

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**

**ESCUELA PROFESIONAL DE CIENCIAS VETERINARIAS**



**Niveles de colinesterasa sérica en perros post intoxicación  
por compuestos organofosforados en la veterinaria Animal  
Home del distrito de El Agustino, Lima, 2017.**

Tesis para optar el Título Profesional de Médica Veterinaria

Mirella Rio Román

Lima, Perú

2018

# INDICE

INDICE .....	2
ÍNDICE DE TABLAS .....	4
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES .....	5
RESUMEN .....	6
ABSTRACT .....	7
I. INTRODUCCIÓN .....	8
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	10
III. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN .....	12
IV. OBJETIVOS .....	13
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	13
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS .....	13
V. MARCO TEORICO.....	14
5.1 Plaguicidas .....	14
5.1.1 Clasificación de los Plaguicidas.....	14
5.2 La Enzima Colinesterasa.....	16
5.2.1 Tipos de colinesterasa .....	16
5.2.2 Acetilcolina (ACh).....	18
5.2.3. Funciones de la acetilcolinerasa (AChE) .....	18
5.2.4 Mecanismo de acción de la acetilcolinesterasa (AChE) .....	19
5.3 Importancia Clínica.....	19
5.4 Plaguicidas inhibidores de colinesterasa.....	20
5.4.1 Compuestos organofosforados.....	20
5.4.2 Compuestos Carbamatos.....	25
5.5 Mecanismos de acción de plaguicidas inhibidores de colinesterasa.....	26
5.6 Toxicocinética.....	27
5.7 Intoxicación de perros por plaguicidas inhibidores de la colinesterasa.....	28
5.7.1 Sintomatología .....	28

5.7.2	Diagnostico .....	29
5.7.3	Tratamiento .....	29
5.7.4	Antídotos Específicos .....	30
5.7.5	Sintomático .....	30
5.8	Carbamatos .....	30
5.8.1	Toxicología .....	30
5.8.2	Intoxicación aguda .....	31
VI.	ANTECEDENTES .....	32
VII.	HIPÓTESIS.....	35
VIII.	MATERIALES Y METODOS .....	36
IX.	RESULTADOS.....	40
X.	DISCUSIÓN .....	45
XI.	CONCLUSIONES .....	47
XII.	RECOMENDACIONES.....	48
XIII.	REFERENCIAS CITADAS .....	49
XIV.	ANEXOS .....	53
	Anexo No. 1: Formato Carta de Autorización .....	53
	ANEXO No. 2: Formato para realizar análisis sanguíneos .....	54
	Anexo No. 3: Formato para el registro comparativo de niveles de colinesterasa sérica según edad .....	55
	ANEXO No. 4: Formato para el registro comparativo de niveles de colinesterasa sérica según peso .....	56
	ANEXO No. 5: Gráficas .....	57

# ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipo de plaguicidas según el organismo que controlan .....	14
Tabla 2 Tipo de plaguicidas según el grupo químico del principio activo .....	15
Tabla 3 Clasificación de los plaguicidas según peligrosidad recomendada por la Organización Mundial de la Salud .....	16
Tabla 4 Cuadro Clasificación de los compuestos organofosforados .....	22
Tabla 5 Principales plaguicidas organofosforados de uso domestico.....	23
Tabla 6 Principales plaguicidas organofosforados utilizados en agricultura.....	24
Tabla 7 Operacionalización de las variables.....	37
Tabla 8 Pacientes de la Veterinaria Animal Home por tipo de muestra.....	40
Tabla 9 Parámetros de Colinesterasa en grupo control y tratamiento .....	40
Tabla 10 Comparación del promedio de Colinesterasa según el Sexo .....	41
Tabla 11 Comparación del promedio de Colinesterasa según la edad.....	42
Tabla 12 Comparación de la Colinesterasa según Peso.....	42
Tabla 13 Actividad de la colinesterasa sérica en grupo expuestos .....	43
Tabla 14 Actividad de la colinesterasa sérica en grupo control.....	44
Tabla 15 Niveles de colinesterasa sérica .....	44

# ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1 Esquema del proceso fisiológico neuromuscular durante la estimulación. ....	17
Ilustración 2 Estructura química de Acetilcolina.....	18
Ilustración 3 Estructura química de compuestos organofosforados .....	20
Ilustración 4 Estructura de compuestos organofosforados .....	21
Ilustración 5 Estructura química de compuesto carbamato .....	25

## RESUMEN

El objetivo del estudio fue determinar los niveles de colinesterasa sérica en perros post intoxicación por compuestos organofosforados. Para ello se realizó un estudio científico mediante la toma de información técnica de tesis y recolectar información de diferentes fuentes, con el fin de estudiar los efectos que se producen producto de la intoxicación por compuestos organofosforados, la toma de muestra fue de manera aleatoria sobre 40 perros de la Veterinaria Animal Home del distrito de El Agustino, Lima 2017, de los cuales 20 perros han tenido diagnóstico de intoxicación por organofosforados y que no han excedido un período de 30 días posteriores a la presencia de los primeros síntomas de intoxicación, y el restante de 20 perros son un grupo control (no intoxicación), el rango general de estudio fue de los 2 a 8 años de edad. Los resultados fueron obtenidos mediante estadísticas de tipo descriptiva utilizándose mayormente las frecuencias y proporciones de los niveles de colinesterasa sérica en perros post intoxicación. La muestra de perros intoxicados y no intoxicados permite realizar un análisis comparativo, a partir de los criterios previamente establecidos, tales como: a) el sexo, b) la edad; y, c) el peso. Esto con el objetivo de identificar las variaciones en los niveles de colinesterasa sérica en los dos grupos de perros. El valor de los datos obtenidos para los niveles de colinesterasa sérica a través del ensayo de Ellman en muestras de sangre, indica que 8 perros (40%) evaluados de la veterinaria Animal Home del grupo post intoxicación por compuestos organofosforados se encuentran por debajo del nivel normal (800 – 5000 U/L). Sobre lo cual se concluye que, El nivel promedio de actividad de la colinesterasa sérica en perros expuestos a los compuestos organofosforados fue de 2638.15 U/L y del grupo de control fue de 3359.80 U/L, la diferencia de medias es estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ). Los valores obtenidos para los niveles de colinesterasa en 20 perros post intoxicación, fueron de: valor mínimo 821 U/L; valor máximo 4685 U/L; y valor promedio 2638.15 U/L.

Palabras claves: Colinesterasa, tesis, muestra, sangre, organofosforados, expuestos, control.

## ABSTRACT

The objective of the study was to determine the serum cholinesterase levels in dogs after organophosphorus compounds poisoning. To this end, a scientific study was carried out by taking technical information from the thesis and compiling information from different sources, in order to study the effects produced by the organophosphorus compound poisoning, the sample was taken from randomly about 40 dogs of the Animal Veterinary Home of the district of El Agustino, Lima 2017, of which 20 dogs have been diagnosed with organophosphate poisoning and that have not exceeded for a period of 30 days after the presence of the first symptoms of intoxication, and the Rest of 20 dogs are a control group (without intoxication), the general range of study was 2 to 8 years of age. The results were based on descriptive statistics using mostly the frequencies and proportions of serum levels in dogs after intoxication. The sample of dogs intoxicated and not intoxicated allows a comparative analysis, from the established deadlines, stories such as: a) sex, b) age; and, c) the weight. This aims to identify the variations in serum cholinesterase levels in the two groups of dogs. The value of the data for the serum cholinesterase levels through the Man in the blood samples test, indicates that 8 dogs (40%) evaluated from the Animal Home veterinary of the post-organophosphorus compound poisoning group are below the normal level (800 - 5000 U / L). On which it is concluded that, the average level of activity of the serum color in dogs, organs and organophosphorus compounds was 2638.15 U / L and the control group was 3359.80 U / L, the difference in means it is statistically significant ( $p < 0.0001$ ). The values for the cholinesterase levels in 20 dogs after intoxication were: minimum value 821 U / L; maximum value 4685 U / L; and average value 2638.15 U / L.

Keywords: Cholinesterase, thesis, sample, blood, organophosphorus, updated, control.

# I. INTRODUCCIÓN

La presente tesis titulada “niveles de colinesterasa sérica en perros post intoxicación por compuestos organofosforados en la Veterinaria Animal Home del distrito de El Agustino, Lima, 2017”, tiene como objetivos: a) Determinar los niveles de actividad de la enzima colinesterasa sérica en muestras de sangre tomadas a un grupo expuesto a compuestos organofosforados y a un grupo de control no expuesto a estos compuestos; b) Conocer los valores de colinesterasa en perros post intoxicación por compuestos organofosforados en el distrito de El Agustino, Lima, 2017; y c) Conocer los estados de recuperación según los valores de colinesterasa en perros post intoxicación por compuestos organofosforados en la veterinaria Animal Home del distrito de El Agustino, Lima, 2017.

Pretende responder la pregunta de investigación ¿Cuáles son los niveles de Colinesterasa sérica en perros post intoxicación por compuestos organofosforados en la veterinaria Animal Home del distrito de El Agustino, Lima en el año 2017? El estudio al ser de carácter científico pretende brindar información sobre los niveles de colinesterasa sérica que nos permitan tener los parámetros necesarios para el diagnóstico y la monitorización de las intoxicaciones por compuestos organofosforados en perros.

El enfoque es cuantitativo por priorizar el uso de datos numéricos. El diseño es experimental, debido a que utilizaron muestras que fueron analizadas en un laboratorio, para la obtención de los resultados. El método de investigación es descriptivo porque define las categorías en diferentes niveles de análisis.

Las fuentes son: primarias, porque la información fue obtenida directamente de los pacientes *in situ*; secundarias, porque se obtuvo información de libros y artículos web



especializados en el tema relacionado a la investigación; terciarios, porque la información recopilada de diccionarios y enciclopedias. La muestra es no probabilística ya que no se logró analizar a todos los perros que son atendidos en la Veterinaria Animal Home en el 2017. La técnica utilizada fue una matriz diseñada especialmente para la recolección de datos realizada a los propietarios de los pacientes, en este caso 40 perros.

Las conclusiones son: a) Se debe realizar controles periódicos que determinen el nivel de colinesterasa sérica a perros que estuvieron expuestos a la intoxicación por compuestos organofosforados; b) Se debe analizar la actividad de la colinesterasa sérica, ya que es un elemento importante en el diagnóstico y monitorización de las intoxicaciones por compuestos organofosforados; c) Realizar pruebas de colinesterasa sérica para pacientes que presenten sintomatología de intoxicación; y d) Efectuar controles semanales durante dos o tres meses que consistan en una evaluación clínica detallada, en la cual se tomen constantes fisiológicas. Al notar que la colinesterasa sérica está en el nivel normal, dejar cita dentro de seis meses.

La importancia social de la presente tesis consiste en ser una base científica que arroja resultados que aportan principalmente al diagnóstico y monitoreo de los perros que han sufrido intoxicación por compuestos organofosforados.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El alto índice de intoxicación en animales domésticos es un problema a nivel mundial. Es una de las causas más comunes de consulta en urgencias veterinarias y una de las principales causas de muerte en perros, solo detrás de las enfermedades infecciosas. Los plaguicidas ocupan el primer lugar en los casos por intoxicación. (Cerde, 2015:117-120)

El reporte de intoxicaciones veterinarias en Chile a través del Centro de Información Toxicológica de la Pontificia Universidad Católica de Chile (CITUC) realizado en el año 2015 nos indica que el perro es el animal que más reporta casos de intoxicación (83.6%), seguido del gato (8.9%).

Así mismo el CITUC indica que la familia de agentes que más se reporta es el plaguicida con 63.1%, seguido de agentes de uso doméstico en general con 16%. (Cerde, 2015:117-120) Dentro de los plaguicidas se pueden mencionar los inhibidores de la colinesterasa. Este es el grupo más numeroso de plaguicidas por lo tanto hay un alto porcentaje de la población que esta potencialmente expuesto a estas sustancias y existen inmensas posibilidades de que presenten efectos nocivos en su salud. Estos son los organofosforados y carbamatos. (González, 2011:37)

La determinación de la actividad colinesterasa es un elemento importante en el diagnóstico y monitorización de las intoxicaciones por plaguicidas anticolinesterásicos (organofosforados y carbamatos).

