

Comunicación

Determinación de concentraciones de colinesterasa sérica y transaminasas en bovinos expuestos a organofosforados

Determination of serum cholinesterase and transaminase concentrations in cattle exposed to organophosphates

Daniel Felipe Nitola Duitama¹, Laura Ximena Ramírez López^{1*},
Martín Orlando Pulido Medellín^{1,2}

RESUMEN

El estudio tuvo como objetivo determinar concentraciones de colinesterasa sérica, transaminasas y bilirrubinas en bovinos expuestos a organofosforados de una finca ubicada en el municipio de Chocontá, Cundinamarca, Colombia. Se muestrearon 80 hembras, con edad media de 7 años, bañadas con 4 meses de anterioridad con el producto Alliance. Además, fueron desparasitadas con 7.5 meses de anticipación. Los biomarcadores se mostraron por encima del intervalo biológico de referencia. Así, colinesterasa en 93.8% de los bovinos, alanina transaminasa pirúvica (76.3%), aspartato aminotransferasa (71.3%) bilirrubina total (91.3%) y bilirrubina directa (66.3%). Las variables con una correlación positiva fuerte fueron las transaminasas entre sí y la edad del bovino con la última desparasitación, mientras que, la colinesterasa presentó una correlación negativa débil con ALT, AST, bilirrubina directa y bilirrubina total. Los resultados indicaron que gran parte de los bovinos atraviesan por una intoxicación debido a los organofosforados.

Palabras clave: compuestos organofosforados, inhibidores de la colinesterasa, alanina transaminasa, aspartato aminotransferasas

¹ Universidad de Boyacá, Tunja Colombia

² Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia

* Autor correspondiente; Laura Ximena Ramírez López; lauramirez@uniboyaca.edu.co

Recibido: 6 de junio de 2024

Aceptado para publicación: 23 de enero de 2025

Publicado: 28 de febrero de 2025

©Los autores. Este artículo es publicado por la Rev Inv Vet Perú de la Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0) [<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>] que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada de su fuente original

ABSTRACT

The aim of this study was to determine serum cholinesterase, transaminases and bilirubin concentrations in cattle exposed to organophosphates from a farm located in the municipality of Chocontá, Cundinamarca, Colombia. Eighty cows were sampled, with an average age of 7 years, bathed 4 months previously with Alliance product. In addition, they were dewormed 7.5 months in advance. The biomarkers were shown to be above the biological reference interval. Thus, cholinesterase in 93.8% of the cattle, alanine transaminase (76.3%), aspartate aminotransferase (71.3%), total bilirubin (91.3%) and direct bilirubin (66.3%). The variables with a strong positive correlation were transaminases and the age of the cattle at the time of the last deworming, while cholinesterase had a weak negative correlation with ALT, AST, direct bilirubin and total bilirubin. The results indicated that a large part of cattle suffer from organophosphate poisoning.

Key words: organophosphorus compounds, cholinesterase inhibitors, alanine transaminase, aspartate aminotransferases

INTRODUCCIÓN

En la agricultura es común el uso de insecticidas organofosforados, cuyo uso genera problemas en animales, incluidos el bovino, que quedan expuestos a dichos químicos (Vázquez y Raposo, 2021). Esta situación pone en riesgo la salud de los animales y, potencialmente, a los consumidores de productos lácteos derivados de bovinos, pues, si bien este tipo de insecticidas no se considera bioacumulable en los organismos, se han encontrado residuos de organofosforados en leche bovina, cuya concentración no se ve alterada con ningún tipo de esterilización, pasteurización o refrigeración (Rodríguez *et al.*, 2023).

Los organofosforados son parte de los pesticidas más usados en zonas ganaderas. Estos plaguicidas actúan como inhibidores de la colinesterasa (Fernández *et al.*, 2010), enzima encontrada en las uniones neuromusculares postsinápticas, responsables de regular la transmisión de los impulsos eléctricos por medio de la hidrólisis de la acetilcolina (Trang y Khandhar, 2023). Dicho neurotransmisor está encargado de controlar los movimientos involuntarios de los órganos internos del cuerpo; por ejemplo, contrae la musculatura lisa, dilata los vasos sanguíneos, aumenta las secreciones corporales y disminuye la frecuencia cardíaca (Rogers y Augustyn, 2024). En ovejas bañadas con organofosforados para el control de plagas se reporta bradicardia, broncoconstricción, salivación, secreción nasal, incoordinación y parálisis flácida de las extremidades (De Jesus *et al.*, 2023).

