



Iatreia

ISSN: 0121-0793

revistaiatreia@udea.edu.co

Universidad de Antioquia

Colombia

CARMONA-FONSECA, JAIME

Colinesterasas eritrocitaria y plasmática en trabajadores con enfermedades crónicas controladas y en
usuarios de medicamentos

Iatreia, vol. 19, núm. 1, marzo, 2006, pp. 14-28

Universidad de Antioquia

Medellín, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180513853002>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Colinesterasas eritrocitaria y plasmática en trabajadores con enfermedades crónicas controladas y en usuarios de medicamentos

Título corto: Colinesterasas en enfermos y en usuarios de medicamentos

JAIME CARMONA-FONSECA¹

RESUMEN

PROBLEMA: los valores fisiológicos de colinesterasas se conocen para personas y trabajadores sanos, pero poco se sabe de ellos cuando se trata de sujetos con enfermedades crónicas controladas, usualmente con medicamentos. ¿Cuál es el efecto de la enfermedad, de las drogas o de ambas en los niveles de colinesterasas?

OBJETIVOS: medir las colinesterasas eritrocitarias y plasmáticas en trabajadores activos y asintomáticos, que estuvieran laborando, no expuestos a plaguicidas inhibidores de colinesterasas, que manifestaran padecer alguna enfermedad que estuviera controlada, con o sin tratamiento.

METODOLOGÍA: como parte de un estudio descriptivo prospectivo, diseñado para obtener los valores de referencia en la población laboral activa de afiliados al Seguro Social, en Antioquia (Colombia), se aplicó una encuesta para identificar trabajadores con alguna enfermedad que estuviera controlada. La acetilcolinesterasa

¹ Facultad de Medicina y Grupo Malaria, Universidad de Antioquia
Calle 62 52-59, laboratorio 610. Telefax (574) 210 64 87, Medellín, Colombia
jaimecarmonaf@hotmail.com

Recibido: 14 de octubre de 2005
Aceptado: 28 de febrero de 2006

se midió por dos técnicas diferentes y la butirilcolinesterasa por tres procedimientos distintos.

RESULTADOS: la muestra de la población laboral del valle de Aburrá y del Cercano Oriente Antioqueño la integraron 827 personas, de las cuales 19% dijeron tener alguna enfermedad. La prevalencia de enfermedad en Aburrá fue 30% y en Oriente 9% ($p = 0.0000000$). La lista de enfermedades contiene 13 problemas y los más frecuentes fueron hipertensión arterial (29%), «del hígado» (16%), anemia (10%) y artritis (10%). Entre las 827 personas había 127 (15%) que estaban recibiendo fármacos en el momento del estudio; 85% de los usuarios de fármacos empleaban uno solo y el resto usaban dos o más. El 8% tenían enfermedad y usaban fármacos (E+F+), 74% carecían de ambos fenómenos (E-F-), 11% tenían enfermedad pero no usaban medicamentos (E+F-) y 7% no tenían enfermedad pero sí usaban drogas (E-F+). En cada estrato región-sexo, estos cuatro grupos se compararon en función de la colinesterasa, por cada una de las técnicas de medición, y nunca hubo diferencia significativa. Tampoco hubo diferencias importantes cuando se procedió a comparar los valores enzimáticos entre personas con una enfermedad específica y quienes no la tenían, excepto en el caso de «anemia».

CONCLUSIONES: los niveles de colinesterasas eritrocitaria y plasmática son similares entre trabajadores sanos o con enfermedades crónicas controladas, con o sin drogas.

PALABRAS CLAVE

ACETILCOLINESTERASAS

BUTIRILCOLINESTERASAS

COLINESTERASAS

COLINESTERASAS PLASMÁTICAS

COLINESTERASAS ERITROCITARIAS
TRABAJADORES

SUMMARY

ERYTHROCYTIC AND PLASMATIC CHOLINESTERASES IN WORKERS WITH CHRONIC CONTROLLED DISEASES AND IN USERS OF MEDICINES

PROBLEM: Physiological values of cholinesterase are known in healthy population, but limited information on them is available in individuals with chronic, controlled diseases, either with or without medication.

OBJECTIVES: To measure erythrocytic and plasmatic cholinesterase levels in active workers who met the following conditions: to be feeling well and active at their jobs at the time of the study; to suffer from some disease that was under control either with or without medication; not to have been exposed to pesticides based on cholinesterase inhibitors.

METHODOLOGY: A survey was carried out among workers affiliated to the Social Security Institute in Antioquia, Colombia, to identify those suffering from some disease and who had it under control. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase levels were determined using two techniques for the former and three for the latter. Surveyed workers belonged to two different parts of Antioquia, namely: the Aburra Valley and the Near East region. The study sample was made up by 827 persons, 19% of which informed to be suffering from some disease.

RESULTS: Prevalence of disease in the Aburra Valley workers was 30% and in those from the Near East region, 9% ($p = 0.0000000$). The list of their

diseases included 13 different ones, the most frequent of which were: hypertension (29%), "liver disease" (16%), anemia (10%), and arthritis (10%). Out of the 827 people, 127 (15%) were under some kind of medication at the moment of the study; of them, 85% were being treated with only one drug. Eight per cent were diseased and under medication (D+, M+), 74% were neither diseased nor under medication (D-, M-), 11% were diseased but were not being treated (D+, M-), and 7% were not diseased but did use some medication (D-, M+).

These four groups were stratified according to region and sex and compared as to cholinesterase levels. No significant differences were found. Comparison of enzymatic values among people with or without specific diseases also did not reveal any significant differences, except for anemia.

CONCLUSION: Erythrocytic and plasmatic cholinesterase levels are similar in healthy workers and in those with chronic, controlled diseases, regardless of the use or not of medication.