En el departamento de Lima, Tantas (2013) llevó a cabo un estudio en el distrito de San Juan de Lurigancho, en el cual evaluó a 30 perros comprendidos entre las edades de 2 a 7 años, para determinar los niveles de colinesterasa en perros que han sufrido intoxicación por compuestos organofosforados.

Por lo anterior expuesto, ha surgido la motivación de desarrollar la presente investigación, la cual se ha planteado como objetivo general determinar los niveles de colinesterasa sérica en perros post intoxicación por compuestos organofosforados en la veterinaria Animal Home de El distrito de El Agustino, 2017 – departamento de Lima-Perú. Es por ello, que en este trabajo pretende conocer las variaciones en la enzima de la colinesterasa en perros domésticos que hayan sufrido una intoxicación por compuestos organofosforados. Para esto, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los niveles de colinesterasa sérica en perros post intoxicación por compuestos organofosforados en la veterinaria Animal Home del distrito de El Agustino, Lima en el año 2017?

### III. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Los compuestos organofosforados inhiben la acetilcolinesterasa. Esta enzima participa en la hidrólisis de la acetilcolina, transmisor químico de los impulsos nerviosos que provocan la contracción muscular. Es importante entender su mecanismo de acción bioquímico en el sistema de colina acetilcolinesterasa.

Es de gran importancia evaluar a pacientes con intoxicaciones por organofosforados mediante niveles de colinesterasa, ya que de esto depende la evolución de la mascota y también los daños que puede ocasionar en otros órganos de importancia como el hígado.

Ante lo expuesto, surge la motivación de realizar este trabajo que permitirá evaluar el riesgo del bienestar de los perros frente a la intoxicación por compuestos organofosforados. Este trabajo permitirá conocer los niveles de colinesterasa sérica en estos animales, así como detectar algún daño a nivel hepático.

## **IV. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar los niveles de colinesterasa sérica en perros post intoxicación por compuestos organofosforados en la veterinaria Animal Home del distrito de El Agustino, Lima, 2017.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- a) Determinar los niveles de actividad de la enzima colinesterasa sérica en muestras de sangre tomadas a un grupo expuesto a compuestos organofosforados y a un grupo de control no expuesto a estos compuestos.
- b) Conocer los valores de colinesterasa en perros post intoxicación por compuestos organofosforados en el distrito de El Agustino, Lima, 2017.
- c) Conocer los estados de recuperación según los valores de colinesterasa en perros post intoxicación por compuestos organofosforados en la veterinaria Animal Home del distrito de El Agustino, Lima, 2017.

## V. MARCO TEORICO

### 5.1 Plaguicidas

La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura -FAO por sus siglas en inglés, define a un plaguicida como una *sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, incluyendo vectores de enfermedad humana o animal, especies indeseadas de plantas o animales capaces de causar daños o interferir de cualquier otra forma con la producción, procesamiento, almacenamiento, transporte o mercado de los alimentos, otros productos agrícolas, madera y sus derivados o alimentos animales, o que pueden ser administrados a los animales para el control de insectos, arácnidos u otras plagas en sus organismos.*( Organización Mundial de la Salud -OMS. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación -FAO, 2014:1)

#### 5.1.1 Clasificación de los Plaguicidas

Los plaguicidas en función de algunas de sus características principales se clasifican según: (González, 2011:36)

- Según el tipo de organismo que controlan (Tabla 1)

Tabla 1. Tipo de plaguicidas según el organismo que controlan

<b>Tipo de Plaguicida</b>	<b>Efecto sobre</b>
Insecticida	Insectos
Acaricida	Ácaros
Garrapatacida	Garrapatas
Nematicida	Nematodos
Molusquicida	Moluscos
Rodenticidina	Roedores
Fungicida	Hongos
Herbicida	Plantas indeseadas

Fuente: (González, 2011:36)

- Según el grupo químico del principio activo. (tabla 2)

Tabla 2 Tipo de plaguicidas según el grupo químico del principio activo

<b>Grupo Químico</b>
Organoclorados
Organofosforados
Carbamatos
Tlocarbamatos
Piretroides
Derivados bipiridilos
Derivados de triazinas
Derivados del ácido fenoxiacenético
Derivados cloronitrofenólicos
Compuestos orgánicos del estaño
Compuesto de origen botánico

**Fuente: Elaboración propia.**

- Según su persistencia al medio ambiente: persistentes, poco persistentes, no persistentes.
- Según su toxicidad aguda (Tabla 3).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado una clasificación según el grado de peligrosidad, entendiéndose esta como su capacidad de producir daño agudo a la salud cuando se dan una o múltiples exposiciones en un tiempo relativamente corto.

La clasificación distingue entre:

- Formas de mayor y menor riesgo,
- Ingrediente activo, y
- Formulación

Esta clasificación se basa en la dosis media letal (DL50) aguda, por vía oral o dérmica en ratas. La DL50 es la cantidad de sustancia que es necesaria ingerir de una sola vez para producir la muerte del 50% de animales de ensayo. La dosis se expresa en mg/kg del peso del animal de

ensayo. Se determina por diferentes rutas de exposición (oral, dérmica y respiratoria) y en diferentes especies de animales. Normalmente se realiza por vía oral y con ratas. ((Red de Acción en Plaguicidas y sus Alternativas para América Latina, s.f:1)

Tabla 3 Clasificación de los plaguicidas según peligrosidad recomendada por la Organización Mundial de la Salud

Clase	Oral		Dérmica	
	Sólidos	Líquidos	Sólidos	Líquidos
Ia Extremadamente peligroso	5 ó menos	20 ó menos	10 ó menos	40 ó menos
Ib Altamente peligroso	5 – 50	20 – 200	10 – 100	40 – 400
II Moderadamente peligroso	50 – 500	200 – 2000	100 – 1000	400 – 4000
III Ligeramente peligroso	>de 500	>de 2000	>de 1000	>de 4000

Fuente: (Hurtado, 2005:1)

## 5.2 La Enzima Colinesterasa

Son un grupo de esterasa de serina capaces de hidrolizar ésteres de colina, tales como la acetilcolina. La enzima puede tener diferentes funciones ya que aparecen desde etapas muy tempranas del desarrollo embrionario. (López, 2005:40)

### 5.2.1 Tipos de colinesterasa

Las colinesterasas se clasifican dependiendo de sus características bioquímicas y fisiológicas en dos grupos principales, que son codificadas por dos genes distintos:

**Colinesterasa verdadera (AChE):** es marcadora del sistema colinérgico, se encuentra unida a las membranas de las neuronas en las sinapsis ganglionares de la estructura neuromuscular del organismo y en los eritrocitos, por lo que también se la conoce como acetilcolinesterasa, colinesterasa eritrocitaria. Estas hidrolizan a la acetilcolina mucho más rápido que a otros ésteres de colina. (Martin, 1985:29)



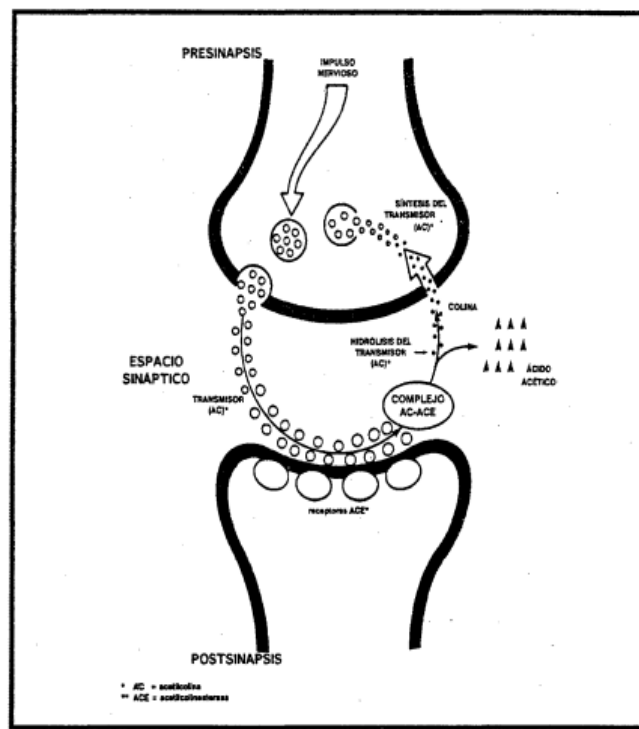
La reacción bioquímica producida en este proceso es:

Paso 1: acetilcolina + acetilcolinesterasa  $\rightarrow$  colina + acetilcolinesterasa acetilada

Paso 2: acetilcolinesterasa acetilada + H<sub>2</sub>O  $\rightarrow$  acetilcolinesterasa + ácido acético + colina

La colina puede regresar a la membrana presináptica y ser reutilizada en la síntesis de la acetilcolina. En la imagen 1 podemos observar un esquema en el que se representa la transmisión nerviosa en la sinapsis colinérgica. (Kaplan & Pesce, 1986:95)

Esquema del proceso fisiológico neuromuscular durante la estimulación.



**Fuente:** Ilustración 1.- (Milla & Palomino, 2002:3)

Pseudocolinesterasa (BChE): está presente en casi todos los tejidos principalmente en el hígado y plasma estando en baja concentración en el sistema nervioso central y periférico, llamada también butirilcolinesterasa o colinesterasa plasmática. Esta hidroliza a la butirilcolina, pero también a la acetilcolina. (Martin, 1985:29)

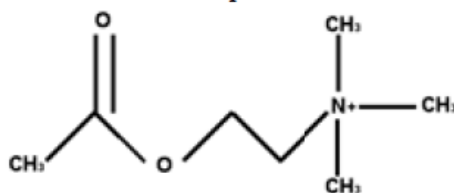
Su actividad disminuye más rápido que la eritrocitaria, por lo que es un indicativo muy sensible para prevenir intoxicación. La medición de la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa son los biomarcadores desarrollados para evaluar la exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos, ya que representan el blanco molecular de la toxicidad de estos plaguicidas. (Davies, 2003:40. Kaplan & Pesce, 1986:95).

Ambos compuestos catalizan la hidrólisis del neurotransmisor acetilcolina sobrante para permitir que la neurona colinérgica vuelva a su estado de reposo sin producir en exceso acetilcolina. (Vega, 2011:15-17)

### 5.2.2 Acetilcolina (ACh)

La ACh fue descrita en 1914. Es un neurotransmisor endógeno a nivel de la sinapsis y las uniones neuroefectoras colinérgicas en el sistema nervioso central y periférico. Esta es metabolizada por la enzima acetilcolinesterasa en colina y ácido acético esta acción debe ser muy rápida y logra la interrupción de la transmisión de impulsos nerviosos. Esta interrupción abrupta es letal su pérdida gradual, puede ocasionar múltiples atrofas como la enfermedad de Alzheimer y en la función neuromuscular. (Gratacós, s.f.:1).