Debido al uso común de los insecticidas organofosforados para el control de parásitos externos la probabilidad de que exista una exposición crónica sobre los bovinos es alta (Adeyinka *et al.*, 2023), al verse interrumpida la acción de la enzima colinesterasa. Asimismo, a razón de su toxicidad, también se genera una afectación hepática, tanto en su funcionalidad como en su estructura, aumentando los niveles de aspartato aminotransferasa y alanina transaminasa directamente proporcional a la lesión tisular (Fuentes Delgado *et al.*, 2011). Del mismo modo, al presentarse una lesión en los hepatocitos, no se excreta correctamente la bilirrubina conjugada y termina acumulándose, aumentando sus concentraciones séricas. Esto constituye un tema fundamental para el bioanálisis, pues establecer un diagnóstico de la posible intoxicación de los bovinos podría evitar daños a nivel del sistema nervioso y, a largo plazo,

daños a nivel hepático causado por estos insecticidas (Fuentes Delgado *et al.*, 2011), pudiéndose evitar pérdidas económicas, además de garantizar tanto la calidad de vida de los animales como la estabilidad de la producción.

Es de resaltar que la ganadería es una de las actividades más prevalentes en Colombia y, específicamente del municipio de Chocontá, ubicado en el departamento de Cundinamarca. Este municipio se destaca por la práctica de la ganadería de doble propósito (producción de carne y leche) (DANE, 2015.). El objetivo del presente estudio fue determinar concentraciones de colinesterasa sérica, transaminasas y bilirrubinas en bovinos de una finca del municipio de Chocontá expuestos a organofosforados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico de corte transversal, cuya muestra fue establecida mediante el programa *OpenEpi*, con una prevalencia teórica del 50%, un límite de confianza del 95% y un porcentaje de pérdida del 10%, para un total de 80 bovinos. El estudio tuvo el aval del Comité de Bioética de la Universidad de Boyacá, Colombia.

El propietario de la finca fue sensibilizado a través de una charla en la cual se explicó el alcance de la investigación. Una vez aceptó participar, se diligenció el consentimiento informado y se le aplicó una encuesta ganadera en donde se indagaron características relevantes de cada animal, incluyendo el nombre, sexo, edad, raza, última desparasitación interna, último baño y productos usados en dicho baño.

Se incluyeron bovinos de la finca a intervenir mediante un muestreo aleatorio, con un tiempo mínimo de permanencia de seis meses en el lugar bajo la exposición a organofosforados. Se excluyeron aquellos que, luego de la exploración física por el mé-

co veterinario, presentaron alguna alteración relacionada con el sistema nervioso o a nivel hepático; salivación, descarga nasal, diarrea, incoordinación o sospecha de fasciolosis bovina, enfermedad causada por el parásito *Fasciola hepatica*, que, al infectar al bovino, genera un aumento considerable en las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas (Nasreldin y Zaki, 2020). Es importante destacar que una cantidad considerable de estos animales presentaba fotosensibilización, una alteración generada por la presencia de depósitos de pigmentos fluorescentes o fotodinámicos en la piel, principalmente producidos en el lomo, causando muerte celular local y edema tisular (Acevedo y Giraldo, 2020).

Se recolectaron muestras de sangre de la vena auricular caudal, en tubos secos sin anticoagulante. Posteriormente, se realizó el triple embalaje de las muestras de acuerdo con la normatividad para transporte de sustancias infecciosas (WHO, 2019) hacia un laboratorio clínico veterinario. Las muestras fueron centrifugadas a 400 g x 5 min para la obtención del suero. La enzima colinesterasa fue cuantificada por el método de la hidrólisis de la butiriltiocolina en tiocolina y ácido butírico, la aspartato aminotransferasa (AST) por la formación de oxalacetato y glutamato, la alanina transaminasa (ALT) por la formación de piruvato y glutamato, y la bilirrubina total y directa mediante la reacción con el ácido sulfanílico diazoado. Cada uno de estos biomarcadores fue analizado en el equipo de química automatizado A15 de Biosystems®, con reactivos y controles de calidad de la misma casa comercial.

