

Estudio preliminar del retardo mental en la población de Rovira (Tolima, Colombia)

Preliminary Study of Mental Retardation in Rovira (Tolima, Colombia)

Luis Gustavo Celis,¹ Adriana Moreno,² Lina Marcela Trujillo,³ Lygna Margareth Cubides-Gutiérrez,⁴

Humberto Ossa,⁵ Natalia Blackburn,⁶ Paula Villarreal,⁷ Martha Bermúdez,⁸

Ignacio Briceño Balcázar⁹

Resumen

El retardo mental se caracteriza por limitaciones en el desempeño como resultado de significativas deficiencias de la inteligencia y la conducta adaptativa. En Colombia, la mayor parte de los pacientes con esta alteración no reciben evaluación genética. El objetivo de este trabajo es evaluar y caracterizar el retardo mental en un grupo de personas con esta condición en la población de Rovira (Tolima, Colombia) e identificar los posibles factores asociados. La metodología consistió en realizar un diagnóstico clínico preliminar de 25 pacientes con retardo mental y realizar la correspondiente toma de muestras de sangre y orina para efectuar los exámenes correspondientes. Se realizaron estudios bioquímicos (cloruro férrico, nitrosonaftol, nitroprusiato de sodio, Benedict, cromatografía para la detección de aminoácidos y carbohidratos) y citogenéticos (bandeo G). Para la detección de plaguicidas, se realizó un muestreo aleatorio en diferentes puntos de todo el recorrido del sistema de distribución de agua y ciertos lugares del centro del municipio de Rovira. Con este fin, se recolectaron 20 muestras de agua y 20 muestras de tomate, elegidas al azar, de los diferentes sitios de distribución y cultivos de la hortaliza. Se identificó una familia de tres hijos afectados (dos muje-

res y un hombre) con retardo mental, lo cual sugiere un componente genético en este caso. Las pruebas metabólicas fueron negativas y los cariotipos normales. Se plantea la necesidad de realizar pruebas moleculares que incluyan el síndrome de X-frágil para complementar el estudio y realizar consejería genética. En cuanto a los resultados y el análisis pertinente de las muestras para organofosforados, el 100% de

Recibido: 13 de noviembre de 2007

Aceptado: 24 de julio de 2008

¹ MSc. Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. Correspondencia: Universidad de La Sabana, Campus Universitario del Puente del Común, Km 21 Autopista Norte de Bogotá, Chía, Cundinamarca, Colombia. Fax: 861 5555 / 861 6666. Ext. 2626. Correo electrónico: luis.celis@unisabana.edu.co

² MSc. Programa de Bacteriología, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.

³ Bact. Programa de Bacteriología, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.

⁴ Bact. Programa de Bacteriología, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.

⁵ MSc. Laboratorio de Genética y Biología Molecular, Centro Médico Country.

⁶ MD. Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana.

⁷ MD. Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana.

⁸ PhD. Instituto de Genética, Universidad Javeriana.

⁹ PhD. Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana.

éstas resultaron positivas. Se reportó un 60% de positividad en las muestras de agua y del 100% en las muestras de tomate, para el caso de los carbamatos; sin embargo, para el caso de los organoclorados, el 100% de las muestras estudiadas resultaron negativas.

Palabras clave: retardo mental, citogenética, Rovira, discapacidad, pruebas bioquímicas, plaguicidas.

Summary

Mental retardation is characterized by limitations in performance, significant deficiency in intelligence and adaptative behavior, causing clinical and social disability. Most patients with mental retardation in Colombia do not receive clinical genetics evaluation. The aims of the present study are to evaluate and characterize a group of patients with mental retardation from the population of Rovira. The present study included twenty five patients with mental retardation from Rovira (Tolima) which

were studied by clinical examination, metabolic screening (ferric chloride, nitrosonaphtol, silver nitroprusiate, dinitrophenylhydrazine and benedict) and cytogenetics (G-Banding kariotype). Pesticide detection was performed by random sampling of water and tomatoes in twenty different places of water distribution, the center of the town and crop fields. A family with three affected sibs (two females, one male) with mental retardation was identified, suggesting a genetic component. Metabolic screening was negative and karyotypes were normal. The analyses performed for organophosphates were positive in 100% of the samples. Carbamates were positive in 60% of the water source and 100% of tomato samples. All the samples tested were negative for organochlorides. Further studies as molecular fragile-X test, will be performed.