KEY WORDS

ACETYLCHOLINESTERASE

BUTYRYLCHOLINESTERASE

CHOLINESTERASE

ERYTHROCYTE CHOLINESTERASE

PLASMATIC CHOLINESTERASE

WORKERS

INTRODUCCIÓN

LA ACETILCOLINA ES UN NEUROTRANSMISOR en los sistemas nerviosos autónomo (simpático y

parasimpático) y musculoesquelético estriado y su actividad es controlada (eliminada) rápidamente por enzimas. Las enzimas que hidrolizan la acetilcolina y otros ésteres de la colina se llaman colinesterasas y son de dos clases: a) la acetilcolinesterasa, colinesterasa verdadera, específica o de tipo «e» o eritrocitaria (EC 3.1.1.7): se encuentra exclusivamente en las neuronas, en las sinapsis ganglionares de la estructura neuromuscular y en los eritrocitos; b) la butirilcolinesterasa, seudocolinesterasa, colinesterasa inespecífica o de tipo «s», colinesterasa sérica o plasmática (EC 3.1.1.8): está presente en casi todos los tejidos (principalmente en el hígado) y en el plasma, pero en poca concentración en los sistemas nerviosos central y periférico. En presencia de inhibidores de colinesterasa, la enzima plasmática se deprime y recupera antes que la eritrocitaria. El descenso en la primera se mantiene generalmente por varios días o hasta unas pocas semanas; en cambio, la eritrocitaria permanece reducida por más tiempo (a veces, por uno a tres meses), por lo que la medición de sus niveles constituye el mejor análisis en los sistemas de vigilancia de la intoxicación crónica.

En trabajadores activos del valle de Aburrá y del Cercano Oriente Antioqueño, en el departamento de Antioquia (Colombia), hemos identificado valores de referencia de la actividad enzimática de la colinesterasa eritrocitaria,¹ plasmática² y en sangre total,³ así como sus niveles de hemoglobina (cianometahemoglobina y oxihemoglobina) y hematocrito,⁴ para región, sexo y grupo de edad. Hallamos que: 1) la acetilcolinesterasa medida con la técnica de Michel tiene una actividad promedio estadísticamente mayor en Aburrá que en Oriente (0.865 y 0.850 deltas de pH/hora), mientras que con el procedimiento EQM® las medias son iguales (35.17 y 35.26 U/g oxihemoglobina). El sexo influye en los niveles enzimáticos pero en forma confusa. Tras controlar las variables región y sexo, la edad no afecta el valor enzimático en ninguna de las dos técnicas. 2) La butirilcolinesterasa tiene actividad

promedio similar en Aburrá y Oriente, medida con las técnicas de Michel y EQM®, pero con el procedimiento de Monotest®, la media enzimática es mayor en Aburrá que en Oriente (5743 y 5459 U/L; $p = 0.0117$). Los hombres tienen mayores niveles enzimáticos que las mujeres ($p < 0.05$). Dentro de cada región y sexo, no hay diferencia significativa entre los tres grupos de edad.

Se tiene información sobre variaciones en la actividad de las colinesterasas según características personales (sexo,⁵⁻⁷ edad,⁸⁻¹³ variaciones genéticas y étnicas¹⁴⁻¹⁷, estados fisiológicos y anormales femeninos (menstruación,¹⁸ embarazo,^{7,18-20} menopausia,¹⁸ uso de anovulatorios¹⁸, aborto,²¹ enfermedad trofoblástica²²), enfermedades infecciosas y no infecciosas,²³ medicamentos,²³⁻²⁵ y otras situaciones,²⁶⁻²⁸ como ilustra la tabla N° 1; algunas influencias están bien definidas y otras están en controversia. Hay una lista larga y parcial de enfermedades y medicamentos que alteran la colinesterasa plasmática; entre las enfermedades, hay algunas que elevan los niveles (asma, hipertensión arterial, artritis, soriasis, trastornos

tiroideos, diabetes, alcoholismo crónico, aunque estas dos últimas también se señalan como asociadas a reducción de la actividad enzimática) y otras que las reducen (desnutrición, anemia, epilepsia, cáncer, infección aguda, tuberculosis, parasitismo intestinal, trastornos hepáticos y hepatitis); los medicamentos que rebajan la enzima incluyen anticonceptivos orales, estrógenos, corticoides, ciclofosfamida, clorpromacina, drogas anticáncer, fisostigmina, inhibidores de la monoaminoxidasa, ioduro de ecotiopate, neostigmina, propanidid, propanolol y beta bloqueadores. Alrededor del 3% de los individuos tienen un nivel bajo de colinesterasa determinado genéticamente.²⁵ En mujeres trabajadoras del valle de Aburrá y del Cercano Oriente de Antioquia, hallamos que, cualquiera que sea la técnica de medición de la colinesterasa plasmática, ésta cambia con el estado hormonal sexual: el menor nivel corresponde al embarazo y el mayor a la menopausia, que son los grupos femeninos con los niveles más altos y más bajos, respectivamente, de hormonas sexuales femeninas; en el intermedio aparecen las usuarias de terapia hormonal, las de anovulatorios y quienes no usan hormonas.¹⁸

Tabla N°1
COMPORTAMIENTO DE LAS COLINESTERASAS ERITROCITARIA (ACETILCOLINESTERASA) Y PLASMÁTICA (BUTIRILCOLINESTERASA) SEGÚN CARACTERÍSTICAS PERSONALES

	Acetilcolinesterasa	Butirilcolinesterasa	Sangre total
Sexo	M>F (d.e.s.)	M>F (d.e.s.)	M>F (d.e.s.)
Edad	¿Adultos>niños?	¿No cambia con edad?	¿Cambia con edad?
Estado hormonal femenino (1)	E>no-E	A/ET<E<no-E AO/Est<no-usuarias E<no-AO,no-THF<AO~TRHF<m	
Desnutrición	¿Reducida?	Reducida	

(1) E embarazo, no-E no embarazo, M menstruación activa, m menopausia
 A/ET aborto o enfermedad trofoblástica, AO/Est usuarias de anovulatorios o de estrógenos
 no-A,no-THF no usan anovulatorios ni terapia hormonal femenina
 d.e.s: diferencia estadísticamente significativa
 THF: Terapia Hormonal Femenina
 Fuente: datos de referencias 1-11,18-25

Tabla N°1 (Continuación)