Ilustración 2 Estructura química de Acetilcolina



Fuente: Ilustración 2.- (Flores & Segura, 2005:316)

### 5.2.3. Funciones de la acetilcolinesterasa (AChE)

La función biológica de la acetilcolinesterasa no se limita a la hidrólisis de la acetilcolina. Hay evidencias de otras funciones de la AChE que fueron observadas en la sinapsogénesis, en

neuronas adultas no colinérgicas, además se demostró en tejidos no neurales en desarrollo, así como en tejido hematopoyético, en endotelio de los vasos, en la glia y en células neoplásicas. La homología de la colinesterasa en proteínas de superficie membranal de diferentes especies y tipos celulares, sugiere que la AChE puede participar en procesos de adhesión celular durante el desarrollo, así como en interacciones neurona-glia. (Milla & Palomino, 2002:40)

#### **5.2.4 Mecanismo de acción de la acetilcolinesterasa (AChE)**

La acetilcolinesterasa está presente en la terminación pos sináptica, esta hidroliza rápidamente a la ACh, repolarizando la membrana o las conexiones neuromusculares y las dispone para la llegada de un nuevo impulso, es sintetizada a partir de la colina y de la acetil-CoA por la acción de la colina acetiltransferasa. El ácido acético formado pasa a la sangre, mientras que la colina es recuperada por las neuronas para la síntesis de nuevas moléculas neurotransmisoras. (Morales & Barahona, 2013:3-8)

### **5.3 Importancia Clínica**

La enzima colinesterasa sérica o butirilcolinesterasa ha atraído la atención científica por su importancia farmacológica y toxicológica, ya que evaluar la función hepática y sirve como biomarcador para detectar la exposición excesiva a sustancias toxicidad como los pesticidas organofosforados y carbamatos los cuales son inhibidores de la colinesterasa que provocan el descenso de colinesterasa y la disminución de la capacidad de síntesis de las células hepáticas. Este efecto se relaciona con el grado de intoxicación produciendo apnea que puede ser fatal en algunos individuos. (Vega, 2011:34)

## 5.4 Plaguicidas inhibidores de colinesterasa

Los plaguicidas inhibidores de la colinesterasa es el grupo más numeroso de plaguicidas por lo tanto hay alto porcentaje de la población que esta potencialmente expuesta a estas sustancias y existen inmensas posibilidades de que presenten efectos nocivos en su salud. Estos son los organofosforados y carbamatos. (González, 2011:28)

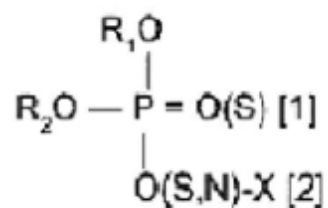
La característica común de estos plaguicidas es que actúan inhibiendo específicamente la acetilcolinesterasa a nivel de la sinapsis. Su toxicidad es muy alta y frecuente en casos de intoxicaciones humanas y pueden presentar también efectos a largo plazo. En la actualidad se utiliza comúnmente muchos compuestos organofosforados y hay por lo menos un carbamato que se emplea como insecticida. (González, 2011:37)

### 5.4.1 Compuestos organofosforados

Los organofosforados son utilizados principalmente como insecticidas, pero algunos se emplean como herbicidas y como fungicidas. Hay que dejar sentado que los fungicidas y herbicidas carbámicos no son inhibidores de las colinesterasas. También son utilizados como armas químicas. (González, 2011:31)

Los compuestos organofosforados son básicamente ésteres, amidas o tioderivados del ácido fosfórico, y sus derivados. La fórmula estructural general de estos compuestos se puede representar de la siguiente manera:

Estructura química de compuestos organofosforados

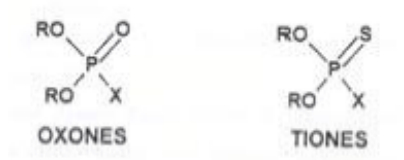


**Fuente:** Ilustración 3.- (Roder, 2002:100)

Donde: R1 Y R2 son radicales alquilo, -CH<sub>3</sub> o +-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>

**X** es característico de cada compuesto y recibe diferente nombre dependiendo de los átomos que se unan.

Ilustración 4 Estructura de compuestos organofosforados



**Fuente:** Ilustración 4.- (Milla & Palomino, 2002:8)

Se denomina oxón cuando se une el átomo de oxígeno al fosforo con el doble enlace. Este compuesto es un potente inhibidor de la colinesterasa y se favorece la hidrólisis, especialmente bajo condiciones alcalinas. (Morales & Barahona, 2013: 13-14)

Los compuestos son llamados tiones cuando se ha sustituido al oxígeno por un átomo de azufre para hacerlos más resistentes a la hidrólisis, pero la característica de atravesar la membrana celular más rápidamente que los oxones los hacen pobres inhibidores de la colinesterasa. Los tiones pueden ser convertidos en oxones por acción del oxígeno y la luz solar mientras que en el organismo son convertidos por enzimas microsomales del hígado, las cuales son fuertes inhibidores de la colinesterasa y otras esterasas. (González, 2011:47).

Las propiedades que presentan los organofosforados son:

**Liposolubles:** atraviesan las barreras biológicas, facilitando su absorción también pueden penetrar en el sistema nervios y almacenarse en tejido graso.

**Mediana tensión de vapor:** son volátiles facilitando la absorción inhalatoria.

**Degradables:** sufren hidrólisis en medio alcalino y líquidos biológicos.

**Estabilidad:** es baja al igual que la persistencia en medios biológicos y ambientales.

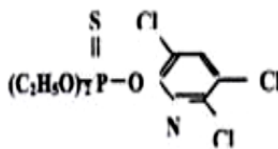
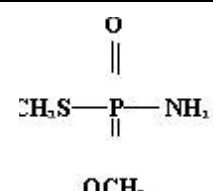
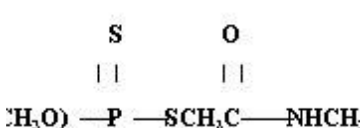
Son biodegradables y no se acumulan en el organismo, pero se produce efectos sinérgicos.

La biotransformación de los organofosforados se hace mediante enzimas hepáticas (oxidadas, hidrolasas y transferasas), su eliminación se da por la orina y en cantidad menor por heces y el aire expirado. Su vida media es corta (hora a días) (Gonzáles, 2011:28-34. Palacios, 1999:67).

### Clasificación de los compuestos organofosforados

De acuerdo con la categoría toxicológica, los organofosforados pueden clasificarse en dos grandes grupos. (Milla & Palomino, 2002:9-10-11)

Tabla 4 Cuadro Clasificación de los compuestos organofosforados

Organofosforados no sistémicos o de contacto				
	Estructura Química	Toxicidad		Efectos
Clorpirifos		DL50 oral 135-163 mg/kg	Categoría II Moderadamente tóxico	Afecta el SNC, SC y el SR, irritación en la piel y ojos, daño en la memoria
Organofosforados sistémicos				
	Estructura Química	Toxicidad		Efectos
Metamidofos		DL50 oral 35-44 mg/kg	Categoría Ia Muy tóxico	Problemas neurológicos
Dimetoato		DL50 oral 215-250 mg/kg	Categoría II Moderadamente tóxico	Inconsciencia, incontinencia, convulsiones y muerte

**Fuente: (Hurtado, 2005:247-252)**

### **Presentación de los compuestos organofosforados**

Los insecticidas de uso doméstico que contienen compuestos organofosforados vienen en concentraciones muy bajas. Se presentan generalmente en forma de aerosoles y cintas repelentes.

Tabla 5 Principales plaguicidas organofosforados de uso domestico

<b>Nombre Común</b>	<b>Nombre Comercial</b>
Azametiphos	Snip
Coumaphos	Asuntol, Cumafos
Phorate	Thimet
Demetón-s-metil	Systox
Diazinón	Basudin
Disulfotón	Disystón
Metamidofos	Tamarón
Monocrotophos	Azodrin
Malathion	Belatión
Metil Paratión	Metilparatión, Folidol-M
P-nitrofelil tiofosfato	Baythion
Terbuphos	Counter

**Fuente: (Milla & Palomino, 2002:85)**

Así mismo, los compuestos de uso agrícola a altas concentraciones del principio activo (20% - 70%). Su principal presentación es líquida con diferentes tipos de solventes, generalmente hidrocarburos derivados del petróleo, esto facilita la absorción del principio activo. Esta presentación se denomina concentrados emulsionables. También existen presentaciones sólidas en

forma de polvos, polvos humectables, gránulos, son menos tóxicas, ya que tienen menor absorción por la presentación. (Hurtado, 2005:6-7)

Tabla 6 Principales plaguicidas organofosforados utilizados en agricultura

<b>Tipo</b>	<b>Nombre Común</b>	<b>Nombre Comercial</b>
<b>I. No Sintéticos</b>		
Dialquifosfatos	Diclorvos	Lainsec, Vapona
Dimetil Tionofosfatos Fenólicos	Fenitrotión	Sumithion, Folithion
Dietil Tionofosfatos Fenólicos	Metilparatión Paratión	Folidol-M, Metacide, Folidol
Dialquil Tionofosfatos	Clorpirifos	Dursban, Lorsban
Heterociclicos	Diazinón Fentoato	Basudin, Diacide, Diazil,
Dimetil Ditosfosfatos		Cidial, Taonone
	Malatión	Malathion, Cythion
	Matilazinfos	Guthion, Gusathion
Dietil Ditosfosfatos	Carbofenotión	Garrath, Trithion
	Leptofos	Phosvel, Abar
Fosfonatos	Triclorfón	Dipetrex, Neguron, Dylox
<b>II. Sintéticos</b>		
	Disulfón	Disyston
Tiofosforil Dialquil Tioeteres	Forato	Thimet
Tiofosforil Dialquil Sulfóxidos	Metiloxidemotón	Metasyst ox
Tiofosforil Dialquil Sulfomas	Metildemetonsulfo	Metalsosystoxsul
Fosforil Alquil Amidas	Monocrotofos	Azodrin, Novacron
Tiofosforil Alquilamidas	Dimetoato	Cygon, Perfektion
Fosforilaquil Carboxilatos	Mevinfos	Phosdrin
Amidofosfotiolatos	Metamidofos	Monitor, Tamarón
<b>III. Herbicida</b>	Glicosato	Roundrup
<b>IV. Acaricidas Organofosforados</b>		
Formetanato	Carbol	Dicarzol

Fuente: (Milla & Palomino, 2002:7)

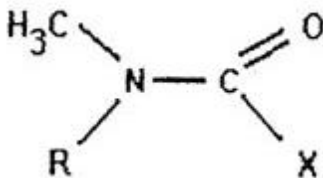


## 5.4.2 Compuestos Carbamatos

Los carbamatos al igual que los organofosforados se emplean como insecticidas, fungicidas y herbicidas. Hay que dejar sentado que los fungicidas y herbicidas carbámicos no son inhibidores de las colinesterasas. En grupo de los carbamatos corresponde en su mayor parte a derivados del ácido N-metil-carbámico. Los carbamatos utilizados como insecticidas son alquilcarbamatos y presenta propiedades de baja presión de vapor y baja solubilidad en agua. (Rodolfo, Horna & Costos. S.f.:1)

La fórmula estructural general de estos compuestos se puede representar de la siguiente manera:

Ilustración 5 Estructura química de compuesto carbamato



**Fuente:** Ilustración 5.- (González G, 2011)

Donde R es H o un grupo metilo (CH<sub>3</sub>)

X es un alcohol usualmente es un grupo arilo un heterocíclico a una oxima

Este alcohol, determina la capacidad inhibidora de las colinesterasas y el acoplamiento al centro activo de ellas. Su estructura química es importante para predecir el grado de toxicidad siendo los más tóxicos aquellos que mejor se acoplan al centro activo de la enzima. (González, 2011:46. López, 2005:48-56)

### Clasificación de los compuestos carbámicos

Existen más de 50 compuestos carbámicos. Pero, según la serie de radicales que se añadan tenemos, los metil y dimetilcarbamatos en el caso de añadir un radical bencénico al oxígeno del

éter o bien un hidrogeno o un radical metomilo al átomo de nitrógeno. (González, 2011:46. López, 2005:48-56)

## **5.5 Mecanismos de acción de plaguicidas inhibidores de colinesterasa**

Los compuestos organofosforados inhiben competitivamente la actividad colinesterásica comportándose como sustancias anticolinesterásicas (permitiendo así que la acetilcolina siga ejerciendo su actividad) (Davies, 2003:40. Molini & Jeyaratman, 1994:65).

La enzima acetilcolinesterasa es la responsable de la destrucción y terminación de la actividad biológica del neurotransmisor acetilcolina, al estar esta enzima inhibida se acumula acetilcolina en el espacio sináptico alterando el funcionamiento normal del impulso nervioso. La acumulación de acetilcolina se produce en las uniones colinérgicas neuroefectoras (efectos muscarínicos), en las uniones mioneurales del esqueleto y los ganglios autónomos (efectos nicotínicos) así como en el sistema nervioso central (Molina & Blanco, 2012:29. Kaplan & Pesce: 1986:48). Seguidamente se muestra de qué manera los plaguicidas de tipo organofosforados actúan sobre el organismo.

Paso 1:  $AB + \text{acetilcolinesterasa} \rightarrow B + \text{acetilcolinesterasa modificada (A)}$

Donde AB representa la molécula del organofosforado. En el primer paso, la parte ácida (A) del plaguicida se incorpora covalentemente en el sitio activo de la enzima, mientras que se libera su fracción alcohólica (B).