Con base a las concentraciones de colinesterasa se determinó el número de bovinos con valores dentro y fuera del intervalo biológico de referencia (IBR) de 119-239 UI/L reportado por la Universidad Cornell de Medicina Veterinaria (CVM, 2019). De otra parte, los IBR usados para las transaminasas AST y ALT fueron de 45.3-110.2 U/L y 6.9-

35.3 U/L (Medellín *et al.*, 2015), respectivamente. Asimismo, el IBR para la bilirrubina total fue de 0.0-0.8 mg/dL y para la bilirrubina directa de 0.0-0.2 mg/dL.

Las variables cualitativas se analizaron en frecuencias y porcentajes, mientras que las cuantitativas se analizaron en medianas y rangos intercuartílicos según su naturaleza. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad de las variables numéricas. Los resultados indicaron que ninguna de las variables seguía una distribución normal, por lo que se procedió a utilizar el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar las relaciones entre los biomarcadores. Para el análisis estadístico se utilizaron los softwares estadísticos R y SPSS 28.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los 80 bovinos intervenidos fueron hembras, con una edad que siguió una distribución normal, cuya media fue de 7 años y desviación estándar de 3, límite inferior de 2 años y límite superior de 10 años (Cuadro 1).

Todos los animales tuvieron su último baño (Alliance) con 4 meses de anterioridad a la toma de las muestras el producto Alliance. Además, estos fueron desparasitados contra

parásitos internos con una mediana de 7.5 meses de anticipación y un rango intercuartílico de 6 meses.

La población de estudio estuvo conformada mayormente por animales Holstein (77.5%) y Rojo Sueco (18.8%). En este sentido, Ramírez *et al.* (2004b), en contraste, determinaron los IBR de colinesterasa plasmática con cruces Pardo-Holstein y Pardo-Cebú en dos fincas de Maracaibo, Venezuela, con animales de 4 a 6 años, encontrando una disminución de la actividad de la colinesterasa en algunos bovinos expuestos a Garafos (MSD Salud Animal), plaguicida organofosforado.

Las concentraciones de los biomarcadores evaluados siguieron una distribución no normal (Cuadro 2). Los valores de colinesterasa se mostraron por encima de la variabilidad biológica en el 93.9% de la población; resultados que difieren con otras investigaciones realizadas en Indonesia, donde se encontraron niveles bajos de esta enzima por el mecanismo de acción de los organofosforados (Harokan *et al.*, 2021a,b). Sin embargo, de acuerdo con Pardío *et al.* (2021), la concentración de colinesterasa puede volver a sus niveles normales después de 2 meses de la primera exposición a organofosforados, lo cual podría justificar los hallazgos de este estudio.

En el caso de las transaminasas, los niveles de ALT y AST se mostraron elevados en un 76.3 y 71.3%, respectivamente de la población, lo que demuestra un daño en la integridad de las células hepáticas en gran parte de los animales (Orlando, 2024), probablemente por la exposición a los organofosforados, situación que podría estar relacionada con la fotosensibilización observada en algunos de ellos, pues, una lesión en el hígado ocasiona una acumulación de filioeritrina, producto de desecho de la degradación de la clorofila de las plantas, y al no poderse excretar por el deficiente metabolismo del hígado, alcanza la circulación cutánea y absorbe la luz proveniente del sol (Parodi *et al.*, 2020).

Cuadro 1. Características de la población de estudio

Variable		n	%
Raza	Holstein	62	77.5
	Rojo Sueco	15	18.8
	Jersey	1	1.2
	Normando	1	1.2
	Jerhol	1	1.2
Productos usados en la desparasitación interna	Panacur	68	85.0
	Ivomec	11	13.8
	Otro (no especificado)	1	1.2
Tiempo (meses) de anterioridad de ultimo baño		4	

Cuadro 2. Concentraciones de los biomarcadores evaluados en 80 bovinos adultos de una finca del municipio de Chocontá, Cundinamarca, Colombia