Enfermedades y condiciones que modifican la actividad colinesterásica plasmática	
DISMINUCIÓN	
a) Enfermedad no infecciosa	
- Anemias crónicas	- Ciclofosfamida
- Carcinoma	- Clorpromacina
- Desnutrición	- Derivación cardiopulmonar
- Enfermedad trofoblástica	- Drogas anticáncer
- Enfermedades crónicas debilitantes	- Fisostigmina
- Enfermedades del colágeno	- Inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO)
- Enfermedades y cáncer hepáticos	- Ioduro de ecotiopate
- Epilepsia	- Neostigmina
- Fiebre reumática	- Plasmaféresis
- Infarto del miocardio	- Propanidid
- Mixedema	- Propanolol y beta bloqueadores
- Uremia	
b) Enfermedad infecciosa	
- Hepatitis aguda	e) Otros
- Infecciones agudas	- Rayos X
- Síndrome de choque tóxico	
- Tétanos	
- Tuberculosis	
c) Condición	AUMENTO
- Diálisis renal	Enfermedad
- Hiperpirexia	- Alcoholismo
- Quemaduras	- Ansiedad
d) Tratamiento	- Artritis
- Anticonceptivos orales	- Asma bronquial
- Estrógenos	- Bocio nodular
- Corticoides	- Diabetes
	- Esquizofrenia
	- Hiperlipemia
	- Hipertensión arterial
	- Nefrosis
	- Obesidad
	- Soriasis
	- Tirotoxicosis

Fuente: modificado de cuadros XX y XXI de referencia 23: Whittaker M. Cholinesterase. New York: Karger Basel; 1986. Monographs in Human Genetics, N° 11.

Entre la población activa se encuentran personas que sufren diferentes enfermedades, las cuales, con gran frecuencia, se logran controlar, lo que usualmente sucede mediante el empleo de medicamentos. Enfermedades como la hipertensión arterial, la diabetes, el asma y los trastornos tiroideos están entre las más frecuentes en el mundo, en América y en Colombia²⁹⁻³³ y fármacos como los antihipertensivos, hipoglicemiantes y betabloqueadores están entre los más usados para tratar tales procesos patológicos.

Algunas enfermedades como la miastenia gravis, el glaucoma, las distonías y parálisis musculares y trastornos oftalmológicos, se tratan con inhibidores de colinesterasas,^{8,34} llamados anticolinesterasas y usados para prolongar la actividad de la acetilcolina. Por todos estos motivos, es conveniente conocer cuál es la influencia de enfermedades y medicamentos en las colinesterasas. Por otra parte, en muchas actividades económicas, tanto agrícolas como de otro tipo (pecuarias,

sanitarias, almacenamiento de alimentos, aseo y control de plagas, jardinería, usos domésticos)⁸ los trabajadores se exponen a plaguicidas inhibidores de colinesterasas (PIC). Además, la población general padece enfermedades, usa fármacos y puede resultar expuesta ocasional o rutinariamente a PIC. El resultado final es que se tiene una población (general y laboral) expuesta a múltiples factores que afectan la actividad de esas enzimas, influjo que a veces va en la misma dirección de reducir la actividad, pero otras van en dirección opuesta.

El presente informe da cuenta de los valores de colinesterasas eritrocitaria (EC 3.1.1.7) y plasmática (EC 3.1.1.8) encontrados en cuatro grupos de personas identificados al estudiar 827 individuos, seleccionados aleatoriamente a partir de las poblaciones laborales afiliadas al Seguro Social y vinculadas a empresas localizadas en dos regiones del departamento de Antioquia (Colombia). Esas poblaciones las integraron individuos que dijeron sentirse bien, que estaban trabajando y que no estaban expuestos a PIC. Dos grupos estudiados corresponden a trabajadores que manifestaron padecer alguna enfermedad pero que se encontraba controlada, con o sin tratamiento; otros dos son trabajadores que dijeron usar o no medicamentos para tratar alguna enfermedad o molestia (algún dolor ocasional, por ejemplo) o para otros fines, como control de la natalidad (anovulatorios orales) o terapia hormonal femenina.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Diseño de la muestra poblacional

El estudio se diseñó para obtener valores de referencia de colinesterasas en población laboral activa, vinculada a empresas afiliadas al Seguro Social y situadas en el valle de Aburrá y en el Cercano Oriente Antioqueño. Se aplicó un diseño

descriptivo, transversal y prospectivo. Se tomaron dos muestras independientes y representativas de la población laboral adulta de cada área, de 18 a 59 años, no expuesta a PIC. Los detalles del diseño y el cálculo muestrales se informaron antes.¹⁻⁴ El diseño muestral se hizo por el procedimiento de afijación proporcional. La muestra final la constituyeron 827 personas, 415 en Aburrá y 412 en Oriente, con participación proporcional de hombres y mujeres y de grupos de edad, según los datos censales para esas dos regiones. Al final se incluyeron personas de 18 a 75 años, pero los estratos con diseño estadístico y epidemiológico adecuado se refieren únicamente a los menores de 50 años; los otros dos grupos (50-59 y 60-75) se incluyeron sólo para fines comparativos y exploratorios. Las personas estudiadas fueron tomadas al azar entre quienes aceptaron participar en el estudio y llenaron los requisitos de inclusión.

Los participantes dijeron sentirse bien, que estaban trabajando y que no estaban expuestos a PIC. La encuesta epidemiológica que se aplicó a los posibles participantes en el trabajo recogía información sobre tres asuntos: antecedentes personales de enfermedades, consumo de drogas para el tratamiento de enfermedades y problemas y, finalmente, datos sobre la presencia de embarazo o menstruación en el momento de la encuesta. Desde un comienzo se tuvo claro que esta información se utilizaría para relacionarla con los valores de colinesterasas de las personas, pero también se fue consciente de que el diseño muestral no respondía a los objetivos de analizar - la relación entre las enzimas y una lista de estados fisiológicos, de enfermedades o de fármacos.

2. Recolección de información

A cada trabajador que aceptó participar en el trabajo se le hizo una entrevista por el mismo encuestador con el fin de recoger información general y sobre presencia/ausencia de estados fisiológicos como embarazo y menstruación,

presencia/ausencia de enfermedades, presencia/ausencia de ingestión de drogas (ver los Criterios de inclusión). Cada persona firmó una autorización para ser incluida en el estudio.