Key words: mental retardation, cytogenetics, disability, metabolic screening, Rovira, pesticides.

INTRODUCCIÓN

El retardo mental (RM) es una entidad relevante como causa de discapacidad, que acarrea dificultades clínicas y sociales y que genera grandes costos económicos al sistema de salud. Se caracteriza por limitaciones del rendimiento como resultado de deficiencias significativas de la inteligencia y de la conducta adaptativa.

La comprensión teórica y empírica del retardo mental se ha expandido hacia el reconocimiento creciente de que tanto la naturaleza como la crianza interactúan en el desarrollo del niño. Por tal motivo, la visión tradicional, centrada sólo en el aspecto neuropatológico, se ha ampliado a una evaluación de la interacción de los factores biológicos del niño, las caracte-

rísticas adaptativas de su familia y el contexto social en el que vive.

El retardo mental se define como la función intelectual general por debajo del promedio con déficit asociado en el comportamiento de adaptación, que tiene lugar antes de los 18 años. Se determina a través de la valoración del coeficiente intelectual (CI) y de las destrezas de adaptación, bajo consideraciones fisiológicas, etiológicas, emocionales, consideraciones físicas, de salud y ambientales [1]. Desde el punto de vista médico, el RM se entiende como una manifestación variable y heterogénea de disfunción del sistema nervioso central. De acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM IV) [2], los criterios diagnósticos son:

- Inicio antes de los 18 años.
- CI de 70 o menos.
- Déficit o afectación concurrente de dos o más de las siguientes áreas: comunicación, cuidado de sí mismo, vida doméstica, habilidades sociales e interpersonales, utilización de recursos comunitarios, autocontrol, habilidades académicas funcionales, salud, seguridad, trabajo y ocio [3].

El RM se clasifica de acuerdo con el coeficiente intelectual que presenta el afectado: en límite (CI=70-85), ligero (CI=50-69), mode-

rado (CI=35-49), severo (CI=20-34) y profundo (CI= ≤ 20) [4].

Las observaciones clínicas iniciales permiten inferir que en el municipio de Rovira, Tolima (figura 1), una población pequeña, alrededor de 24.162 habitantes [5], presenta numerosos casos de personas en situación de discapacidad, al parecer por RM, con una frecuencia aproximada de 1/300. Se cuenta aproximadamente con 80 casos, censados por la Fundación Social por Rovira (Fundar), pero con una evidente insuficiencia de estudios previos que confirmen dicho diagnóstico y clarifiquen los factores asociados al mismo.

Figura 1. Ubicación geográfica del municipio de Rovira, en el departamento del Tolima, Colombia (Cortesía: Fundar)



El municipio presenta una economía principalmente agrícola, basada en el cultivo de sorgo, arroz, algodón y café (tecnificado) y, en menor proporción, cultivos de subsistencia como el tomate, que tiene un amplio consumo en la población. Se desarrolla, aunque con menor representatividad, actividad minera: explotación de carbón, hierro, mercurio, cobre, oro, plomo, zinc y otros [5], lo cual hace pensar en la presencia de distintos compuestos que pueden tener efectos genotóxicos.

Debido a esta circunstancia, se pretende realizar el abordaje y la profundización de dicha casuística, mediante la investigación, confirmando el diagnóstico previamente y determinando los posibles factores asociados al retardo mental en esta población.

METODOLOGÍA

El presente estudio es de tipo descriptivo, de corte transversal; se realizó en las siguientes etapas:

En primera instancia se identificaron los hogares de niños especiales del municipio de Rovira, Tolima, encontrándose una población total de 50 pacientes. A estos sujetos se les aplicó una encuesta para identificar variables de tipo demográficos como edad y sexo, además antecedentes ocupacionales (tipo de oficio, tiempo de trabajo en el sector agrícola y algunos antecedentes clínicos derivados del examen físico). Lo anterior con el fin de determinar cuáles de estas personas pertenecían a la población objeto del estudio: presentar retardo mental, en especial, de origen genético. Ingresaron al estudio 25 pacientes a quienes se les explicó previamente; además se realizó consentimiento informado por escrito, en el cual el acudiente declara que conoce los riesgos y beneficios potenciales de la investigación. Por

consiguiente, el muestreo fue por conveniencia. A los 25 sujetos seleccionados se le realizaron los siguientes análisis:

- **Estudios metabólicos.** Los resultados de éstos permitirán la detección de errores innatos del metabolismo implicados en la etiología del retardo mental. Se realizaron pruebas de tubo y cromatografías, para lo cual se tomaron 10 ml de orina; se identificó: cloruro férrico, dinitrofenilhidracina, nitroprusiato, nitrosonaftol, Benedict, SAICAR y aminoácidos en orina. Dichos análisis se realizaron en los laboratorios del Instituto de Genética de la Pontificia Universidad Javeriana.
- **Estudios citogenéticos.** Éstos se realizaron para la detección de alteraciones genéticas a partir de sangre total, 5 ml heparinizada mediante la elaboración de cariotipos por cultivo de linfocitos y bandedo cromosómico G. En los casos pertinentes, se practicó cariotipo, análisis que se llevó a cabo en el Laboratorio de Citogenética y Biología Molecular del Centro Médico Country.

Como segunda medida se realizaron análisis para la detección de plaguicidas en agua y cultivos agrícolas de subsistencia como el tomate. Este estudio anexo se realizó con el fin de identificar un posible factor de riesgo. En este caso, el municipio deberá realizar una intervención, pues no se puede asociar el retardo mental y la presencia de plaguicidas, hasta no realizar un estudio con mayor potencia estadística.

El muestreo para la detección de plaguicidas se realizó tomando los puntos clave de distribución de agua que fueron: el propio municipio, el canal de distribución y los pozos de distribución del agua. De éstos, se recolectaron y analizaron 20 muestras en total del líquido, distribuidas así: 8 muestras de los diferentes

sitios del municipio, elegidos aleatoriamente. Para el muestreo del canal, se dividió en tres secciones: inicio, intermedio y final; se tomaron 2 muestras de cada punto. Para el muestreo de los 2 pozos de distribución que existen, se tomaron 3 muestras de cada uno, por ubicación de coordenadas y posterior selección aleatoria de la muestra.

En el caso del tomate, se efectuó un muestreo aleatorio a partir de 8 sitios que distribuían este producto cultivado en Rovira, mediante agricultura de subsistencia, de los cuales se obtuvieron también 20 muestras. Las muestras de agua y tomate fueron identificadas y almacenadas en neveras a una temperatura entre 2 y 8°C, teniendo en cuenta el tipo de riesgo (clase I). Las muestras fueron procesadas y analizadas en los laboratorios de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca mediante cromatografía en capa delgada. Aunque no es considerada prueba, *gold-standard* presenta un buen porcentaje de positividad, por lo que sería conveniente corroborar estos datos con técnicas aún más sensibles que permitan cuantificar la concentración de los plaguicidas detectados (carbamatos y organofosforados) en las muestras de agua y de cultivos de tomate tomadas en el municipio [6].

Los resultados se expresan en términos de presencia o ausencia de residuos de los mismos, reportándose positividad para organofosforados y carbamatos, tanto en las muestras de agua como en las de tomate.

PLAN DE ANÁLISIS

Todos los datos de los pacientes se ingresaron, procesaron y analizaron en el paquete estadístico SPSS 9.0 para Windows. Para describir características como edad y sexo, antecedentes ocupacionales, tipo de oficio, tiempo de trabajo

y algunos antecedentes clínicos. Se calcularon medidas de dispersión como percentiles de cada variable categórica o numérica, según el caso. Para las variables numéricas se realizó un análisis de tendencia central. Los resultados se expresaron en frecuencias relativas y absolutas. En el análisis estadístico de las variables cualitativas para identificar plaguicidas en agua y cultivo de tomate, se utilizó estadística descriptiva para las variables categóricas binomiales obtenidas. Es importante dejar en claro que en ningún momento se pretende hacer asociación entre la presencia de plaguicidas en el municipio y el retardo mental de estos pacientes.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos permitieron identificar en la población de personas con discapacidad una familia de 6 integrantes, en la cual, 3 presentan retardo mental y braquidactilia MIM: 600430 (figuras 2 y 3), lo cual hace suponer que el componente genético es importante. Los estudios citogenéticos de estas personas arrojaron cariotipos normales. Los estudios metabólicos realizados resultaron negativos.