	Colinesterasa (U/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	Bilirrubina total (mg/dL)	Bilirrubina directa (mg/dL)
Valor de referencia	119-239	45.3-110.2	6.9-35.3	0.0-0.8	0.0-0.2
Valor mínimo	38.50	84.50	13.50	0.14	0.06
Valor máximo	1042.60	442.10	116.40	7.56	2.57
Mediana	669.70	125.30	44.80	1.15	0.270
Rango intercuartílico	221.70	42.40	16.00	0.78	0.27

Lo anterior se relaciona directamente con el aumento de la bilirrubina, pues, teniendo en cuenta que la síntesis de la bilirrubina directa ocurre en el hígado para su eliminación, estas pueden ser marcadores que complementen el diagnóstico en la función hepática (Ferré *et al.*, 2020). Sin embargo, es necesario un diagnóstico diferencial y la correspondiente correlación para determinar la razón del aumento de dichas sustancias, principalmente entre trastornos hematológicos y hepáticos, donde se distingue que, en los hematológicos como la anemia hemolítica, el aumento se da en la bilirrubina indirecta por la hemólisis de los glóbulos rojos y, en los hepáticos la bilirrubina directa es la que principalmente se altera por el daño hepatocelular que impide su excreción (Guerra-Ruiz *et al.*, 2021). En este caso, estuvo aumentado, en gran medida, tanto la bilirrubina total como la bilirrubina directa en 91.3 y 66.3%, respectivamente, concordando con la literatura, donde el daño hepático se puede ver reflejado con las concentraciones obtenidas, al estar casi todas, por encima del IBR (Medellín *et al.*, 2015).

Las correlaciones de los biomarcadores se presentan en el Cuadro 3. Se puede inferir que la ALT mostró una correlación positiva moderada con la AST, bilirrubina directa y bilirrubina total, indicando que a medida que aumentan los niveles de ALT tienden a au-

mentar estos biomarcadores. Además, se presentó una correlación débilmente negativa con la colinesterasa y la última desparasitación. La AST, al igual que la ALT, mostró una correlación positiva moderada con la bilirrubina directa y bilirrubina total. Esto puede explicarse ya que, si bien los biomarcadores son medidos para determinar el estado del hígado, pueden presentarse interferencias entre sí en algunas condiciones (Guevara-Tirado, 2022). También presentó una correlación negativa moderada con la colinesterasa. Estos resultados sugieren que a medida que los niveles de transaminasas aumentan, los niveles de colinesterasa tienden a disminuir.

La bilirrubina directa mostró una correlación positiva moderada con la bilirrubina total y una correlación débil negativa con la colinesterasa. La bilirrubina total presentó correlación débil negativa con la colinesterasa. Por otra parte, la colinesterasa y la última desparasitación presentaron una correlación negativa débil con la ALT, AST, bilirrubina directa y bilirrubina total. Esto indica una asociación débil, pero negativa, entre la colinesterasa y estos marcadores hepáticos y de bilirrubina. Finalmente, el coeficiente de correlación entre la edad (años) y la última desparasitación (meses) fue positiva, sugiriendo una estrecha relación entre estas dos variables.

Cuadro 3. Correlaciones entre los biomarcadores, la edad y la última desparasitación de los bovinos

	ALT (U/L)	AST (U/L)	Bilirrubina directa (mg/dL)	Bilirrubina total (mg/dL)	Colinesterasa (U/L)	Edad (años)	Última desparasitación (meses)
ALT (U/L)	-	0.53 ¹	0.41 ²	0.26	-0.08	0.12	-0.12
AST (U/L)			0.47 ³	0.48	-0.13	0.16	-0.21
Bilirrubina directa (mg/dL)			-	0.89 ¹	-0.12	0.02	-0.05
Bilirrubina total (mg/dL)				-	-0.04	0.05	-0.08
Colinesterasa (U/L)					-	0.16	-0.37 ⁴
Edad (años)						-	-0.47 ¹

¹ p<0.001; ²: p<0.013; ³: p<0.005; ⁴ p<0.002

No se han publicado estudios nacionales similares a este, donde la medición de la colinesterasa se basó en la hidrólisis de la butiriltiocolina. En contraste, en las publicaciones sobre plaguicidas en ganado en Colombia se ha reportado el uso del método Ellman para determinar la actividad de la enzima colinesterasa (Pérez *et al.*, 2012), así como en la determinación de organoclorados (Castilla *et al.*, 2012; Rodríguez *et al.*, 2023) u organofosforados en leche bovina, y determinación de la colinesterasa por el método de potenciómetro de Michel para eritrocitos (Ramírez *et al.*, 2004a).