3. Criterios de inclusión en el estudio

Se investigó sobre la presencia de enfermedades que alteran los niveles de colinesterasas y quien tuviera alguna de ellas se excluía del estudio. Los estados fisiológicos como embarazo y menstruación, que modifican los valores de actividad colinesterásica, no fueron causa de exclusión. Tampoco lo fue la ingestión de drogas si el trabajador decía sentirse bien, pero quienes dijeron tomar medicamentos y afirmaron no estar con buena salud sí fueron dejados por fuera del estudio. Estos dos grupos (a. Embarazadas, menstruantes; b. Enfermos controlados, usuarios de medicamentos) se dejaron con el fin de compararlos con aquel otro conformado por quienes ni estaban enfermos, ni estaban en embarazo, ni menstruaban, ni tomaban drogas.

Todos los trabajadores incluidos laboraban en empresas donde ni por rutina ni ocasionalmente se usan PIC; además, se indagó a los trabajadores sobre el uso extralaboral de estas sustancias en el último mes y se excluyeron a quienes manifestaron haberlas usado en actividades como aplicación domiciliaria contra insectos, plagas de jardín u otras similares.

4. Métodos y técnicas de laboratorio

Las colinesterasas se midieron por seis técnicas diferentes: electrométrica o potenciométrica de Michel para eritrocitos y plasma,^{5,35,36} espectrofotométrica o colorimétrica con equipo EQM® (Cincinnati, Ohio, USA) para eritrocitos y plasma⁶ (basada en el principio de Ellman³⁷ y modificado por Magnotti),³⁸⁻³⁹ espectrofotométrica o cinética con reactivos Boehringer Mannheim para

plasma (Monotest®)⁴⁰ y colorimétrica para sangre total con estuche, Tintométrica de Lovibond®,⁴¹ basada en Edson.⁴²

La hemoglobina se midió por dos técnicas diferentes: cianometahemoglobina^{43,44} y oxihemoglobina (esta última es un paso intermedio en la determinación de la colinesterasa eritrocitaria por EQM®, la cual debe ajustarse en función de los valores de oxihemoglobina). Las unidades de medición de las técnicas son: deltas de pH/hora para Michel en eritrocitos y plasma, U/g de oxihemoglobina en EQM® eritrocitario, U/mL en EQM® plasmático, U/L en Monotest (estas unidades son diferentes a las de EQM) y porcentaje en Lovibond®.

5. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se usaron los programas SGPlus 7.1® (Statgraphics Corporation, USA) y Epilnfo 6.04 (Organización Mundial de la Salud, Ginebra; CDC, Atlanta, USA). Siempre se aplicó un nivel de significación del 5% ($p < 0.05$). En el análisis de varianza (anova): a) las sumas de cuadrados se obtuvieron por el procedimiento de tipo III para tales sumas y todas las razones F están basadas en el error residual de mínimos cuadrados; b) los gráficos para representar las diferencias entre las medias y los intervalos de confianza del 95% (IC95%) se hicieron siempre por la prueba HSD de Tukey; c) en el análisis de rango múltiple (ARM) siempre se usó el método de Newman-Keuls.

RESULTADOS

LA MUESTRA FINALMENTE ESTUDIADA aparece en la Tabla N° 2, donde también se incluye el porcentaje de enfermos en cada grupo de edad, discriminados por sexo. Un 19% de las personas (161/827) dijo tener alguna enfermedad. La distribución de enfermos por región (Aburrá y Oriente) es muy diferente (chi cuadrada= 60.2938; $p= 0.0000000$).

ya que en la primera la prevalencia de enfermedad es 30% (124/415) y en la segunda es 9% (37/412). En Aburrá no hay asociación significativa entre sexo y enfermedad, pero sí en Oriente (chi cuadrada= 4.70958; p= 0.0299950): en el primer sitio, la prevalencia de enfermos entre los hombres es 26% (50/193) y entre las mujeres es 33% (73/222), mientras que en el segundo los porcentajes son 6% (12/197) y 12% (26/215), en su orden. La

prevalencia de enfermedad por grupo de edad es diferente en hombres y en mujeres, pero es significativa sólo en Oriente y, sin discriminar por región, los datos indican que mientras en los hombres menores de 40 años oscila entre 11 y 17, en los de 40 y más años está entre 30 y 42%; en las mujeres de 18-39 años es de 17 a 29% y en las de 40 a 75 años oscila entre 36 y 50% (datos no mostrados).

Tabla N° 2
MUESTRA FINAL ESTUDIADA SEGÚN REGIÓN, SEXO Y EDAD

Estrato	Sexo	Edad	Población		Muestra			Enfermos	
			Aburrá	Oriente	Aburrá	Oriente	Total	Nro.	%
1	Hombre	18-29	276.093	27.296	82	90	172	25	14.5
2	Hombre	30-39	187.942	15.100	57	53	110	12	10.9
3	Hombre	40-49	113.355	9.487	36	33	69	12	17.4
4	Hombre	50-59	68.222	6.166	13	14	27	8	29.6
5	Hombre	60-75			5	7	12	5	41.7
Subtotal			645.612	58.049	193	197	390	62	15.9
6	Mujer	18-29	325.712	29.615	95	104	199	33	16.6
7	Mujer	30-39	212.732	15.906	65	57	122	27	22.1
8	Mujer	40-49	127.041	9.893	37	33	70	20	28.6
9	Mujer	50-59	83.944	6.742	18	10	28	10	35.7
10	Mujer	60-75			7	11	18	9	50.0
Subtotal			749.429	62.156	222	215	437	99	22.7
Total			1.395.041	120.205	415	412	827	161	19.5

Resumen de la Prevalencia de Enfermos por Región y Sexo

Aburrá	Oriente	Total
H: 50/193 = 26%	H: 12/197 = 6%	H: 62/415 = 15.9%
M: 73/222 = 33%	M: 26/215 = 12%	M: 99/412 = 22.7%
123/415 = 30%	38/412 = 9%	161/827 = 19.5%

La lista de enfermedades se refiere a 13 problemas diferentes, todos ellos narrados e identificados por las personas, pero no por médico (tabla N° 3). Un mismo sujeto puede tener más de una enfermedad y, por eso, en total hay 215 eventos diferentes en dicha tabla, de los cuales 17 (8%) son de índole

infecciosa (incluyendo dos "hepatitis" que no tenían manifestación clínica en ese momento) y el resto no son infecciosas. Las enfermedades más frecuentes son "hipertensión arterial" (29%), las "del hígado" (16%), la "anemia" (10%) y la "artritis" (10%).