A nivel descriptivo, se evidencia que en la población estudiada hay individuos que presentan otras malformaciones tales como microtia y algunas facies caracterizadas por labios y orejas amplias, lo cual sugiere que debe realizarse un diagnóstico clínico y molecular (que incluyan el síndrome de X-frágil), seguido de asesoría genética a las familias identificadas; dado lo pequeño de la población, es probable que la endogamia en la misma sea alta.

El departamento del Tolima ha realizado distintos estudios sobre la salud mental de sus pobladores. Entre ellos se destaca el realizado por la Secretaría de Salud Departamental, en conjunto con el Hospital Federico Lleras de

Figura 2. Genealogía de la familia estudiada

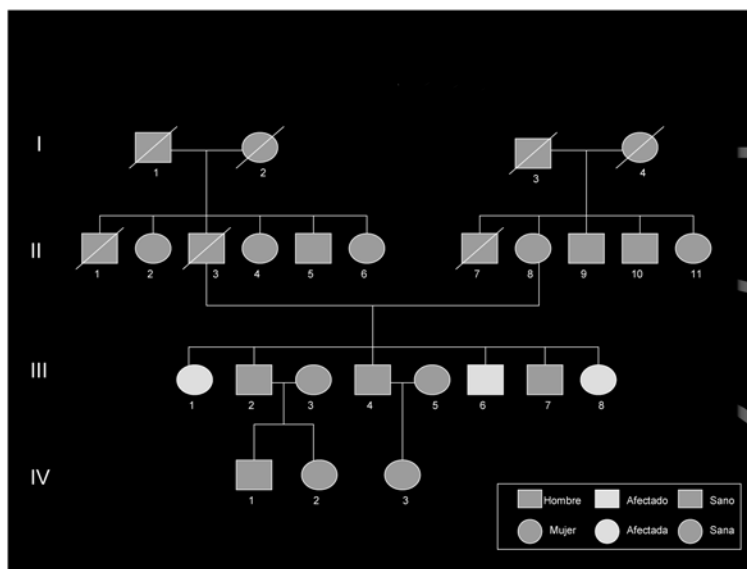


Figura 3. Braquidactilia presentada en los hermanos afectados con retardo mental



Ibagué [7], en el cual se propuso describir la situación mental de la población urbana del departamento. En esta investigación se pretendió, a partir de la identificación, mediante tamizaje poblacional, de algunos aspectos de la calidad de vida –violencia intrafamiliar, consumo de sustancias psicoactivas y algunos eventos psicopatológicos–, orientar las políticas de trabajo y priorizar los planes, programas y proyectos en salud mental a nivel departamental. Este trabajo abarcó 42 de los 47 municipios del departamento, pero los resultados se presentan por regiones, de manera que no se aprecia ninguna referencia al municipio de Rovira, al igual que cifras de prevalencia de retardo mental o factores asociados al mismo.

Otro estudio realizado por la Secretaría de Salud del Departamento del Tolima, esta vez en conjunto con el Instituto Cisalva de la Universidad del Valle [8], tenía por objetivo realizar un diagnóstico del estado de salud mental de la población residente en Ibagué, en especial en lo referente al consumo de sustancias psicoactivas; pero, nuevamente, no existe referencia al retardo mental o a sus factores asociados en el municipio objeto de esta investigación [8].

En el municipio de Rovira se han realizado informes de discapacidad, dirigidos a suministrar información a las autoridades departamentales sobre la presencia de malformaciones congénitas externas en la población de niños menores de 18 años. En el mismo no existe referencia directa a la población con retardo mental y a los factores asociados con ésta en el municipio de Rovira [9].