Paso 2:  $\text{Acetilcolinesterasa modificada (A)} + H_2O \rightarrow A + \text{Acetilcolinesterasa}$

En el segundo paso, una molécula de agua libera la parte ácida (A) del plaguicida, dejando la enzima libre y, por lo tanto, reactivada. Este proceso de reactivación dura menos tiempo con los carbamatos, mientras que con los organofosforados puede ser mucho más prolongado e incluso llegar a ser irreversible. (Maroni & Jeyaratnam, 1994:60. Sodikoff, 1996:46)

En los organofosforados su mecanismo de acción se basa en la fosforilación de la enzima en las terminaciones nerviosas. El átomo central del fósforo de estos compuestos tiene una deficiencia de electrones lo que favorece a la atracción hacia el sitio esteárico de la acetilcolinesterasa que posee un excedente de electrones. El fósforo forma un enlace covalente con el grupo nucleofílico de la enzima, provocando inhibición de la misma. (Hijosa & Rodríguez, 2008:24)

## 5.6 Toxicocinética

**Absorción:** Se absorben por las vías respiratoria, dérmica y digestiva. La exposición ocupacional es más común por vía dérmica y pulmonar, y la ingestión es más común en casos de envenenamiento accidental. (Kaplan & Pesce, 1986:40)

**Distribución:** una vez absorbido, los organofosforados y sus metabolitos se distribuyen rápidamente por todos los órganos y tejidos, aunque las concentraciones más elevadas se alcanzan en el hígado y los riñones. (García, Hernández, Gata & Moreno, 2011:90)

**Metabolismo:** una vez absorbidos y distribuidos en el organismo, los plaguicidas organofosforados son metabolizados de acuerdo con la familia a la que pertenezca el compuesto, principalmente en el hígado. Sufren oxidación en hígado y pared intestinal, hidroxilación y conjugación. Algunos compuestos son activados a compuestos más tóxicos después del proceso. (Gisbert, 1998:75. Goodman & Gilman, 1996:80).

**Eliminación:** la eliminación es por orina y en menor cantidad por heces o aire expirado. Hasta hace relativamente poco se pensaba que la mayor parte de sus residuos eran eliminados transcurridas unas 48 horas desde la exposición, excepto en aquéllos de mayor liposolubilidad. Sin embargo, nuevos estudios han aportado datos sobre la permanencia de éstos en el organismo durante días y/o semanas. (Davies, 2003:81)

**Mecanismo de acción:** Aunque los organofosforados y los carbamatos poseen grupos químicos diferentes, el mecanismo a través del cual producen toxicidad es idéntico y se asocia con la inhibición de la acetil-colinesterasa (ACE), la enzima responsable de la destrucción y terminación de la actividad biológica del neurotransmisor acetilcolina (AC). Con la acumulación de la AC se altera el funcionamiento normal de las fibras nerviosas. (Henaó & Nieto, s.f.:25)

Los organofosforados desarrollan su toxicidad a través de fosforilación de la enzima acetilcolinesterasa en las terminaciones nerviosas. Los plaguicidas organofosforados reaccionan con la zona esterásica de la enzima colinesterasa formando una unión estable que si no se rompe mediante el tratamiento, se hace irreversible, quedando la enzima inhabilitada para su función normal. La pérdida de la función enzimática permite la acumulación de acetilcolina en las uniones colinérgicas neuroefectoras (efectos muscarínicos), en las uniones mioneurales del esqueleto y los ganglios autónomos (efectos nicotínicos) y en el sistema nervioso central (SNC). (Maroni & Jeyaratnam, 1994:90. Sodikoff, 1996:100)

## **5.7 Intoxicación de perros por plaguicidas inhibidores de la colinesterasa**

### **5.7.1 Sintomatología**

La sintomatología que se observan en las intoxicaciones involucra 4 fases. Dichas fases pueden tener secuencia. Fase muscarínica, Fase nicotínica, Fase central y Fase o intoxicación retardada. (Sorati, 2014:17)

**Fase Muscarínica:** se manifiesta como consecuencia de una exacerbación de los órganos y tejidos inervados afectados a estos receptores: Hipersalivación, miosis, vómitos, diarrea mucosa o líquida broncoconstricción y dificultad respiratoria, edema de pulmón, cianosis, bradicardia con

bloqueo aurículo-ventricular. En muchas intoxicaciones el animal muere como consecuencia de esta sintomatología. (Sorati, 2014:17)

**Fase nicotínica:** Durante la evolución de esta fase puede verse enmascarada alguna sintomatología muscarínica observándose: midriasis, leve taquicardia, temblores, fasciculaciones neuromusculares. (Sorati, 2014:18)

**Fase central:** Convulsiones, coma, muerte. (Sorati, 2014:18)

**Fase o toxicidad retardada:** Es una sintomatología asociada a la intoxicación con algunos organofosforados tales como triclorfon y malatión, que pueden aparecer entre 8 – 14 días luego de la exposición a los mismos. La toxicidad retardada involucra una paresia del tren posterior que evoluciona progresivamente hacia una parálisis irreversible, consecutiva a una polineuritis desmielinizante. El mecanismo en cuestión sería la generación de una esterasa neurotóxica o por la inhibición de una butirilcolinesterasa participantes en la síntesis de mielina. (Sorati, 2014:17)

### 5.7.2 Diagnostico

Se basa en los antecedentes de exposición a los diferentes compuestos, en la sintomatología y el análisis de laboratorio.

Para medir la actividad de la colinesterasa se puede realizar con muestra de sangre entera (heparina o tubos EDTA); y sangre, coágulos sanguíneos, encéfalo, ojos enfriados después de la necropsia. Inhibición de la actividad por lo mínimo del 50% es indicativa de intoxicación. Dentro de los métodos de detección de la actividad e la colinesterasa podemos mencionar: el método de Ellman, el método de Michel y el método del pH Stat. (Roder, 2002:80)

### 5.7.3 Tratamiento

Si el plaguicida fue absorbido por la vía digestiva es necesario realizar una descontaminación gastrointestinal, para lo cual se debe administrar carbón activado y un agente

catártico para prevenir absorción adicional desde el intestino. Si el paciente absorbió el plaguicida por la vía dérmica, se debe lavar con un detergente suave y con agua templada, debiendo utilizar ropa protectora durante el proceso. (Roder, 2002:19)

#### **5.7.4 Antídotos Específicos**

Para controlar los síntomas parasimpáticos muscarínicos es necesario aplicar Atropina. Para regenerar la acetilcolinesterasa inhibida se debe realizar terapia con oxima (pralidoxima), para una mayor eficacia se debe administrar en las primeras 24 horas, este procedimiento no está indicado en la intoxicación por carbamatos. (Roder, 2002:19)

#### **5.7.5 Sintomático**

- Intubación y respiración artificial para los animales con disnea severa.
- Difenhidramina para bloquear los efectos nicotínicos. (Roder, 2002:19)

### **5.8 Carbamatos**

Los Carbamatos, son considerados compuestos orgánicos provenientes del ácido de tipo carbámico  $\text{NH}_2\text{COOH}$ , los cuales son fácilmente hidrolizables en solución alcalinas, de grupos funcionales que se encuentran estructurados e interrelacionados y puede ser interconvertidos químicamente podemos mencionar: todos los carbamatos, los ésteres (uretanos) de carbamato, los ácidos carbámicos.

Es de resaltar que dentro de los carbamatos también se encuentran agrupados componentes los cuales son pesticidas clasificados como artificiales. (EcuRed, 2018:1)

#### **5.8.1 Toxicología**

Los uretanos o ésteres del carbamato de N-metilo son los principales causantes de carbamitación reversible en las enzimas acetilcolinesterasa, esta acumulación de acetilcolina, sustancia neuromediadora para las uniones neuroefectoras parasimpáticas de efectos muscarínicos, entre las uniones mioneurales del músculo esquelético y de los ganglios autónomos. Este tipo de

toxicología puede llegar a afectar también el cerebro. Este tipo de toxinas son fáciles de entrar al organismo por las vías cutánea, digestiva o respiratoria. (EcuRed, 2018:1)

### **5.8.2 Intoxicación aguda**

**Intoxicación grave:** sufrimiento de modificaciones naturales sobre la espermatogénesis, también conocida como Teratogénesis.

**El Metabolismo:** degradamiento por oxidación, hidrólisis y conjugación del hígado.

**Neurología:** capacidad de incidirse la esterasa neuropática (NTE) inhibición, en conjunto con el incremento del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular por la alteración de enzimas en calcio-calmodulina-quinasa II. (espanol.epa.gov. s.f. Pág. 1)

## VI. ANTECEDENTES

Las intoxicaciones por plaguicidas constituyen un capítulo importante en la historia; ya que han ocurrido graves hechos en todo el mundo, donde estos compuestos químicos han causado enfermedades, pérdida de la capacidad laboral parcial o permanente y muerte en grandes poblaciones. (Rodríguez & Garzón, 2008:1)

Zambonino (2015) llevó a cabo un estudio en Ecuador, con el fin de determinar los niveles de colinesterasa y evaluar sus posibles efectos neurotóxicos observados en trabajadores vulnerables a plaguicidas organofosforados y carbamatos en su centro laboral. Los resultados permitieron concluir que más de la mitad de los trabajadores presentaron alteraciones; de manera más significativa en los de mayor edad. Asimismo, se hallaron patologías leves a nivel de alteraciones neurológicas, astenia y patologías moderadas para alteraciones psiconeurovegetativas, y deterioro cognitivo; tanto en hombre como en mujeres. (Zamboni, 2015:15)

Por otra parte, en Auquilla (2015), estudió los efectos colinesterásicos y contaminación del agua causados por el uso de plaguicidas en el contexto laboral agrícola de Ecuador. Los resultados de este estudio muestran que el 4,39% de los agricultores presentaron una disminución de la colinesterasa, lo que permitió concluir que la exposición a organofosforados y carbamatos perjudica los valores de colinesterasa y en consecuencia la salud de los agricultores. Se halló también que el nivel de colinesterasa y los años de exposición ocupacional tienen una relación directa y negativa. (Auquilla, 2012:65)

A nivel nacional el estudio de Chanco, Corilloclla y Cleide (2017), llevado a cabo en la provincia de Junín tuvo el propósito de conocer los valores de colinesterasa eritrocitaria y la exposición de los expendedores de plaguicidas organofosforados en esa región. El estudio, de



diseño cuantitativo y no experimental, contó con la participación de 80 trabajadores mayores de 18 años. (Chacon, Corilloclla & Vega 2017:1)

Milla y Palomino (2002) llevaron a cabo un estudio en Lima para determinar los valores de la actividad de la colinesterasa sérica en 134 muestras biológicas (109 muestras de agricultores que trabajan con pesticidas inhibidores de la colinesterasa y 25 de un grupo de control (grupo no expuesto a los pesticidas)) y el análisis toxicológico en 300 muestras de productos vegetales. Este estudio mostró que el valor promedio de actividad de la enzima que trabajan con los pesticidas fue de 1827,18 U/L D.E. +/- 269,99 (valor máximo: 2540,09 U/L; valor mínimo: 1294,54 U/L) y en el grupo control fue de 2263,92 U/L D.E. +/- 216,40 (valor máximo: 2771,01 U/L; valor mínimo: 1959,30 U/L); Valor normal de actividad de la colinesterasa sérica: 1800 – 3600 U/L. 55,05 % de los trabajadores que están expuestos a los pesticidas presentaron niveles por debajo de los normales de actividad de la colinesterasa sérica (58,89 % de los varones y el 36,84 % de las mujeres). (Milla & Palomino, 2002:6)

Tecles y Cerón (2003) llevaron a cabo un estudio en Murcia, España para describir los factores pre y analíticos que pueden influir sobre la determinación de colinesterasa en sangre entera de animales domésticos, provocando variaciones en los resultados. El estudio mostró que en los caninos la edad y el sexo no son factores determinantes para el cambio en la actividad de la colinesterasa sanguínea. Así mismo, indica que la muestra de canina debe permanecer almacenada a -20C° para proporcionar estabilidad durante un mes. (Tecles & Cerón, 2013: 66)

Maia, Pérez y Rodríguez (2012) realizaron un estudio en la Universidad de Extremadura, España. El plasma de 141 perros fue analizado para la actividad butirilcolinesterasa (BChE) para comprobar la influencia del cromóforo usando en la reacción y la diferencia entre el uso de kits comerciales o la preparación de los reactivos en el laboratorio. Los resultados no difirieron mucho

entre los métodos usando DTNB (5,5 -ditio-bis - (ácido nitrobenzoico)) como cromóforo los valores fueron de  $3276 \pm 846$  UI/L utilizando un kit comercial. Con hexacionaferrato III como cromóforo el resultado fue de  $3330 \pm 1184$  UI/L. Comprueban que las concentraciones de tapón, de sustrato, el pH del medio y el cromóforo utilizado no influyen decisivamente en el resultado. Se concluye la conveniencia de obtención de valores de referencia propios en cada laboratorio y la ventaja de la preparación de los reactivos frente a la compra de kits comerciales. (Maia, Pérez & Soler, 2012:135-140)

Tantas (2013) llevó a cabo un estudio en San Juan de Lurigancho, en una clínica veterinaria particular. Evaluó 30 perros (15 animales con intoxicación por compuestos organofosforados y 15 animales que no han sufrido intoxicación por compuestos organofosforados) en edades comprendidas entre los 2 y 7 años. Los hallazgos mostraron que, en los niveles de la colinesterasa sérica, existía una alta variabilidad tanto en el grupo de perros expuestos a la intoxicación como en el grupo control, pero según los coeficientes de variación (C.V.) la variabilidad es mayor en el grupo de perros expuestos (C.V.: 0.532) que en el grupo control (C.V.: 0.305). (Tantas, 2013:15)

## VII. HIPÓTESIS

H1: los niveles de colinesterasa sérica se hallan en los valores normales en perros post intoxicación por organofosforados en la veterinaria Animal Home del distrito de El Agustino, Lima, 2017.