Los hallazgos del estudio permiten identificar que es necesario profundizar respecto a las alteraciones hepáticas de bovinos que se presentan a consecuencia del baño que estos reciben como control de los ectoparásitos. Se recomienda ampliar este estudio a otras fincas ubicadas del mismo territorio geográfico en la búsqueda de posibles intoxicaciones por organofosforados en el municipio de Chocontá y otros de gran producción lechera en el país.

CONCLUSIONES

- El 93.9% de los bovinos presentaron concentraciones elevadas de colinesterasa, posiblemente debido a una intoxicación crónica por insecticidas organofosforados, producto del baño que reciben como control de ectoparásitos.
- Las variables que mostraron una correlación positiva fuerte fueron las transaminasas entre sí y de la edad del bovino con la última desparasitación; mientras que, la colinesterasa presentó una correlación negativa débil con la ALT, AST, bilirrubina directa y bilirrubina total.

LITERATURA CITADA

1. **Acevedo JG, Giraldo H MV. 2020.** Revisión bibliográfica: Intoxicación en bovinos por ingesta de toxinas presentes en plantas en Colombia. Arauca, Colombia: Universidad Cooperativa de Colombia.
2. **Adeyinka A, Muco E, Regina AC, Pierre L. 2023.** Organophosphates. In: StatPearls. Treasure Island, FL: Stat-

- Pearls Publishing. [Internet]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29763035>
3. **Castillo Y, Mercado I, González G. 2012.** Determinación y cuantificación de los niveles de compuestos organoclorados en leche pasteurizada. *Prod Limpia* 7: 19-31. doi: 10.18041/1794-4953/avances.2.224
4. **CVM. 2019.** Chemistry (Cobas). 2019. Ithaca: Cornell University College of Veterinary Medicine. [Internet]. Disponible en: <https://www.vet.cornell.edu/animal-health-diagnostic-center/laboratories/clinical-pathology/reference-intervals/chemistry>
5. **[DANE] Departamento Administrativo Nacional de Estadística. 2015.** La ganadería bovina de doble propósito, una actividad productiva sostenible bajo las buenas prácticas ganaderas (BPGs). Colombia. [Internet]. Disponible en: https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/agropecuario/sipsa/Bol_Insumos31_abr_2015.pdf
6. **De Jesus TKS, Silveira Filho MEDM, García DRS, Soares LLDS, Da Silva Junior VA, Rizzo H. 2023.** P-030 organophosphate poisoning in sheep. *Anim Sci Proc* 14: 229-230. doi: 10.1016/j.anscip.2023.01.308
7. **Fernández A. DG, Mancipe G. LC, Fernández A. DC. 2010.** Intoxicación por organofosforados. *Rev Med* 18: 84-92. doi: 10.18359/rmed.1295
8. **Ferré DM, Jotallan PJ, Lentini V, Ludueña HR, Romano RR, Gorla NBM. 2020.** Biomonitoring of the hematological, biochemical and genotoxic effects of the mixture cypermethrin plus chlorpyrifos applications in bovines. *Sci Total Environ* 726: 138058. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138058
9. **Fuentes Delgado VH, Quezada Aguilera CL, Martínez Saldaña MC, Jaramillo Juárez F, Rodríguez Vázquez ML, Jaramillo González F, et al. 2011.** Hepatotoxicidad subaguda y crónica producida por el plaguicida paratión-metílico en la rata. *Rev Mex Cienc Farm* 42: 50-56.
10. **Guerra-Ruiz AR, Crespo J, López Martínez RM, Iruzubieta P, Casals Mercadal G, Lalana Garcés M, et al. 2021.** Bilirrubina: medición y utilidad clínica en la enfermedad hepática. *Adv Lab Med* 2: 362-372. doi: 10.1515/almed-2021-0016
11. **Guevara-Tirado A. 2022.** Estudio correlacional entre transaminasas y bilirrubina en pacientes que acuden a consulta médica preventiva en un centro médico de un área urbana, Lima, Perú. 2021. *Rev Peru Investig Salud* 6: 239-240 doi: 10.35839/repis.6.4.1424
12. **Harokan A, Kamaluddin T, Saputra D, Damiri N. 2021.** Cholinesterase concentration in three types blood of cattle raised on exposed land by organophosphates. *Sri J Env* 6: 67-72. doi: 10.22135/sje.2021.6.1.67-72
13. **Harokan A, Kamaluddin T, Saputra D, Damiri N. 2021.** Concentration and activity of cholinesterase in cows plasma as affected by organophosphate pesticides. *Poll Res* 40: 47-52.
14. **Medellín MOP, Corredor DJG, Becerra RJA. 2015.** Patología clínica veterinaria. Tunja: Ed UPTC. 186 p.
15. **Nasreldin N, Zaki RS. 2020.** Biochemical and immunological investigation of fascioliasis in cattle in Egypt. *Vet World* 13: 923-930. doi: 10.14202/vetworld.-2020.923-930
16. **Orlando PSJ. 2024.** Indicadores hematológicos en bovinos cebú (toretos y vaconas) alimentados parcialmente con ensilaje de pasto Saboya (*Panicum maximum*) en diferente tiempo de cortes. Tesis de Ingeniero Agropecuario. Jipijapa: Universidad Estatal del Sur de Manabi. 87 p.
17. **Pardío VT, Ibarra N, Rodríguez MA, Waliszewski KN. 2001.** Use of cholinesterase activity in monitoring organophosphate pesticide exposure of cattle produced in tropical areas. *J Agr Food Chem* 49: 6057-6062. doi: 10.1021/jf010431g