En otros estudios, Salvatierra et al [10], identificaron un grupo familiar oriundo de Rovira, integrado por 5 personas, hijos de padres sanos y no consanguíneos, de los cuales 3 (2 varones y una mujer) estaban afectados con proteinosis

lipóide, entidad caracterizada por la presencia de pápulas no inflamatorias, disfonía y calcificaciones cerebrales que, aunque no asociadas a retardo mental, demuestran la presencia de enfermedades genéticas en este municipio.

La totalidad de los estudios referidos anteriormente confirman la presencia de individuos con distintas malformaciones [9,10]. La presente investigación ha permitido identificar otros núcleos familiares con malformaciones congénitas, distintos a las ya mencionadas, lo cual sugiere que el componente genético en estas familias es relevante.

En cuanto a las pruebas realizadas para la detección de plaguicidas, se encontró que en el 100% de las muestras de agua y tomate se detectó la presencia de organofosforados (tablas 1 y 2). En las muestras analizadas para carbamatos, se detectó un 60% de positividad para las muestras de agua y de 100% para las de tomate (tablas 3 y 4). En el caso de los organoclorados, el 100% de las muestras estudiadas resultaron negativas (tablas 5 y 6). Éstos, por lo general, se encuentran en el aire y son absorbidos por las plantas, mientras que los que están en el suelo se movilizan mediante el transporte activo de las plantas, lo cual permite su acumulación en semillas [11]. Estos productos son insolubles en agua y solubles en compuestos de baja polaridad; además, son muy estables y su vida media es superior a los 10 años; bioacumulables y, muchas veces, sus productos de degradación son más tóxicos o persistentes que el compuesto original. En especial, alteran la respuesta inmune del organismo, por lo que sería recomendable realizar pruebas más sensibles y específicas para su detección [12-15].

Tabla 1. Resultados de las muestras de tomate vs. organofosforados

Muestras (cantidad)	Resultado
Expendio 1: 3 muestras	Presente
Expendio 2: 3 muestras	Presente
Expendio 3: 3 muestras	Presente
Expendio 4: 3 muestras	Presente
Expendio 5: 4 muestras	Presente
Expendio 6: 4 muestras	Presente
Total muestras (20)	100% positivas

Tabla 2. Resultados de las muestras de agua vs organofosforados

Muestras (cantidad)	Resultado
Canaletas	
Canaleta Occ (2)	Presente
Canaleta Ctr (2)	Presente
Canaleta Or (2)	Presente
Pozos de distribución	
R1 (2)	Presente
R2 (2)	Presente
R3 (2)	Presente
Centro del pueblo	
Viviendas (3)	Presente
Restaurantes (2)	Presente
Hospital (3)	Presente
Total muestras (20)	100% positivas

Tabla 3. Resultados de las muestras de tomate vs. carbamatos

Muestras (cantidad)	Resultado
Expendio 1: 3 muestras	Presente
Expendio 2: 3 muestras	Presente
Expendio 3: 3 muestras	Presente
Expendio 4: 3 muestras	Presente
Expendio 5: 4 muestras	Presente
Expendio 6: 4 muestras	Presente
Total muestras (20)	100% positivas

Tabla 4. Resultados de las muestras de agua vs. carbamatos

Canaletas				Pozo de distribución			Centro del municipio		
Mx	Occ.	Ctr.	Or.	R1	R2	R3	Vivienda	Restaurante	Hospital
Resultado	Pos.	Neg.	Neg.	Pos.	Pos.	Neg.	Pos.	Pos.	Neg.
Total muestras (20)	60% positivas								

Tabla 5. Resultados de las muestras de tomate vs. organoclorados

Muestras (cantidad)	Resultado
Expendio 1: 3 muestras	Ausente
Expendio 2: 3 muestras	Ausente
Expendio 3: 3 muestras	Ausente
Expendio 4: 3 muestras	Ausente
Expendio 5: 4 muestras	Ausente
Expendio 6: 4 muestras	Ausente
Total muestras (20)	100% negativas

Tabla 6. Resultados de las muestras de agua vs. organoclorados

Muestras (cantidad)	Resultado
Canaletas	
Canaleta Occ (2)	Ausente
Canaleta Ctr (2)	Ausente
Canaleta Or (2)	Ausente
Pozo de distribución	Ausente
R1 (2)	Ausente
R2 (2)	Ausente
R3 (2)	Ausente
Centro del pueblo	Ausente
Viviendas (3)	Ausente
Restaurantes (2)	Ausente
Hospital (3)	Ausente
Total muestras (20)	100% negativos