Ho: los niveles de colinesterasa sérica se hallan por debajo de los valores normales en perros post intoxicación por organofosforados en la veterinaria Animal Home del distrito de El Agustino, Lima, 2017.

## VIII. MATERIALES Y METODOS

### **Lugar de ejecución**

La investigación se realizó en las instalaciones de la Veterinaria Animal Home, ubicada en el distrito de El Agustino, en el período comprendido de enero a mayo del 2017.

Las muestras fueron procesadas en el Laboratorio privado Suiza Lab, en el período comprendido del mes de enero a mayo del 2017.

### **Tipo y diseño de investigación**

Esta investigación se caracterizó por ser un estudio descriptivo y de corte transversal con estadística descriptiva, además se trabajó considerando la prueba “t” student o prueba “t” de estudiante (Test-T), por el estudio comparativo de dos grupos de perros: expuestos y control, que permitiera la construcción de intervalos de confianza para la muestra de niveles de colinesterasa de los perros, investigación que planteó las probabilidades de estados de los perros en salud al inicio de la investigación por medio de las hipótesis.

## Variables

### Operacionalización de las variables

Tabla 7 Operacionalización de las variables

Variables	Definición Conceptual	Definición Operacional	Dimensiones	Indicadores
Edad	Variable Intervalo	Edad en años	De 2 a 3 años y 11 meses, de 4 a 5 años y 11 meses y de 6 a 7 años y 11 meses.	% de pacientes por edad
Peso	Variable Intervalo	Peso de pacientes	De 1 a 10 kg, de 11 a 20 kg, de 21 a 30 kg.	% de pacientes por peso
Sexo	Variable Nominal	Genero de pacientes	Hembra o macho	% de pacientes hembras y % de pacientes machos
Colinesterasa	Variable Cuantitativa continua	Niveles de Colinesterasa	U/L	800 – 5000 U/L

**Fuente: elaboración propia.**

## Muestreo

Se seleccionó de manera aleatoria una muestra de 40 pacientes, en este caso perros, de la Veterinaria Animal Home, de los cuales al 50% (20 pacientes) se le diagnosticó intoxicación por organofosforados y que no han excedido un período de 30 días posteriores al diagnóstico de intoxicación. Al otro, 50% (20 pacientes) por ser un grupo control (no intoxicado) los rangos de selección de edad estuvieron comprendidos entre los 2 y 8 años.

## Procedimientos y análisis de datos

Las muestras de sangre fueron recolectadas en perros clínicamente sanos y perros post intoxicación por compuestos organofosforados en la Veterinaria Animal Home y analizadas en el Laboratorio privado Suiza Lab. Los animales fueron sometidos a examen clínico veterinario previo donde se capturaron distintos datos como su edad, el sexo, y el peso.

De cada perro se obtuvieron 5 ml de sangre en tubo de heparina de litio sin anticoagulante previa asepsia. Todas las muestras recolectadas fueron rotuladas y trasladadas en condiciones de temperatura controlada (de 2 a 5 C° en un envase de tecnopor) al Laboratorio privado Suiza Lab, en donde se centrifugaron las muestras a 2500 rpm, durante 10 minutos, para obtener el plasma o suero, el cual se mantuvo en congelación hasta el momento de su análisis. Las lecturas espectrofotométricas y determinación del nivel de actividad de la colinesterasa en las muestras de plasma se llevaron a cabo sin exceder 48 horas desde el momento de su obtención.

En total se tomaron 40 muestras de sangre de perro (24 machos y 16 hembras), de las cuales 20 eran perros que había sufrido intoxicación por los compuestos organofosforados.

Previo a la determinación de la actividad colinesterasa, se descongelaron las muestras y se mantuvieron en hielo, siendo nuevamente centrifugadas durante 4 minutos, en centrífuga refrigerada a 4 C°, con el fin de eliminar coágulos en el plasma.

### **Determinación de la BChE**

Las muestras de plasma fueron analizadas el mismo día de descongelación a través del método de Ellman. El principio de este método se basa en que las colinesterasas degradan la acetilcolina produciendo tiocolina. La tasa de formación de tiocolina se monitoriza a través de la reacción del grupo de tiol de la tiocolina con el DTNB (ácido 5,5 ditiobis - 2 - nitrobenzoico) que da lugar a la formación de un anión de color amarillo, 5-tio-2-nitrobenzoato, que provoca un aumento de la absorbancia a 410 nm que es proporcional a la actividad de la enzima. (Maia, Pérez & Soler, 2012:136)

La actividad BChE es expresada en micromoles de sustrato hidrolizado a 25C° por litro de plasma y por minuto ( $\mu\text{mol/L}/\text{min}$ ), equivalente a U/L.

## **Estudios estadísticos**

Los resultados obtenidos fueron obtenidos por medio de pruebas paramétricas y colocados en cuadros realizando los cálculos para poder llegar a los resultados finales con ayuda de la prueba “t” de Student o t de estudiante (Test-T).

## **Aspecto ético**

Para la realización de esta investigación, se obtuvo el permiso de la Veterinaria Animal Home, con el fin de poder contar con un espacio físico que permitiera poder tomar las muestras sin contaminarlas. (Anexo 1)

Así mismo, se obtuvo el consentimiento de los dueños de los pacientes para la extracción de la muestra de sangre (Anexo 2), respetando en todo momento la Ley de Protección y Bienestar Animal vigente.

## IX. RESULTADOS

En esta investigación se seleccionó de manera aleatoria a 40 perros de la Veterinaria Animal Home, de los cuales el 50% (20 pacientes) han tenido diagnóstico de intoxicación por organofosforados y que no han excedido un período de 30 días posteriores a la presencia de los primeros síntomas de intoxicación y el restante 50% (20 pacientes) son un grupo control (no intoxicación), los rangos de selección de edad estuvieron comprendidos entre los 2 y 8 años.

Tabla 8 Pacientes de la Veterinaria Animal Home por tipo de muestra

<b>Enunciado</b>	<b>Categorías</b>	<b>Casos</b>	<b>Casos (%)</b>
Tipo de Muestra	Expuestos	20	50%
	Control	20	50%

**Fuente: Elaboración propia.**

La muestra de perros intoxicados y no intoxicados permite realizar un análisis comparativo, a partir de los criterios previamente establecidos.

A continuación, se observa en la Tabla 9, el análisis estadístico realizado a nivel descriptivo de los parámetros sobre el grupo control y el grupo de expuestos. Entre los principales hallazgos se puede mencionar que el valor promedio de la colinesterasa en el grupo control es 21.5% (721.65) mayor que en el grupo expuestos.

Tabla 9 Parámetros de Colinesterasa en grupo control y tratamiento

<b>Parámetros</b>	<b>Grupo</b>	
	<b>Expuesto</b>	<b>Control</b>
Número de muestras	20	20
Valor promedio (U/L)	2638.15	3359.80
Valor máximo (U/L)	4685	4875
Valor mínimo (U/L)	821	1235
Desviación estándar	1114.26	1031.36
Coefficiente de variación (%)	0.422	0.307

**Fuente: Elaboración propia.**



También resulta interesante realizar la interpretación y el análisis de los resultados a partir de la definición de tres criterios, como lo son: a) el sexo, b) la edad; y, c) el peso. Esto con el objetivo de identificar las variaciones en los niveles de colinesterasa sérica en ocho grupos de perros diferentes de acuerdo a los criterios definidos con anterioridad.

a) El primer nivel de análisis comparativo de los valores de colinesterasa según el sexo de los pacientes muestra que las hembras reportaron valores promedios de colinesterasa más altos que sus semejantes machos como se observa en la tabla 10. Sin embargo, el valor promedio de la colinesterasa en las hembras del grupo expuesto es 15.8% (587.83) mayor que en los machos del grupo expuestos.

Tabla 10 Comparación del promedio de Colinesterasa según el Sexo

<b>Sexo</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Valores del grupo control</b>	<b>Valores del grupo expuestos</b>	<b>Valores considerados</b>
Hembras	16	3712.50	2788.13	(800 – 5000 U/L)
Machos	24	3124.67	2538.17	

**Fuente: Elaboración propia.**

b) Por otra parte, la Tabla 11 muestra el análisis comparativo según la edad de los pacientes y sus valores de Colinesterasa, donde los valores promedios del grupo control son mayores a los del grupo expuestos. De igual manera se puede observar la tendencia creciente a mayor edad del paciente; donde los perros entre los 6 y 7 años muestran el mayor valor promedio de colinesterasa; tanto en el grupo control (4,227.75 U/L), como en el grupo de exposición (3,482.50 U/L).

Tabla 11 Comparación del promedio de Colinesterasa según la edad

<b>Edad</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Valores del grupo control</b>	<b>Valores del grupo expuestos</b>	<b>Valores normales</b>
2 a 3 años y 11 meses.	16	2837.78	1564.14	
4 a 5 años y 11 meses.	13	3535.00	2988.43	(800 – 5000 U/L)
6 a 7 años y 11 meses	11	4227.75	3482.50	

**Fuente: Elaboración propia.**

c) El tercer nivel de análisis comparativo de los valores de colinesterasa según la edad de los pacientes muestra que los valores promedios en el grupo de pacientes expuestos son menores al del grupo control. Así mismo, se logró determinar que los valores de Colinesterasa son más elevados en los perros de mayor peso y más bajos en los de menor peso en el grupo control. En el grupo expuesto se observa el rango de 21 a 30 kg bajo los valores de Colinesterasa en relación al de 11 y 20 kg en 2%.

Tabla 12 Comparación de la Colinesterasa según Peso

<b>Peso</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Valores del grupo control</b>	<b>Valores del grupo expuestos</b>	<b>Valores normales</b>
1 a 10 Kg	21	3154.80	2288.60	
11 a 20 Kg	15	3551.56	3087.67	(800 – 5000 U/L)
21 a 30 Kg	4	3684.00	3020.67	

**Fuente: Elaboración propia.**

De acuerdo a los resultados agrupados en intervalos según el nivel de actividad de la colinesterasa sérica para el grupo expuesto: De 800 – 999 U/L se presentaron 3 casos; de 1000 – 1499 U/L se presentó 1 caso; de 1500 – 1999 U/L se presentó 1 caso; de 2000 – 2499 U/L se presentaron 3 casos; de 2500 – 2999U/L se presentaron 3 casos; de 3000 a 3499 U/L se presentaron 4 casos; de 3500 a 3999 U/L se presentaron 4 casos; y de 4000 a 4499 U/L se presentó 1 caso (Tabla 13).