Tabla N° 3
LISTA DE ENFERMEDADES IDENTIFICADAS Y NARRADAS POR LOS TRABAJADORES (1)

Enfermedad	Nro	%
Anemia	21	10
Artritis	21	10
Asma	16	7
Cáncer	6	3
Diabetes	15	7
Epilepsia	3	1
Del hígado	34	16
Hipertensión arterial	63	29
Soriasis	3	1
Trastorno tiroideo	16	7
Tuberculosis	1	0.5
Hepatitis	2	0.9
Infección aguda(2)	14	7
Total casos	215	100

(1) una misma persona puede tener más de una enfermedad.

(2) gripe, diarrea, amigdalitis, faringitis y otras.

De las 827 personas a quienes se les evaluó su actividad colinesterásica, el 15% (127 sujetos) estaban recibiendo fármacos de diferentes clases en el momento de ser estudiadas. El 85% de los usuarios de fármacos empleaban uno solo y el resto usaban dos o más. Los medicamentos empleados actualmente por los trabajadores conforman una lista larga, en la que predominan antihipertensivos y ranitidina, seguidos de analgésicos, antibióticos y otros similares, hormonas sexuales y anovulatorios (tabla N° 4).

Sin discriminar por región ni por sexo, los cuatro grupos de personas de la tabla N° 5 (es decir, no enfermos-no usan, no enfermos-sí usan, sí enfermos no usan, sí enfermos-sí usan), se compararon en función de la colinesterasa, por cada una de las seis técnicas de medición y nunca hubo diferencia significativa, según el procedimiento de análisis de varianza de Kruskal y Wallis. Para

Tabla N° 4
LISTA DE MEDICAMENTOS IDENTIFICADOS E INFORMADOS POR LOS TRABAJADORES (1)

Analgésicos	12
Antibióticos, antimicóticos, otros	10
Anticonvulsivantes	6
Antidepresivos, sedantes	3
Antihipertensivos	28
Antihistamínicos	4
Antiinflamatorios	4
Anovulatorios orales	8
Broncodilatadores	7
Corticosteroides	2
Diuréticos	6
Enzimas digestivas	2
Hipoglicemiantes, insulina	4
Hormonas sexuales (2)	11
Hormona tiroidea	3
Ranitidina	14
Vasopresores	2
Vitaminas y minerales	6

(1) algunos no recordaron ni el nombre ni la clase de droga. Un mismo paciente a veces consume más de un medicamento.

(2) Progynón®, Progynova®, Ayerogen®, Provera®. Existe una fuerte asociación entre tener enfermedad y usar medicamentos (chi cuadrado Mantel-Haenszel = 110.99; p = 0.00000000) y esta relación se mantiene en cada sexo, en cada región y en cada estrato región-sexo (tabla N° 5). El 8% tenían enfermedad y usaban fármacos, el 74% carecían de ambos fenómenos, el 11% tenían enfermedad pero no usaban medicamentos y el 7% no tenían enfermedad pero sí usaban drogas.

Tabla N° 5
RELACIÓN ENTRE TENER ENFERMEDAD Y USAR MEDICAMENTOS

Narrar tener enfermedad controlada	Usa medicamentos		
	Si	No	Total
Sí	68 (8%)	93 (11%)	161 (19%)
No	59 (7%)	607 (74%)	666 (81%)
Total	127 (15%)	700 (85%)	827 (100%)

chi cuadrado Mantel-Haenszel = 110.99; p = 0.00000000

controlar el efecto de región y sexo, en cada estrato región-sexo se evaluó el nivel de las colinesterasas en los grupos «sano» y «enfermo», mediante un análisis con la prueba t: nunca apareció diferencia significativa para ninguna clase de colinesterasa. Tampoco hubo diferencias importantes cuando se procedió a comparar los valores enzimáticos entre personas con una enfermedad específica y quienes no la tenían, excepto en el caso de «anemia». Este trastorno es el único de la lista de 13 cuya existencia según el relato de las personas pudo confrontarse con una medición de laboratorio (nivel de cianometahemoglobina). De las 827 personas, 21 dijeron tener anemia, la cual estaba controlada y en tratamiento médico: 7 hombres y 14 mujeres; sin embargo, sólo dos de ellas, ambas mujeres, tenían hemoglobina menor de 12.0 g/dL (13.0 g/dL para hombres), lo que implica que solamente el 10% de quienes relataron padecer anemia, en realidad la padecían. Hubo 22 trabajadores con anemia según su hemoglobina: 1 hombre y 21 mujeres. Dentro de cada sexo, el valor de la actividad enzimática entre anémicos y no anémicos, según la autodefinición de las personas, demostró que no hay diferencia significativa, tanto en la colinesterasa eritrocitaria (según Michel y EQM), como en la plasmática (Michel, EQM y Monotest) y en la total (Lovibond); sin embargo, cuando, en cada sexo, se compararon anémicos y no anémicos, en los hombres no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna técnica de medición enzimática, pero en las mujeres sí hubo diferencia en varias: en las dos eritrocitarias y en la plasmática por Monotest. Excluidas las 14 mujeres embarazadas (13 sin anemia, 1 con ella), debido a que este estado modifica la colinesterasa, la enzima eritrocitaria es mayor en las anémicas y la plasmática es menor en estas mujeres, así: con Michel, la actividad en los eritrocitos fue 0.833 en las sin anemia y 0.935 deltas pH/hora en las anémicas ($p = 0.000152$); con EQM la eritrocitaria fue 34.59 en las sin anemia y 41.11 U/mL en las con anemia ($p = 0.000000$); con Monotest, las mujeres sin anemia mostraron en plasma 5170 U/L y las anémicas 4624 U/L ($p = 0.011360$).

