombia; 1.993: 99-115.
26. URIBE C. Manual de Toxicología Clínica. Bogotá: Editorial Temis; 1989: 82-88.
27. USEPA, Chapter Seven: Organophosphates And Carbamates 1998.

ANEXOS

Anexo A

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN	SUBVARIABLE	CATEGORÍAS	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADORES
<u>CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES</u>	Son todos aquellos aspectos que identifican al paciente en su entorno geográfico, ambiental y social, y que permiten su caracterización.	<ul style="list-style-type: none"> • Edad. • Sexo. • Procedencia. • Nivel socioeconómico. • Seguridad Social. • Ocupación. 	<ul style="list-style-type: none"> • # de años. • Hombre – Mujer. • Nombre del lugar de donde procede. • Estratos: 1,2,3,4,5,6. • Contributivo. Subsidiado. Vinculado. Otros (Regím. Espec.) • Nombre de la profesión u ocupación. 	<ul style="list-style-type: none"> • RAZÓN. • NOMINAL. • NOMINAL. • ORDINAL. • ORDINAL. • NOMINAL. 	<ul style="list-style-type: none"> • Promedio y porcentaje. • Frecuencia y porcentaje.
<u>ALGORITMO SEMIOLÓGICO</u>	Signos y síntomas descritos de manera sistemática, que caracterizan una patología clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Alteración del estado de conciencia. • Miosis. • Sialorrea. • Debilidad músculos faciales. • Debilidad músculos periféricos. • Dificultad respiratoria. 	<ul style="list-style-type: none"> • ESCALA GLASGOW/15 • SI - NO 	<ul style="list-style-type: none"> • ORDINAL. • NOMINAL. • NOMINAL. • NOMINAL. • NOMINAL. • NOMINAL. 	<ul style="list-style-type: none"> • PORCENTAJE. • PORCENTAJE. • PORCENTAJE. • PORCENTAJE. • PORCENTAJE. • PORCENTAJE.
<u>INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADOS</u>	Es el número de casos de intoxicaciones por organofosforados que se presentan en el Hospital Universitario durante el período de tiempo específico del estudio (aún por definir).		SI-NO	NOMINAL	PORCENTAJE
<u>SÍNDROME INTERMEDIO</u>	Es el número de casos de Síndrome intermedio secundario a intoxicaciones por organofosforados que se presentan en el Hospital Universitario durante el período de tiempo específico del estudio (aún por definir).		SI – NO	NOMINAL	PORCENTAJE
<u>FRECUENCIA DE LOS ORGANOFOSFORADOS</u>	Número de veces que se encuentra involucrado cada uno de los OF en la intoxicación de los pacientes.		Nombre del organofosforado implicado en la intoxicación del paciente.	NOMINAL	FRECUENCIA Y PORCENTAJE
<u>CAUSA DE LA INTOXICACIÓN</u>	Móvil identificado de la intoxicación		Suicida Accidental Otras	NOMINAL NOMINAL NOMINAL	FRECUENCIA Y PORCENTAJE



Anexo B



INTOXICACIÓN AGUDA POR ORGANOFOSFORADOS Y SUS COMPLICACIONES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA DURANTE EL PERIODO DE ENERO A JUNIO DE 2006: ALGORITMO SEMIOLÓGICO DEL SÍNDROME INTERMEDIO.

La intoxicación por organofosforados es un evento clínico importante y las complicaciones neurológicas que se presentan, incluso en presencia de un tratamiento médico instaurado, son de una gravedad considerable. El objetivo general de esta encuesta es identificar la secuencia semiológica en los pacientes intoxicados por organofosforados que alcanzan la complicación neurológica del síndrome intermedio.

FECHA:

Historia clínica N° _____

Nombre del aplicador de la prueba: _____

1. DIAGNÓSTICO DE INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADOS: Marque con una X

Clínico:

Paraclínico: ¿Cuál prueba? _____

Resultado de la prueba _____

2. IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

Nombre completo: _____

Edad: Sexo: M F Procedencia: Municipio: _____ Rural Urbano

Departamento: _____

Nivel socioeconómico: Marque con una X el estrato social 1 2 3 4 5 6

Seguridad social: Marque con una X Subsidiado Contributivo
Vinculado Régimen especial ¿Cual? _____

Nivel escolar: Especifique el último grado escolar cursado por el paciente de acuerdo a las categorías:

Analfabeta: ___ Primaria: ___ Secundaria: ___ Universidad: ___

Ocupación: _____

3. ALGORITMO SEMIOLÓGICO:

Alteración del estado de conciencia: Escala de Glasgow: _____/15 puntos.