Tabla 13 Actividad de la colinesterasa sérica en grupo expuestos

<b>Intervalos de Actividad de la Colinesterasa Sérica (U/L)</b>	<b>No. de perros</b>	<b>(%)</b>
800 – 999	3	15.00%
1000 – 1499	1	5.00%
1500 – 1999	1	5.00%
2000 – 2499	3	15.00%
2500 – 2999	3	15.00%
3000 – 3499	4	20.00%
3500 – 3999	4	20.00%
4000 – 4499	1	5.00%
Total	20	100.00%

**Fuente: Elaboración propia.**

De acuerdo a los resultados agrupados en intervalos según el nivel de actividad de la colinesterasa sérica para el grupo control: De 800 – 999 U/L no se presentó ningún caso; de 1000 – 1499 U/L se presentaron 2 casos; de 1500 – 1999 U/L se presentó un caso; de 2000 – 2499 U/L no se presentaron ningún caso; de 2500 – 2999U/L se presentaron 3 casos; de 3000 a 3499 U/L se presentó 1 caso; de 3500 a 3999 U/L se presentaron 8 casos; y de 4000 a 4499 U/L se presentaron 5 casos (Tabla 14).

Tabla 14 Actividad de la colinesterasa sérica en grupo control

<b>Intervalos de Actividad de la Colinesterasa Sérica (U/L)</b>	<b>No. de perros</b>	<b>(%)</b>
800 – 999	0	0.00%
1000 – 1499	2	10.00%
1500 – 1999	1	5.00%
2000 – 2499	0	0.00%
2500 – 2999	3	15.00%
3000 – 3499	1	5.00%
3500 – 3999	8	40.00%
4000 – 4499	5	25.00%
Total	20	100.00%

**Fuente: Elaboración propia.**

Distribución de perros expuestos a plaguicidas de acuerdo a la normalidad de sus niveles de actividad de la colinesterasa sérica.

El 40% del grupo expuesto tienen sus niveles de la actividad de la colinesterasa sérica disminuidos (800 – 5000 U/L) mientras que el 60% del grupo expuesto tienen sus niveles dentro de un rango normal.

Tabla 15 Niveles de colinesterasa sérica

<b>Intervalos de Actividad de la Colinesterasa Sérica (U/L)</b>	<b>No. de perros</b>	<b>(%)</b>
Disminuido (800 -2499 (U/L)	8	40.00%
Normal (2500 -5000 (U/L)	12	60.00%
	20	100%

**Fuente: Elaboración propia.**

## X. DISCUSIÓN

La similitud que más prevalece y de importancia de estudio en comparación con el trabajo de Tantas, L. Realizado en el año 2013 y esta investigación realizada en el 2017, cuatro años después: podemos mencionar que para Tantas y el grupo expuesto que sufrieron intoxicación por compuestos organofosforados, siendo para este caso 2 perros, y esta investigación que fueron 20 perros (grupo expuesto), presentaron valores por debajo de los niveles de colinesterasa sérica.

Por otra parte, en ambas investigaciones por medio de estudio técnico y teórico aplicado sobre la muestra de sangre tomada a los perro post intoxicación, se determinó que la condición y estado que se adquiere por la intoxicación afecta el funcionamiento del sistema nervioso y cerebral del perro, volviéndolos vulnerables a la muerte.

Se identificó de 20 muestras de sangre tomadas en la Veterinaria Animal Home del grupo expuesto a compuestos organofosforados, así como de los 20 perros no expuesto, lo siguiente:

Considerado el amplio rango de valores en los niveles de actividad de la colinesterasa sérica, existe una alta variabilidad tanto en el grupo expuesto como en el grupo control, pero según los coeficientes de variación (CV) la variabilidad es mayor en el grupo expuesto (C.V. 0.422) que el grupo control (C.V. 0.307). Así mismo para el valor medio de actividad de la colinesterasa sérica del grupo expuesto (2638.15 U/L) y del grupo control (3359.80 U/L) existe una diferencia de medias estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ), lo cual indica que la exposición a los compuestos organofosforados (intoxicación por insecticidas) afecta considerablemente los niveles de colinesterasa sérica en el grupo expuesto afectando enzimas que ayudan al funcionamiento

musculo esquelético, tal como se muestra en la tabla 9. Los niveles de actividad de la colinesterasa sérica son mayores, en ambos casos, a los observados en el estudio de Tantas.

Donde se mostró que, en los niveles de la colinesterasa sérica, existía una alta variabilidad tanto en el grupo de perros expuestos a la intoxicación como en el grupo control, pero según los coeficientes de variación (C.V.) la variabilidad es mayor en el grupo de perros expuestos (C.V.: 0.532) que en el grupo control (C.V.: 0.305).

De acuerdo a los resultados agrupados en intervalos según el nivel de actividad de la colinesterasa sérica para el grupo expuesto es de 800 – 999 U/L y se presentaron 3 casos; de 1000 – 1499 U/L se presentó 1 caso; de 1500 – 1999 U/L se presentó 1 caso; de 2000 – 2499 U/L se presentaron 3 casos; de 2500 – 2999U/L se presentaron 3 casos; de 3000 a 3499 U/L se presentaron 4 casos; de 3500 a 3999 U/L se presentaron 4 casos; y de 4000 a 4499 U/L se presentó 1 caso (Tabla 11). El 40% (8 casos) del grupo expuesto tienen sus niveles de la actividad de la colinesterasa sérica por debajo de lo normal (800 – 5000 U/L) mientras que el 60% (12 casos) del grupo expuesto tienen sus niveles dentro de un rango normal.

El valor medio de la actividad de la colinesterasa sérica en el grupo expuesto en hembras (2788.13 U/L) es mayor que el de los machos (2538.17 U/L) (tabla 8), no existe una diferencia en medias estadísticamente significativas de acuerdo con el nivel de significancia usado ( $p < 0,05$ ), es decir no se puede afirmar que las hembras tienen niveles de actividad de colinesterasa sérica superiores al de los machos.

## XI. CONCLUSIONES

El valor de los datos obtenidos para los niveles de colinesterasa sérica a través del ensayo de Ellman en muestras de sangre, indica que 8 perros (40%) evaluados de la veterinaria Animal Home del distrito de El Agustino, Lima del grupo post intoxicación por compuestos organofosforados se encuentran por debajo del nivel normal (800 – 5000 U/L).

- a) El nivel promedio de actividad de la colinesterasa sérica en perros expuestos a los compuestos organofosforados fue de 2638.15 U/L y del grupo de control fue de 3359.80 U/L, la diferencia de medias es estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ).
- b) Los valores obtenidos para los niveles de colinesterasa en 20 perros post intoxicación por compuestos organofosforados fueron: valor mínimo 821 U/L; valor máximo 4685 U/L; y valor promedio 2638.15 U/L.
- c) Los estados de recuperación según los valores detectados de colinesterasa en perros post intoxicación, 8 (40%) manejan un intervalo de actividad de Colinesterasa Sérica disminuida entre 800 – 2499 U/L. Y, 12 de ellos que corresponde al 60% de los 20 expuestos están entre lo normal de 2500 – 5000 U/L de intervalo de actividad (recuperados).

## XII. RECOMENDACIONES

Con base a los resultados y conclusiones de la presente investigación se sugieren las siguientes recomendaciones:

- Se recomienda el control de los químicos tóxicos a fin de propiciar una condición de vida adecuada de los perros en el medio donde se encuentran, condición que de ser faltante puede afectar el desarrollo del animal y tiempo de vida.
- Realizar periódicamente controles para conocer la actividad de la colinesterasa sérica en los perros cuando estos padecieran de algún factor de intoxicación para tratar en los momentos oportunos.
- Mantener estudios contantes para la factibilidad y garantizar la vida saludable en perros que pueda haber sufrido o estén padeciendo de intoxicación, esto para solucionar el problema y considerar las medidas de implementación en la recuperación del animal.
- Se recomienda realizar controles periódicos para el manejo de intervalos de colinesterasa en perros post intoxicación con el propósito de conocer la disminución del problema producto de haber sufrido intoxicación.



### XIII. REFERENCIAS CITADAS

- Auquilla B. (2012). *Efectos Colinesterásicos y Contaminación del Agua causados por el uso de Plaguicidas en zonas agrícolas del Cantón Santa Isabel*. Cuenca, Ecuador: Universidad de Cuenca. Obtenido de [http://repositorio.unsch.edu.pe/bitstream/handle/UNSCH/1167/Tesis%20Far431\\_Jan.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.unsch.edu.pe/bitstream/handle/UNSCH/1167/Tesis%20Far431_Jan.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Cerda, P. e. (2015). Intoxicaciones veterinarias en Chile reportadas al Centro de Información Toxicológica de la Pontífica Universidad Católica de Chile (CITUC). *Revista de Toxicología*, 32(2), 117-120. Recuperado el 2018, de <http://rev.aetox.es/wp/wp-content/uploads/hemeroteca/vol32-2/vol%2032-2-117-120.pdf>
- Chanco P Corilloclla C y Vega E. (2017). *Nivel de colinesterasa eritrocitaria y la exposición de los expendedores de plaguicidas organofosforados de la Provincia de Huancayo - Junín*. Perú: Universidad peruana Cayetano Heredia. Obtenido de <https://adoc.site/download/rae-a5b320784ccf03>
- Davies, F. W. (2003). *Enfoque Agromédico sobre manejo de plaguicidas*. Recuperado el 12 de 06 de 2018, de <https://books.google.com.gt/books?id=bz9tAAAIAAJ&pg=PA79&lpg=PA79&dq=Enfoque+Agromédico+sobre+manejo+de+plaguicidas+Davies,+Freed,+Whittemore&source=bl&ots=NRt35b3-nj&sig=T4oIxlI2KTVs7pJoPf8Qjb5mq3c&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwjervnngtLeAhXOslkKHSEBBIwQ6AE>
- EcuRed. Conocimiento con todos y para todos. (2018) Carbamatos. Consultado el 21/11/2018. Recuperado de: <https://www.ecured.cu/Carbamatos>
- espanol.epa.gov (s.f.) Insecticida Carbamatos de N-Metilo. Consultado el 22/11/2018. Recuperado de: <https://espanol.epa.gov/sites/production-es/files/2015-09/documents/spch5.pdf>
- Flores M y Segura J. (2005). Estructura y Función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico. *Mex neurovi*, 4(6).

- García I Hernández I Gata F y Moreno D. (2011). Intoxicación por plantas ornamentales en animales de compañía: dos casos clínicos en perros y gatos. *REDUCA*, 3(3).
- Gisbert C. (1998). *Medicina Legal y Toxicología* (5ta. ed.). Barcelona: Masson.
- González G. (2011). *Intoxicación por plaguicidas: casuística del Hospital Universitario del Caribe y de la Clínica Universitaria San Juan de Dios Cargagena 2009-2010*. Cartagena Colombia: Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Departamento de Toxicología. Recuperado el 2018, de [www.bdigital.unal.edu.co/4258/1/598928.2011.pdf](http://www.bdigital.unal.edu.co/4258/1/598928.2011.pdf)
- Goodman M y Gilman N. (1996). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: Editorial Interamericana Mc. Graw-Hill.
- Gratacós, M. (s.f.). *www.lifeder.com*, Digital. Recuperado el 19 de 05 de 2018, de <https://www.lifeder.com/acetilcolina/>
- Henao S y Nieto O. (SF). *Plaguicidas de tipo organofosforados y carbanos*. Anriquoíá.
- Hurtado C, y. G. (2005). Enfoque del paciente con intoxicación aguda por plaguicidas organofosforados. *Revista Facultad de Medicina*, 53(4), 247-252. Recuperado el 15 de 04 de 2018, de <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/43623/63702>
- Kaplan L Pesce J. (1986). *Química Clínica de Laboratorio, fisiopatología, métodos de análisis*. Buenos Aires, Argentina: Ediciones Panamericanas. Recuperado el 12 de 05 de 2018, de <http://catalogosuba.sisbi.uba.ar/vufind/Record/20160308090209235/Details>
- López O. (2005). *Influencia de la exposición crónica sobre marcadores bioquímicos (Esterasas y Enzimas Antioxidantes) en trabajadores de invernadero de la costa oriental*. Granada, España: Universidad de Granada, Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Legal, Toxicología y Psiquiatría.
- M, H. S. (2008). *Factores que inciden en el riesgo de morbilidad en los agricultores que utilizan plaguicidas para el cultivo de fresas, en la comunidad de Huaycopungo del cantón Otavalo en el período 2007-2008*. Ibarra, Ecuador: Universidad Técnicas del Norte, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Enfermería.
- Maia A Pérez M Soler F. (2012). Comparación de tres métodos de determinación de la actividad colinesterasa plasmática en perros. *Revista Toxicol*(29), 135-140.
- Maia A. Pérez M Soler, M. (julio-diciembre de 2012). Comparación de tres métodos de determinación de la actividad colinesterasa plasmática en perro. *Revista de Toxicología*, 29(2), 135-140. Obtenido de <http://www.redalyc.org/pdf/919/91931401011.pdf>