Entre nuestros pacientes hallamos 84, en ambas regiones, con enfermedades controladas que elevan las colinesterasas plasmáticas (asma, hipertensión arterial, artritis, soriasis, diabetes y trastornos tiroideos) y 35, en ambas regiones, con procesos controlados que reducen las colinesterasas plasmáticas: anemia, epilepsia, cáncer, infección aguda, tuberculosis, trastornos hepáticos y hepatitis). Se hizo un análisis de varianza de una vía para comparar los valores enzimáticos entre las dos clases de enfermedades y, salvo excepciones, no se hallaron diferencias ni cuando las personas no se separaron por sexo ni cuando eso se hizo.

Se comparó el promedio de colinesterasas de tres grupos, así: a) no reciben fármacos, b) reciben un medicamento, c) reciben dos o más drogas. En los grupos comparados se separaron las regiones pero no los sexos, debido a las pocas personas. El resultado indica que ni en Aburrá ni en Oriente hay diferencia en los promedios de colinesterasas eritrocitarias entre quienes consumen medicamentos y quienes no los reciben. En las plasmáticas aparecen diferencias sólo en Aburrá y únicamente para Michel y EQM, no así para Monotest. Se trata de un efecto difícil de comprender, porque el grupo sin medicamento tiene niveles intermedios entre quienes reciben un fármaco (que poseen los niveles más altos) y quienes reciben dos drogas (que tienen las cantidades más bajas) (tabla N° 6).

Tabla N° 6
NIVELES DE COLINESTERASA PLASMÁTICA
SEGÚN EL USO DE MEDICAMENTOS (1)

Reciben droga	Michel (deltas pH/hora)	EQM (U/L)
No	1.083	2424
Una	1.154	2595
Dos	1.005	2317

(1) con técnica Monotest no hubo diferencia significativa entre los tres grupos, mientras con Michel y EQM sí existió.

DISCUSIÓN

Los 827 TRABAJADORES SE ENCUESTARON y examinaron cuando asistían a sus puestos de trabajo, habiendo declarado que se encontraban bien, a pesar de que el 19% de ellos narró padecer alguna enfermedad, la cual se hallaba controlada, según dijeron. Este porcentaje de 19% de personas con morbilidad sentida en ese momento, casi siempre de índole crónica, es bastante inferior al 39-41% de miembros de la población general (desde lactantes hasta ancianos) que manifestaron haberse sentido enfermos en las dos semanas previas a la entrevista, según los datos de las Encuestas Nacionales de Salud de 1965-1966 y 1977-1980.⁴⁵ El hallazgo de que la morbilidad sentida por los trabajadores crece con el aumento de su edad, tanto en hombres como en mujeres, concuerda con lo conocido para el país en 1977-1980, que indica que, en las dos semanas anteriores, el 40% de los colombianos menores de 15 años se sintieron enfermos, el 37% de las personas entre 15-24 años, el 44% para 25-44 años, 51% para 45-59 y 59% para 60 más años.⁴⁶ El hallazgo del presente estudio de mayor morbilidad sentida en mujeres que en hombres también concuerda con lo ya investigado: según la edad, del 32 al 55% de los hombres se sintieron enfermos en algún momento de las 2 semanas previas, comparado con 41 a 62% de las mujeres.⁴⁶ En Oriente la prevalencia de morbilidad sentida fue 9% contra 30% en Aburrá; decir Oriente es manifestar una región con más altura sobre el mar, con predominio de clima frío (en Aburrá predomina el templado), con menor urbanización y con menores ingresos económicos. Ya se sabe que en Colombia (1977-1980) la morbilidad sentida es mayor en las áreas de menor desarrollo urbano y más bajo ingreso económico.⁴⁶

Las enfermedades más declaradas por los trabajadores fueron hipertensión arterial 29%, "del hígado" 16%, anemia 10% y artritis 10%. No se

tiene con qué comparar esta percepción del trabajador; en todo caso, no corresponde al concepto de morbilidad general sentida (¿se sintió enfermo en las dos semanas anteriores?), tampoco se trata de morbilidad según diagnóstico médico mediante examen a las personas en sus sitios de vivienda, trabajo o estudio, ni a morbilidad según la consulta externa. Se puede suponer que los trabajadores aprendieron el nombre de su enfermedad a partir de la consulta con el médico, pero no pueden equipararse los dos procedimientos de clasificación.

Hubo ausencia de variación significativa de la colinesterasa según la presencia o ausencia de enfermedad sentida por los trabajadores, o según el uso o no de medicamentos por ellos mismos, así como según la combinación de estas dos variables (enfermedad y fármacos). Es posible, por un lado, que tal hecho se deba a problemas de clasificación de las enfermedades y que realmente las personas no padecan esos procesos. Esto es muy probable en trastornos como la anemia, declarada por unos, en general no padecida por estos y que afecta a otros que no la declaran, tal como se comprobó en este estudio. Enfermedades como las «del hígado» son una categoría muy amplia y vaga, que merece poco crédito. En Colombia se sabe de enfermedades reconocidas por las personas en alta proporción, otras en muy bajo porcentaje y otras más en situación intermedia; además, la percepción varía según el sexo;⁴⁷ entre las de alta percepción están la epilepsia, las infecciones respiratorias agudas, las úlceras gástrica y duodenal y las artropatías, todas con 89-96%; de baja percepción son las deficiencias nutricionales y las anemias, con 21 y 39%, en su orden, mientras que en situación intermedia aparecen tuberculosis (61%), diabetes mellitus (52%) y enfermedad hipertensiva (55%).⁴⁷

Si es difícil confiar en la narración del diagnóstico de enfermedad que hace la persona, más complejo es dar valor a los medicamentos que emplea, por sus extraños nombres, la facilidad con que los confunden, los problemas de homofonía, etc. Esto

se refleja en el hecho de que no hallemos diferencias en el valor de las colinesterasas entre usuarios y no usuarios de medicamentos y que, cuando surge alguna diferencia, sea muy difícil de interpretar, como sucede aquí, cuando la colinesterasa plasmática medida con Monotest se eleva entre quienes usan un medicamento, cae en quienes no usan ninguno y se reduce más en quienes emplean dos fármacos.