18. **Parodi P, Matto C, Rodríguez V, Schanzembach M, Giannechini E, Rivero R. 2020.** Fotosensibilización hepática en bovinos provocada por fasciolosis crónica. *Veterinaria* 56: e501. doi: 10.29155/vet.56.214.3
19. **Pérez M J, Olivera A M, Ruiz O M, Villar A D, Giraldo E C. 2012.** Uso de la actividad colinesterasa para el diagnóstico de intoxicaciones por insecticidas organofosforados y carbamatos. *Rev MVZ Córdoba* 17: 3053-3058 doi: 10.21897/rmvz.241
20. **Ramírez N, Ruiz J, Zapata M, Betancur M, López C. 2004a.** Evaluación de la concentración de fention en leche y actividad de colinesterasas eritrocíticas en bovinos en lactancia. *IATREIA* 17: 169-170 doi: 10.17533/udea.iatreia.4032
21. **Ramírez I, Sánchez C, Luna JR, Peña JA, Labrador CZ, Ovalles. JF. 2004b.** Determinación de los niveles de referencia de la colinesterasa plasmática en el ganado vacuno de la Zona Sur del Lago de Maracaibo, Venezuela. *Rev Fac Farm* 46: 51-56.
22. **Rodríguez JA, Guevara Garay LA, Díaz Henao WA, Lee Carmona CE, Rubio Londoño S. 2023.** Determinación de organofosforados y organoclorados en forrajes y leche producida en ganaderías de Pereira-Risaralda (Colombia). *Rev Inv Vet Perú* 34: e24743. doi: 10.15381/rivep.v34i5.24743
23. **Rodríguez Vivas RI, Cruz Vázquez C, Almazan C, Zárate Ramos JJ. 2023.** Importancia de *Haematobia irritans* en la ganadería bovina de México: situación actual y perspectivas. Revisión. *Rev Mex Cienc Pecu* 14: 384-411 doi: 10.22319/rmcp.v14i2.5881
24. **Rogers K, Augustyn A. 2024.** Acetylcholine. En: *Encyclopedia Britannica*. Chicago, USA: The Editors of Encyclopedia Britannica.
25. **Trang A, Khandhar PB. 2023.** Physiology, acetylcholinesterase. En: *StatPearls*. Treasure Island, FL, USA: StatPearls Publishing.
26. **Vázquez AP, Raposo MB. 2021.** *Intoxicación por organofosforados. Protoc Diagn Ter Pediatr* 1: 793-801.
27. **[WHO] World Health Organization. 2019.** Guía sobre la reglamentación relativa al transporte de sustancias infecciosas 2019–2020. Ginebra, Suiza: WHO/WHE/CPI/2019.20. [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/i/item/WHO-WHE-CPI-2019-20>