- Maroni L y Jeyaratnam L. (1994). *Toxicology* (2a. ed.). México D.F.: Ediciones Panamericanas.
- Martin J. (1985). Intoxicación por pesticidas organofosforados y carbamatos. *Diagn Biol*(34), 37-41.
- Milla O y Palomino G. (2002). *Niveles de colinesterasa sérica en agricultores de la localidad de Carapango (Perú) y determinación de residuos de plaguicidas inhibidores de la acetilcolinesterasa en fruta y hortalizas cultivadas*. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Recuperado el 2018, de [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/1100/Palomino\\_hw.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/1100/Palomino_hw.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Molina A y Blanco A. (2012). Monografía de Toxicología Veterinaria. *Revista Toxicol*, 3(9).
- Morales R y Barahona A. (2013). *Las sustancias químicas y el efecto neurotóxico en los trabajadores*. Quito-Ecuador.
- Organización Mundial de la Salud -OMS. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación -FAO. (2014). Recuperado el 14 de 04 de 2018, de <http://www.fao.org/3/a-i3604s.pdf>
- Palacios M et. (1999). *Sintomatología persistente en trabajadores industrialmente expuestos a plaguicidas organofosforados*. Jalisco, México: Salud Pública de México.
- Pesce A. (1986). *Química Clínica de Laboratorio*. Buenos Aires, Argentina: Ediciones Panamericana.
- Red de Acción en Plaguicidas y sus Alternativas para América Latina. (s.f.). *Alimentos al mndo sin venenos*, Digital. Recuperado el 16 de 04 de 2018, de [https://rap-al.org/historico/indexda84.html?seccion=4&f=clasificacion\\_plaguicidas.php](https://rap-al.org/historico/indexda84.html?seccion=4&f=clasificacion_plaguicidas.php)
- Roder J. (2002). *Manual de Toxicología*. España. doi:8492342781, 9788492342785
- Rodolfo, W., Horna, P., & Costos, M. (s.f.). <http://sisbib.unmsm.edu.pe>, Digital. Recuperado el 15 de 05 de 2018, de [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/tesis/salud/milla\\_c\\_o/generalidades.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/tesis/salud/milla_c_o/generalidades.htm)
- Rodríguez C y Garzón M. (2008). Concentración de la colinesterasa seritrocitaria en cultivadores de tomate en invernadero expuestos a plaguicidas organofosforados en Villa de Leyva de julio de 2007 a julio de 2007. *Salud Hist. Sanid*.
- Sodikoff C. (1996). *Pruebas diagnósticas y de laboratorio en las enefemedades de pequeños animales* (2A. ed.). Madrid, España: Mosby-Doyma Libros S.A. Recuperado el 25 de 05

- de 2018, de <https://www.casadellibro.com/libro-pruebas-diagnosticas-y-de-laboratorio-en-pequenos-animales-2-ed-/9788481745740/802067>
- Sorati A. (2014). Intoxicación de perros y gatos por plaguicidas. (U. N. Aires, Ed.) *La verdad sobre perros y gatos avances en la atención de la salud de los animales de compañía*. Obtenido de <https://www.unicen.edu.ar/content/intoxicaci%C3%B3n-de-perros-y-gatos-por-plaguicidas>
- Tantas H. (2013). *Niveles de Colinesterasa sérica en perros por intoxicación por compuestos organofosforados en el distrito de San Juan de lurigancho*. Perú: Universidad Alas Peruanas. Obtenido de <http://repositorio.uap.edu.pe/handle/uap/3682>
- Tecles F Cerón J. (2013). *Determinación espectrofotométrica de colinesterasa en sangre entera de animales domésticos: factores pre y analíticos*. Murcia, España: Universidad de Murcia. Obtenido de <http://revistas.um.es/analesvet/article/view/17091/16461>
- Vega, P., & Vega, P. (2011). *Determinación de la colinesterasa sérica en trabajadores y personal administrativo de las Plantaciones "El Trébol" ubicada en el Cantón Biblián*. Cuenca, Ecuador: Universidad de Cuenca, Facultad de Ciencias Químicas, Escuela de Bioquímica y Farmacia.
- Zambonio M. (2015). *Determinación de los niveles de colinesterasa y evaluación de la presencia de efectos neurotóxicos en trabajadores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos de la Parroquia de San Luis*. Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias, Escuela de Bioquímica y Farmacia. Obtenido de <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/3946/1/56T00518%20UDCTFC.pdf>

## XIV. ANEXOS

### **Anexo No. 1: Formato Carta de Autorización**

#### **CARTA DE AUTORIZACIÓN**

Yo Karla Evangelista Pérez, Gerente general de la veterinaria Animal Home, autorizo a la Bachiller en Medicina Veterinaria de la Universidad Ricardo Palma Mirella Rio Román, para utilizar las instalaciones de la veterinaria mencionada y poder recolectar sus muestras para la realización de su tesis titulado: “NIVELES DE COLINESTERASA SERICA EN PERROS POST INTOXICACION POR COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS EN EL DISTRITO DE EL AGUSTINO, 2017”, con el fin de poder obtener datos para su investigación y permitirle obtener el título de Médica Veterinario.

.....  
Dr. Karla Evangelista Pérez

Lima.....de.....del 2017

**Fuente: Elaboración propia.**

## **ANEXO No. 2: Formato para realizar análisis sanguíneos**

### **AUTORIZACIÓN PARA REALIZAR ANALISIS SANGUINEOS**

Yo ..... con DNI ....., propietario de ..... autorizo a que la Bachiller en Medicina Veterinaria, Mirella Rio Román, realice análisis sanguíneos a mi perro únicamente con fines de investigación para la realización de su tesis para obtener el Título Profesional de Médico Veterinario; siendo de mi conocimiento que esta información no será adulterada ni utilizada con fines comerciales; por lo que me comprometo a no interferir en la recolección de datos mientras éstos se requieran.

**Fuente: Elaboración propia.**

### **Anexo No. 3: Formato para el registro comparativo de niveles de colinesterasa sérica según edad**

**Formato 2:** Registro comparativo de niveles de colinesterasa sérica en perros post intoxicación por compuestos organofosforados (grupo expuesto) y grupo control, dividido por edades.

<b>Edades</b>	<b>Valores del grupo control</b>	<b>Valores del grupo expuestos</b>	<b>Valores normales</b>
De 2 años a 3 años y 11 meses			(800 – 5000 U/L)
De 4 años a 5 años y 11 meses			
De 6 años a 7 años y 11 meses			

**Fuente:** Elaboración propia.

## **ANEXO No. 4: Formato para el registro comparativo de niveles de colinesterasa sérica según peso**

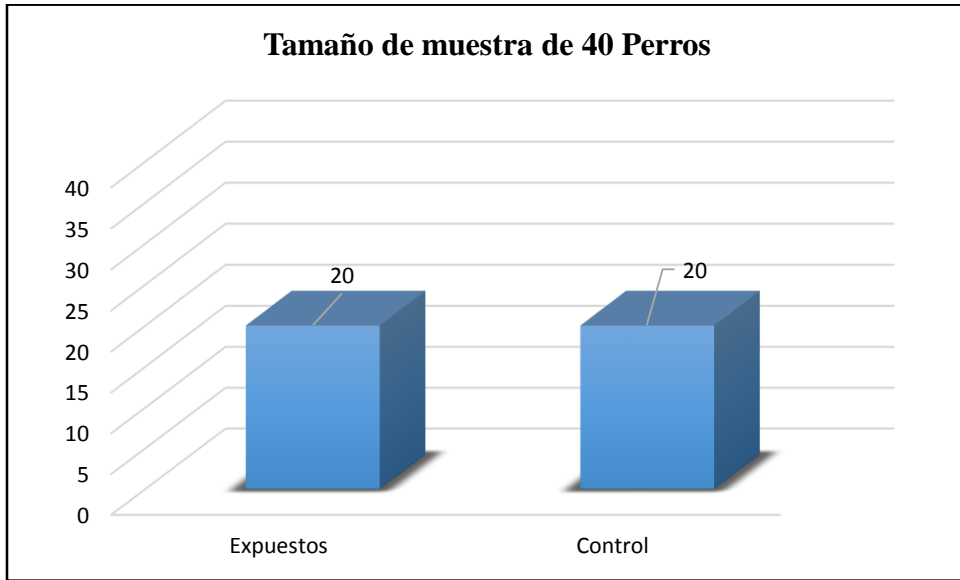
**Formato 3:** Registro comparativo de niveles de colinesterasa sérica en perros post intoxicación por compuestos organofosforados (grupo expuesto) y grupo control, dividido por pesos.

<b>Pesos</b>	<b>Valores del grupo control</b>	<b>Valores del grupo expuestos</b>	<b>Valores normales</b>
De 1 Kg a 10 Kg			(800 – 5000 U/L)
De 11 Kg a 20 Kg			
De 21 Kg a 30 Kg			

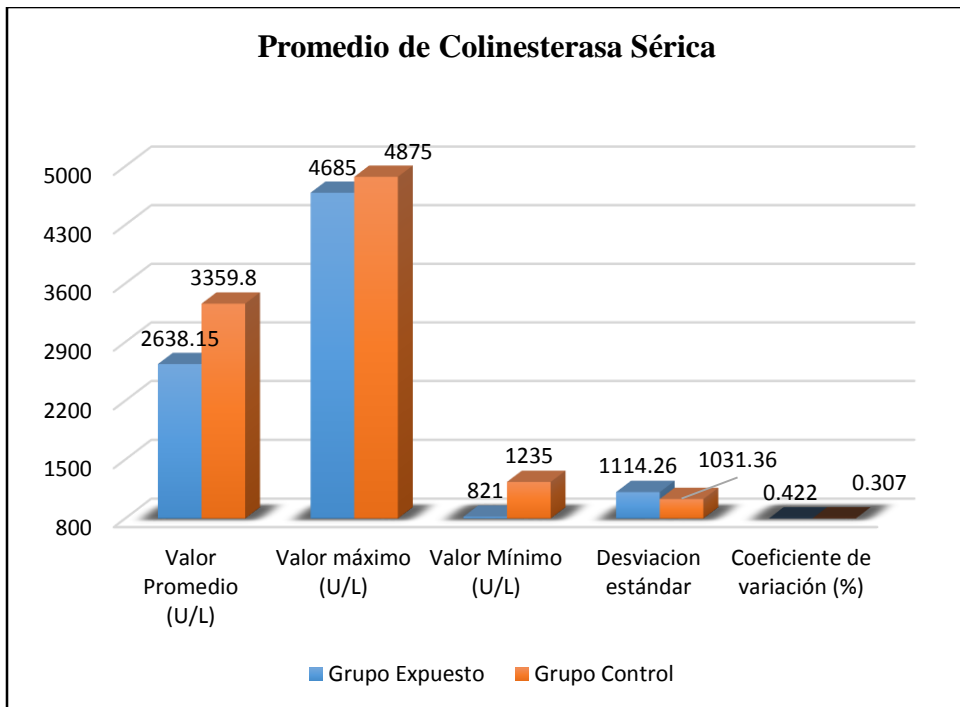
**Fuente:** Elaboración propia.