El perfil epidemiológico colombiano se caracteriza porque progresivamente aumenta la frecuencia de las enfermedades crónicas⁴⁸ y, en consecuencia, el uso prolongado de medicamentos para tratar de controlarlas, drogas que usualmente se consiguen en el mercado sin necesidad de fórmula médica y que los pacientes se automedican, lo cual crea una situación compleja y de difícil control. A lo anterior se agrega que en el país es muy débil o inexistente el sistema de farmacovigilancia, para detectar los efectos adversos de los medicamentos.

Los resultados plantean la conveniencia de explorar más a fondo cómo se afectan los niveles enzimáticos en personas que consumen medicamentos por diferentes razones, usualmente para controlar enfermedades y para evitar fenómenos indeseados, como embarazos. Se tiene información parcial sobre el asunto y cada día es más común que las personas laboralmente activas utilicen fármacos, lo cual posiblemente altera sus niveles de colinesterasas, pero sin saberse si los incrementan o reducen ni la magnitud del cambio. En especial debe aclararse lo que sucede con las drogas que se usan en forma crónica, tales como anovulatorios orales y parenterales, antihipertensivos en general (vasodilatadores, diuréticos y otros), cardiotónicos, broncodilatadores, reguladores hormonales (diabetes, menopausia, etc.), anticonvulsivantes, y muchos más. La frecuencia de las enfermedades que ellos ayudan a controlar es alta en nuestra población general y en la población laboralmente activa.

AGRADECIMIENTOS

- Samuel Henao H. (médico salubrista y especialista en salud ocupacional), promotor del proyecto investigativo.
- Flor María Zapata L. y Rocío Garcés M. (químicas), María Isabel Gallego P. (médica de salud ocupacional) y Samuel Henao H., quienes, junto con el autor, crearon el proyecto de investigación. Las doctoras Zapata y Garcés realizaron las mediciones químicas (Michel, EQM).
- Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia por su intervención en la realización de las mediciones químicas con Monotest.
- Laboratorio Clínico Hematológico Ltda. (Medellín) por su cooperación para las mediciones de cianometahemoglobina.
- Gabriel Agudelo V., estadístico y bioestadístico, profesor titular, Departamento de Matemáticas de la Universidad de Antioquia, por su asesoría. Fondo de Promoción de la Salud Industrial del Seguro Social (Colombia) por la cofinanciación del proyecto.
- Administradora de Riesgos Profesionales Seguro Social, seccional Antioquia, por la cofinanciación del proyecto.
- Universidad de Antioquia, por la cofinanciación del proyecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CARMONA-FONSECA J. Valores de referencia de colinesterasa eritrocitaria en población laboral del valle de Aburrá y el cercano oriente antioqueño. Rev Panam Salud Pública 2003; 14: 316-324.

2. CARMONA-FONSECA J. Valores de referencia de colinesterasa plasmática en población laboral del valle de Aburrá y el cercano oriente antioqueño. *Biomédica* 2003; 23: 437-455.
3. CARMONA-FONSECA J, HENAO S, GARCÉS R. Valores de referencia de actividad colinesterásica sanguínea en población laboral activa no expuesta a plaguicidas inhibidores de colinesterasa. *Rev Fac Nal Sal Públ (Medellín)* 2000; 18: 55-72.
4. CARMONA-FONSECA J. Valores de referencia de hemoglobina y hematocrito en población laboral colombiana. *Acta Med Col* 2003; 28: 63-70.
5. RIDER JA, HODGES JL JR, SWADER J, WIGGINS AD. Plasma and cell cholinesterase in 800 "healthy" blood donors. *J Lab Clin Med* 1957; 50: 376-383.
6. EQM Research Inc. (Cincinnati, Ohio, USA). Cholinesterase kit for the field determination of pesticide exposure. Instruction manual. Cincinnati (Ohio): EQM, 1994.
7. RUMENJAK V. Distribution of human erythrocytes cholinesterase according to age, sex and pregnancy. *Acta Med Croatica* 1998; 52: 187-189.
8. HENAO S, COREY G. Plaguicidas inhibidores de las colinesterasas. Serie Vigilancia 11. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. Metepec, México: ECO, OPS, OMS, 1991.
9. ABOU-HATAB K, O'MAHONY MS, PATEL S, WOODHOUSE K. Relationship between age and plasma esterases. *Age Ageing* 2001; 30: 41-45.
10. HENAO S, ZAPATA FM, RESTREPO MP, MARÍN LE, RAMÍREZ H, CORRALES R, et al. Actividad colinesterásica en menores trabajadores. Antioquia (Colombia). 1989-1990. Medellín: Instituto de Seguros Sociales y Universidad de Antioquia, 1990.
11. KARLSEN RL, STERRI S, LYNGAAS S, FONNUM F. Reference values for erythrocyte acetylcholinesterases and plasma cholinesterase activities in children, implications for organophosphate intoxication. *Scand J Clin Lab Invest* 1981; 41: 301-302.
12. GARCÍA-LÓPEZ JA, MONTEOLIVA M. Physiological changes in human erythrocyte cholinesterase as measured with the "pH-stat". *Clin Chem* 1988; 34: 2.133-2.135.
13. CHAN L. Blood cholinesterase levels in the elderly and newborn. *Malays J Pathol* 1995; 17: 87-89.
14. GARRY PJ. A manual and automated procedure for measuring serum cholinesterase activity and identifying enzyme variants. *Clin Chem Acta* 1971; 17: 192-198.
15. COYE MJ, LOWE JA, MAY KJ. Biological monitoring of agricultural workers exposed to pesticides: *J Occupational Med* 1986; 28: 619-627 (part I); 628-638 (part II).
16. KALOW WGK. A method for determination of atypical forms of human serum cholinesterase: determination of dibucaine number. *Can J Biochem Physiol* 1957; 35: 339-346.
17. SHINOHARA K, TANAKA KR. Hereditary deficiency of erythrocyte acetylcholinesterase. *Am J Hematol* 1979; 7: 313-321.
18. CARMONA-FONSECA J. Valores de colinesterasas en trabajadoras activas embarazadas, menstruantes, usuarias de anticonceptivos o menopáusicas. *Rev Col Obstet Ginecol* 2003; 54: 146-156.
19. GONZÁLEZ-HORTA MC, CASILLAS-ITUARTE N, ERIVES-QUEZADA G, REZA-LÓPEZ S, SANÍN-AGUIRRE LH, LEVARIO-CARRILLO M. Actividad de la acetilcolinesterasa durante el embarazo y en el recién nacido. *Ginecol Obstet Méx* 2000; 68: 231-235.
20. EVANS RT, WROE JM. Plasma cholinesterase changes during pregnancy. Their interpretation as a cause of suxamethonium-induced apnoea. *Anaesthesia* 1980; 35: 651-654.
21. WHITTAKER M, CRAWFORD JS, LEWIS M. Some observations on levels of plasma cholinesterase activity within an obstetric population. *Anaesthesia* 1988; 43: 42-45.
22. DAVIES JM, CARMICHAEL D, DYMOND C. Plasma cholinesterase and trophoblastic disease. Gestational trophoblastic disease and reduced activity of plasma cholinesterase. *Anaesthesia* 1983; 38: 1.071-1.074.