Los compuestos organofosforados son ésteres o amidas derivadas de los ácidos fosfórico, tiofosfórico, ditiofosfórico, fosfórico y fosfónico. Su mayor actividad es como insecticidas, aunque algunos presentan actividad nematocida, fungicida y herbicida. Estos compuestos son más selectivos que los derivados halogenados, por lo cual se reduce el peligro de eliminación de otros insectos que puedan ser beneficiosos, como los polinizadores; su principal acción es la de inhibir la actividad de la acetilcolinesterasa y, como consecuencia, la paralización del cerebro del insecto; adicionalmente, presentan una baja

persistencia y una fácil descomposición. En los vertebrados, presentan una toxicidad elevada, lo que hace necesario que su manipulación sea muy cuidadosa. Entre los compuestos organofosforados destacan: parathión, metilparathión y malatión, los cuales, en estudios anteriores, han presentado categoría toxicológica alta y son moderadamente tóxicos para el hombre [16-17], reportándose efectos mutagénicos por *crossing-over* de cromátides hermanas en fibroblastos de pulmones embrionarios humanos. Generalmente ocurre en una sola cadena de DNA; si se da en las dos cadenas, es irreversible [18].

Otros efectos mutagénicos se pueden producir por alquilaciones del DNA. Se han observado efectos mutagénicos por dimetoato en células somáticas y germinales en *Drosophila melanogaster*. Igualmente, se han observado efectos teratogénicos en ratas albinas con fosfamidón y en trabajadores agrícolas expuestos a diazinón, dichlorvos y malatión, se ha presentado linfoma no Hodgkin, aunque este tema esta aún en discusión [18].

Los carbamatos son derivados de los ácidos carbámico, tiocarbámico y ditiocarbámico, en los que se sustituye un grupo alcohólico por uno amino; los derivados del ácido ditiocarbámico se utilizan preferentemente como herbicidas, si bien algunos tienen propiedades fungicidas, como sucede con el aldicarb. El vapán se utiliza por fumigación contra los insectos; los fumigantes penetran en el insecto a través de los estigmas a la traquea e impiden la respiración. Estos plaguicidas presentan algunas ventajas frente a los organofosforados (su eficacia contra insectos resistentes a estos últimos y su mayor seguridad de manejo), pero también presentan desventajas ya que son de difícil producción, más caros y de ma-

yor toxicidad frente a los insectos polinizadores. Su principal modo de acción es el mismo que el de los insecticidas organofosforados [16,17,19].

Por tanto, es importante intensificar esfuerzos en acciones dirigidas a la comunidad en vigilancia toxica y prevención en este municipio [19], en especial, fortaleciendo acciones en prevención primaria, orientadas hacia la consulta y el ámbito educativo. Igualmente, es importante que se realicen cursos de asesoramiento a usuarios para que se haga un uso racional y seguro de estos plaguicidas; además, de la capacitación y actualización permanente de los profesionales de la salud, agrónomos y veterinarios. Lo anterior, dado que en este estudio se encontró una alta presencia de pesticidas, presumiblemente causada por la inadecuada fumigación, mediante el uso de plaguicidas en la región y la carencia de tratamiento en las aguas distribuidas a la población de Rovira. Adicionalmente, se deben controlar estos compuestos ya que presentan toxicidad, en especial, si tienen efectos mutagénicos, en virtud de que éstos pueden estar asociados a distintas patologías asociadas con retardo mental [20].

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer al doctor Dagoberto Barrios, presidente de la Fundación Social por Rovira (Fundar) y a la señora Irene Barbosa de Carrillo, presidente del Comité Local de Fundar por toda la colaboración prestada para el desarrollo de este trabajo.

FINANCIAMIENTO

El financiamiento de este trabajo ha sido realizado con fondos propios de las instituciones participantes y todo lo escrito en el mismo es responsabilidad de los autores. Por otra parte, declaramos no tener ningún conflicto de interés con alguno de los proveedores de los compuestos mencionados en el estudio.