SIGNO	SI	NO
Miosis		
Sialorrea		
Debilidad de músculos faciales		
Debilidad de músculos periféricos		
Dificultad respiratoria		

Establezca la progresión, esclareciendo cuál o cuáles miembros se debilitaron primero:

4. TIPO DE ORGANOFOSFORADO Y FRECUENCIA:

De ser posible, consigne el nombre del agente organofosforado implicado en la intoxicación:

5. CAUSA DE LA INTOXICACIÓN: Marque con una X la causa que se identificó como el móvil de la intoxicación:

Suicida	<input type="checkbox"/>
Accidental	<input type="checkbox"/>
Otros	<input type="checkbox"/>

Firma de quien aplicó el instrumento:

ANEXO C. MODELO ADMINISTRATIVO.

1. Cronograma:

Año 2005

ACTIVIDAD	MES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Anteproyecto			x	x	x								
Revisión bibliográfica					x	x	x	x	x				
Formulación marco teórico									x	x	x		
Diseño metodológico											x	x	

Año 2006

ACTIVIDAD	MES	1	2	3	4	5							
Técnicas procedimiento recolección datos			x										
Instrumento recolección de Información			x	x									
Prueba piloto				x	x								
Consideraciones éticas					x	x							

Año 2007

ACTIVIDAD	MES	1	2	3	4	5							
Recolección de información				x	x								
Codificación y tabulación				x	x								
Análisis de datos					x								
Conclusión y discusión					x								
Entrega de informe final						x							

2. Presupuesto

2.1 Recursos Humanos

PERSONAL	Horas de Dedicación	Valor hora \$	Total valor \$
Experto asesor del proyecto de investigación	32	30.000	960.000
Experto asesor en tema de investigación	14	30.000	420.000
Alumno: autor del proyecto, aplicador del instrumento, recopilador y analista	640	3.200	2'048.000
Totales	686		3'428.000

2.2 Recursos institucionales:

❑ La sala de urgencias del Hospital Universitario de Neiva (Colombia), con un área aproximada de 250m² dotada con equipos de reanimación y atención médica garantizada, será el lugar donde se realizará el trabajo de observación clínica de la investigación.

❑ Esta infraestructura no requiere de mejoras estructurales para la realización del proyecto de investigación.

❑ El uso de estas instalaciones para tal fin, no acarrea la cancelación de ningún valor.

❑ La biblioteca de la facultad de salud es un elemento institucional importante de consulta bibliográfica, el cual no tiene ningún costo.

❑ La sala de computo dotada de con 18 equipos en funcionamiento y con acceso a Internet, están a la disposición del investigador sin ningún costo.

❑ La hemeroteca dotada con Revistas médicas de buena calidad, está a nuestro alcance sin ningún costo.

CONCEPTO	TOTAL \$
Mantenimiento	0
Construcciones	0
Administración	0
Biblioteca	0
Sala de computo	0
Hemeroteca	0
TOTAL \$	0

3 Materiales:

Material o equipo	Cant	Justificación	Valor \$
Computador personal DD100Mb, procesador AMD, Turion 64 bits, RAM 512, Cache de 1720bits. Quemador de CD y puerto USB	1	Proceso de computarización de los datos, análisis estadístico, y revisión bibliográfica	1'850.000
Horas Internet particular	50	Revisión bibliográfica, envío de información vía e-mail, consulta online con expertos, suscripción gratis a Journals especializados	100.000
Resma de papel x 500 unidades tamaño carta	4	Impresión de borradores, preliminares de corrección, impresión de artículos, impresión de recomendaciones expertos, apuntes, impresión de instrumentos de recolección, copias de trabajo final y preliminares a los asesores	44.000
Impresora, HP 35 50	1	Proceso de impresión	150.000
Lapiceros tinta negra	10	Notas, apuntes, diligenciamiento de los instrumentos de recolección	12.000
Lápices HB N°2	5	Bocetos, notas, borradores mapas conceptuales, etc.	5.000
Borrador	5	Corrección apuntes.	4.000
Saca puntas	5	Utilización lápices	5.000
Artículos especializados a un costo de US \$ 15.00	12	Referencia bibliográfica	414.000
Memoria USB 256 Kb	1	Recopilación y almacenamiento de información	90.000
CD's en blanco	10	Recopilación y almacenamiento de información	15.000
Carpetas	10	Entrega de informes preliminares y definitivos.	10.000
TOTALES:			2'699.000

4 Total presupuesto:

RECURSO	VALOR \$
Humano	3'428.000
Institucional	0.00
Materiales y equipos	2'699.000
TOTAL	6'127.000