23. WHITTAKER M. Cholinesterase. New York, Karger Basel. 1986. Monographs in Human Genetics, Nº 11.
24. JAIN AK, HUSSAIN S, AHUJA S. Undernutrition in children. Effect on venocuronium induced neuromuscular blockade. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27: 381-384.
25. CAMARERO-GONZÁLEZ E, MUÑOZ V, IGLESIAS M, FERNÁNDEZ JA, CABEZAS J. Desnutrición proteico-calórica: sus efectos sobre cuatro parámetros metabólicos. *Nutr Hosp* 1995; 10: 158-160.
26. HAYES W. Jr. Pesticides studies in man. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins; 1982.
27. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Unidad II. Plaguicidas de tipo organofosforados y carbamatos [sitio de internet]. Curso de autoinstrucción en diagnóstico, tratamiento y prevención de intoxicaciones agudas causadas por plaguicidas. <http://www.bvsde.ops.oms.org/tutorial2/e/unidad2/>. Consulta: 13 oct 2005.
28. KALOYANOVA F. Toxicity of selected groups of pesticides: organophosphates. In: World Health Organization, Regional Office for Europe. Toxicology of pesticides. Copenhagen, Denmark: WHO, 1982. Health Aspects of Chemical Safety; Interim Document Nº 9, pp. 133-144.
29. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD; ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Situación de salud en Colombia. Indicadores Básicos 2000. Bogotá, 2001.
30. CARMONA-FONSECA J. Mortalidad por enfermedades infecciosas. Colombia, 1960-1990. En: Carmona-FONSECA Jaime, editor. Tópicos de Infectología. Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, 1992. p. 229-250.
31. CARMONA-FONSECA J. Perfil demográfico y epidemiológico de Colombia, 1938-1990. En: Carmona-FONSECA Jaime, editor. Tópicos de Infectología. Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, 1993: 187-201.
32. CARMONA-FONSECA J. La morbilidad por infecciones en Colombia, 1965-1991. Elementos para su descripción. En: Carmona-FONSECA Jaime, editor. Tópicos de Infectología. Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, 1993: 219-234.
33. CARMONA-FONSECA J. El contexto epidemiológico colombiano al final del siglo XX. En: Carmona-FONSECA Jaime, editor. Tópicos de Infectología. Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, 2000: 357-388.
34. TAYLOR P. Anticolinesterasas. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A, eds. Las bases farmacológicas de la terapéutica Goodman & Gilman, 9^a ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 1996. Volumen 1, Capítulo 8. p. 171-187.
35. MICHEL HO. An electrometric method for determination of red blood cell and plasma cholinesterase activity. *J Lab Clin Med* 1949; 34: 1.564-1.568.
36. NABB DP, WHITFIELD F. Determination of cholinesterase by the automated delta pH stat method. *Arch Environ Health* 1967; 15: 147-157.
37. ELLMAN GL, COURTNEY KD, ANDRES V, FEATHERSTONE RM. A new rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol* 1961; 7: 88-95.
38. MAGNOTTI RA JR, EBERLY JP, QUARM DEA, MCCONELL RS. Measurement of acetylcholinesterase in erythrocytes in the field. *Clin Chem* 1987; 33: 1.731-1.735.
39. MAGNOTTI RA JR, DOWLING K, EBERLY JP, MCCONELL RS. Field measurement of plasma and erythrocytes cholinesterases. *Clin Chem Acta* 1988; 315: 315-332.
40. DEN BLAAUWEN DH, POPPE WA, TRITSCHLER W. Cholinesterase (EC 3.1.1.8) with butyrylthiocoline-iodide as substrate: references depending on age and sex with special reference to hormonal effects and pregnancy. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983; 21: 381-388. (Artículo en alemán; resumen en inglés)

consultado en www.ncbi.nlm.nih.gov [1 noviembre 2002]). Citado por Boehringer Mannheim en el folleto instructivo sobre Monotest® (Boehringer Mannheim).

41. TINTOMETER. Lovibond. The Lovibond cholinesterase test kit AF 267 (40-2670). Instruction. Virginia, USA.
42. EDSON EF. Blood tests for users of O.P. insecticides. World Crops 1958;10: 49-51.
43. CAMPUZANO G. El hemograma electrónico. Laboratorio al día (Medellín) 1995; 5: 28-41.
44. CAMPUZANO G. Clasificación de los síndromes anémicos. Laboratorio al día (Medellín) 1989; 1: 45-54.
45. CARMONA-FONSECA J. La morbilidad por infecciones en Colombia, 1965-1991. Elementos para su descripción. En: Carmona-Fonseca J, editor. Tópicos de Infectología. Medellín: Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, 1993.
46. PABÓN A. Estudio nacional de salud. Población y morbilidad general. Volumen 1. Morbilidad sentida, 1977-1980. Bogotá: Ministerio de Salud Pública, 1987: 74 y tabla 1.39
47. PABÓN A, RODRÍGUEZ E. Estudio nacional de salud. Morbilidad general. Volumen 2. Diagnósticos médicos y consumo de medicamentos. Bogotá: Ministerio de Salud Pública, 1987: 54; tablas 11 a 16.
48. CARMONA-FONSECA J. Cambios demográficos y epidemiológicos en Colombia durante el siglo XX. Aceptado para publicación en Biomédica 2005; 25.