REFERENCIAS

1. Hawkins-Shepard, Ch. Mental Retardation. Disponible en: <http://ericec.org/digests/e528s.html>. Acceso: May. 3, 2005.
2. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DMS IV). Disponible en: <http://personal.telefonica.terra.es/web/psico/dsmiv/dsmiv1.html#10>. Acceso: Oct. 19, 2007.
3. Rudolph CD, Rudolph AM. Pediatría de Rudolph. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; Vol. 1, pp. 843-847, 2004.
4. Stefanini L. 2006. El retardo mental. Ministerio de Educación y Ciencia. Centro Nacional de Información y Educación Comunicativa. Educación Especial. Tipología Déficit Psíquico. Disponible en http://www.capitannemo.com.ar/retardo_mental_1.htm. Acceso: Oct. 29, 2007.
5. Memoria Local y Topográfica del Municipio de Rovira. Disponible en: <http://rovira-tolima.gov.co>. Acceso: Oct. 19, 2007.
6. Milla Cotos M, Palomino Horna W. Niveles de colinesterasa sérica en agricultores de la localidad de Carapongo (Perú) y determinación de residuos de plaguicidas inhibidores de la acetilcolinesterasa en frutas y hortalizas cultivadas. Tesis para optar al título profesional de Químico Farmacéutico. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima 2002. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BibVirtualData/Tesis/Salud/Milla_C_O/t_completo.pdf. Acceso: Nov. 5, 2007.
7. Diagnóstico de salud mental de 46 municipios del departamento del Tolima 2003. Ibagué: Secretaría de Salud del Departamento del Tolima y Hospital Federico Lleras; 2004.
8. Informe de avance del diagnóstico de salud mental en el municipio de Ibagué. Ibagué: Secretaría de Salud del Departamento del Tolima e Instituto Cisalva de la Universidad del Valle; 2003.
9. Informe de población de niños menores de 18 años que presentan malformaciones congénitas externas. Rovira, Colombia: Secretaría de Salud del Departamento del Tolima; 2003.
10. Salvatierra I, Olmos LM, Merlano C, González M, Barrera L, Osorio G, et al. Proteinosis lipóide en una familia colombiana. Salud Uninorte 2004; 18: 87.
11. Stefan M., Waliszewski RI. Diferencias en concentración de plaguicidas organoclorados persistentes en suelo, paja y granos de trigo. Rev Int Contam Ambient 2003; 19:5-11.
12. Zumbado M, Álvarez EE, Luzardo OP, Sierra L, Cabrera F, Domínguez-Boada, L. Exposición inadvertida a plaguicidas organoclorados (DDT y DDE) en la población de las Islas Canarias. Ecosistemas, 2003; 1:1-8.
13. Stine K, Brown TM. Principles of Toxicology. New York: Pergamon Press, Raven Press; 2005.
14. Reglamento de la ley No. 274, Ley básica para la regulación y control de plaguicidas, sustancias tóxicas peligrosas y otras similares. En: Normas Jurídicas de Nicaragua. Disponible en: <http://legislacion.asamblea.gob.ni/> Acceso: agosto 2 2008.
15. Cordoba D. Toxicología. 5a. ed. El Manual Moderno. 2006.
16. Friedman S, Lindane neurotoxic reaction in nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma. Arch Dermatol 1987; 123:1056-18.
17. Cárdenas O, Morales L., Ortiz J, Estudio epidemiológico de exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos en siete departamentos colombianos, 1998-2001. Biomédica 2005; 25:170-80.

18. Organización Panamericana de la Salud, Centro Panamericano de Ingeniería Sanitaria y Ciencias del Ambiente (Plagsalud). Organofosforados y carbamatos. Curso de autoinstrucción en diagnóstico, tratamiento y prevención, de intoxicaciones agudas causadas por plaguicidas. Disponible en: <http://www.cepis.org.pe/tutorial2/e/temas.html>. Acceso: Nov. 6, 2007
19. Pose D, De Ben S, Delfino N, Burguer M. Intoxicación aguda por organofosforados. Factores de riesgo. Rev. Méd. Urug 2000; 16:5-13.
20. Emery and Rimoin's. Principles and practice of medical genetics. 5a ed. Philadelphia; Churchill Livingstone; 2007.