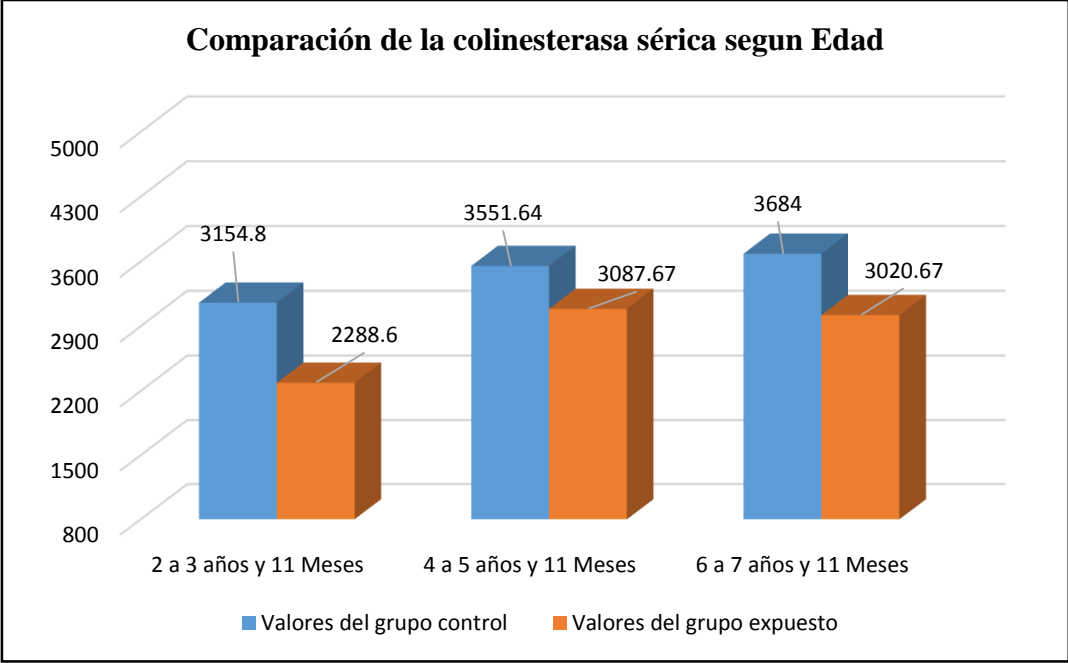
## ANEXO No. 5: Gráficas



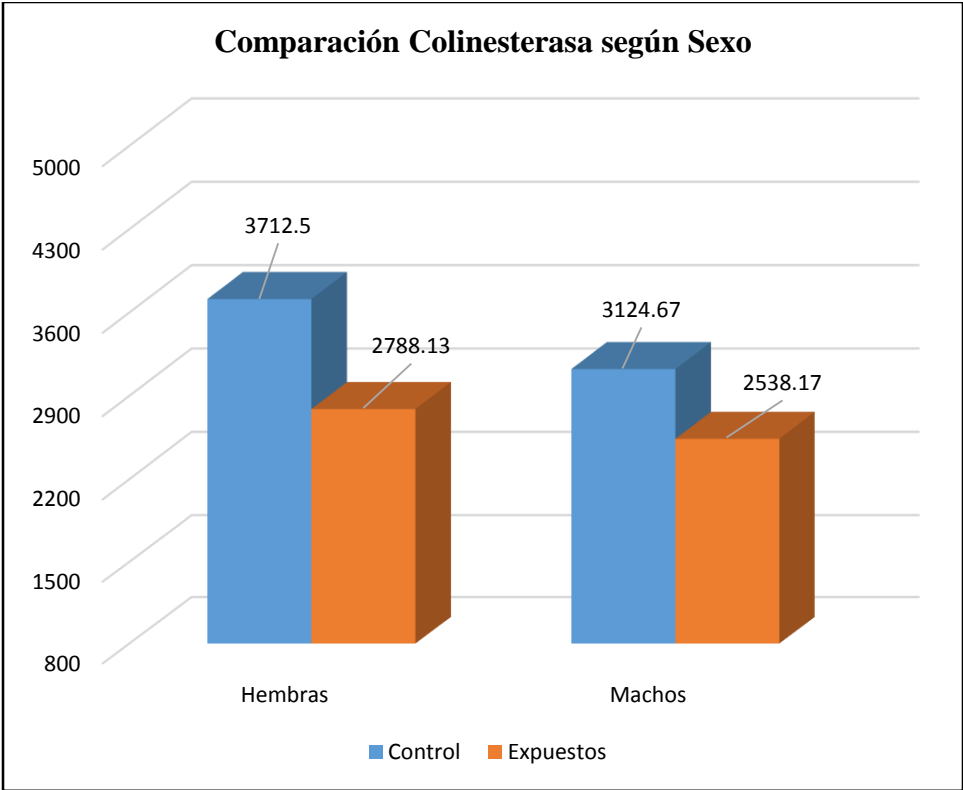
Fuente: Elaboración propia.



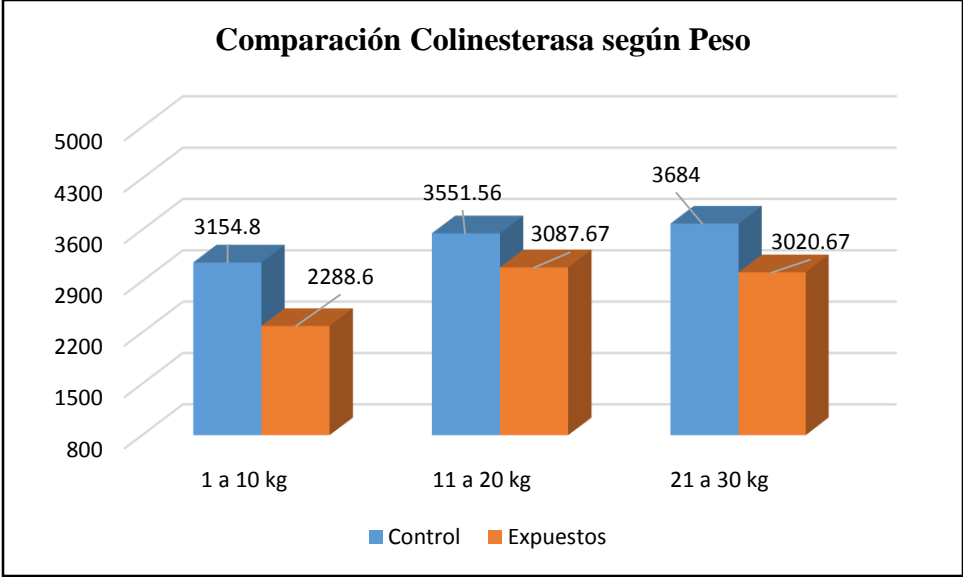
Fuente: Elaboración propia.



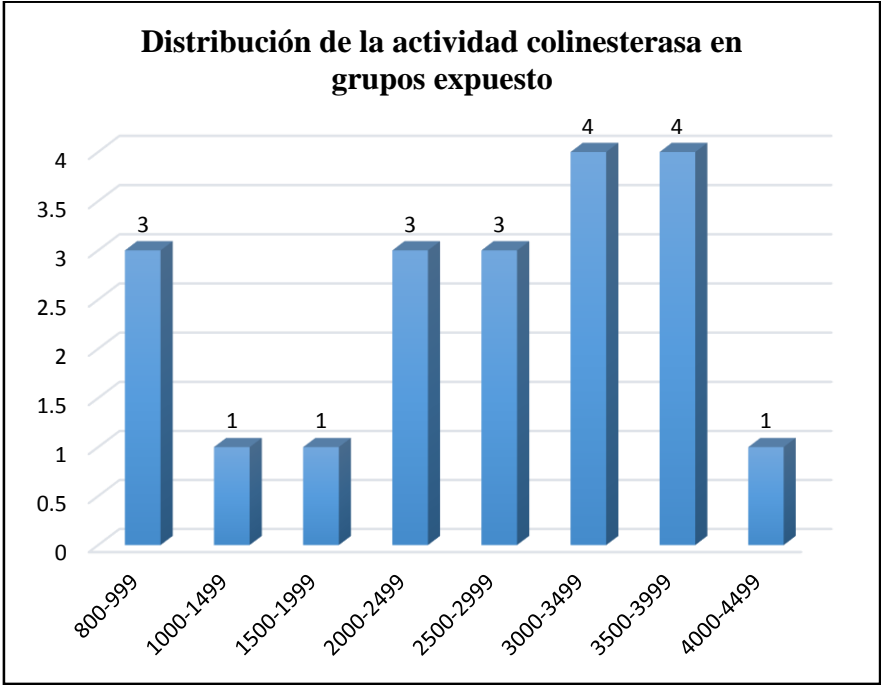
**Fuente: Elaboración propia.**



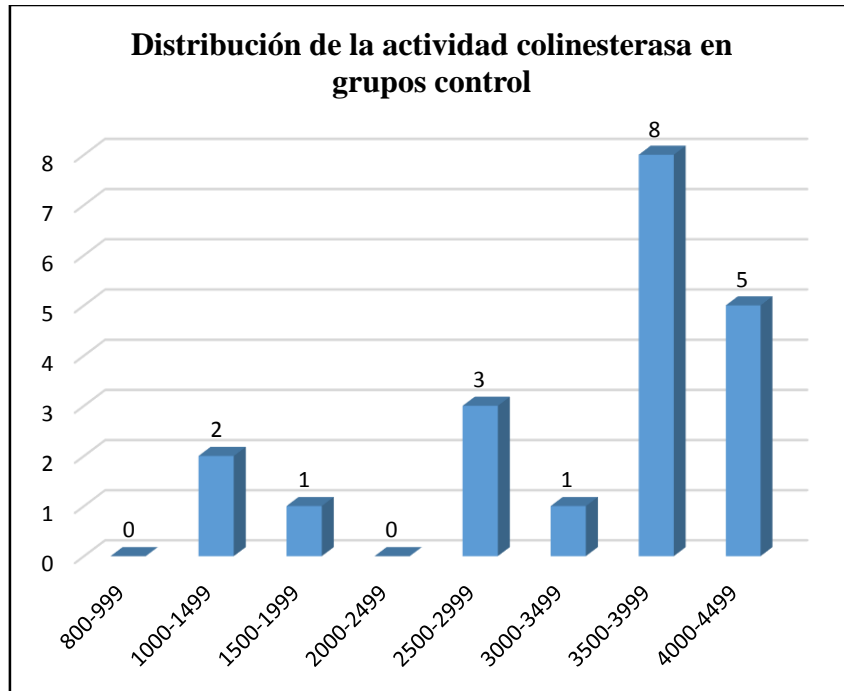
**Fuente: Elaboración propia.**



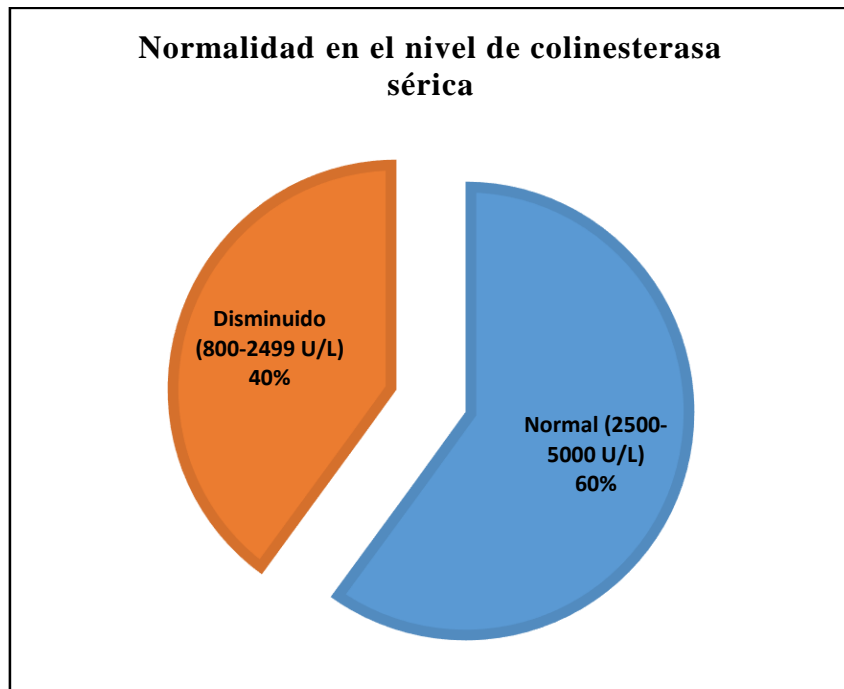
Fuente: Elaboración propia.



Fuente: Elaboración propia.



Fuente: Elaboración propia.



Fuente: Elaboración propia.