

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTÓBAL DE HUAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE FARMACIA
Y BIOQUÍMICA



Niveles de actividad de la colinesterasa sérica en
agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados
y carbamatos en el valle de Compañía. Ayacucho 2010.

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
QUÍMICO FARMACEÚTICA

PRESENTADO POR:

Bach. LAYME ARONE, YESICA MEDALID

AYACUCHO - PERÚ

2011

"A mi madre y a toda mi familia quienes están a mi
lado en cada momento de mi vida, esperando
siempre lo mejor para mí"

Yesica M. Layme Arone

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, mi *alma mater* y a los docentes de esta casa de estudios, por su apoyo persistente e incondicional en el desarrollo profesional de los alumnos.

A la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica, a los profesores, por sus enseñanzas y orientación durante mi formación universitaria. Además por brindar las facilidades, para ejecutar el proyecto de Tesis en los laboratorios de dicha escuela.

Al Mg. Q.F. José Manuel Diez Macavilca y Mg. Q.F. Edwin Carlos Enciso Roca, asesores de mi tesis por su comprensión, tiempo y dedicación al momento de supervisión de mi trabajo de investigación.

A los señores socios del vivero del valle de Compañía, por su colaboración, atención y participación por llevarse acabo mi trabajo de investigación.

A mis familiares y amigos por apoyarme en todo momento de mi vida y en la elaboración de este trabajo de investigación.

ÍNDICE

	PÁG.
RESUMEN	v
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCOTEÓRICO	4
2.1. Antecedentes.....	4
2.2. Plaguicidas.....	6
2.2.1. Definición.....	6
2.2.2. Clasificación de los plaguicidas.....	6
2.3. La enzima colinesterasa.....	8
2.3.1. Acetilcolina.....	8
2.3.2. Colinesterasa.....	8
2.4. Mecanismo de acción de los plaguicidas inhibidores de la colinesterasa...	11
2.5. Plaguicidas organofosforados y carbamatos.....	12
2.5.1. Plaguicidas organofosforados.....	12
2.5.2. Plaguicidas carbámicos.....	15
2.6. Intoxicación aguda y crónica por inhibidores de colinesterasa.....	18
2.7. Diagnóstico de la intoxicación por plaguicidas.....	21
2.8. Tratamiento y prevención de la intoxicación por plaguicidas.....	23
III. MATERIALES Y MÉTODOS	28
3.1. Población.....	28
3.2. Muestra.....	28
3.3. Metodología empleada.....	29
3.4. Determinación de la actividad de la colinesterasa.....	30
3.5. Método operatorio.....	32
3.6. Análisis estadístico.....	33
IV. RESULTADOS	34
V. DISCUSIÓN	43
VI. CONCLUSIONES	49
VII. RECOMENDACIONES	50
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
IX. ANEXOS	54

Niveles de actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos en el valle de Compañía. Ayacucho 2010.

AUTOR : Bach. Yesica Medalid LAYME ARONE
ASESOR : Mg. Q.F. José Manuel Diez Macavilca y
Mg. Q.F. Edwin Carlos Enciso Roca

RESUMEN

Se ha demostrado la asociación entre la inhibición de la actividad colinesterásica y los niveles de plaguicidas organofosforados y carbamatos presentes en el suero sanguíneo, producto del uso excesivo de dichos agroquímicos. En los cultivos hortícolas es común la aplicación excesiva de plaguicidas, por lo que se estimó el grado de contaminación con plaguicidas mediante la evaluación de la concentración de colinesterasa en 75 productores hortícolas, del valle de Compañía, provincia de Huamanga, departamento de Ayacucho y 25 estudiantes de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica no expuestos a estos plaguicidas inhibidores de la colinesterasa como grupo control.

Se cuantificó los niveles de actividad de la colinesterasa sérica empleando el método de Ellman modificado (Técnica estandarizada por Wiener lab.), a 405 nm en suero con Yoduro de S butiriltiocolina como sustrato y a una temperatura fija de 25 °C.

El valor promedio de actividad de la colinesterasa sérica en los agricultores que trabajan con los pesticidas fue de 2417,49 U/l D.E. +/- 940,91 (valor máximo: 3697,97 U/l; valor mínimo: 1077,19 U/l) y en el grupo control fue de 4069,32 U/l D.E. +/- 343,03 (valor máximo: 4497,53 U/l; valor mínimo: 3531,39 U/l); valor normal de actividad de la colinesterasa sérica: 3200 – 9000 U/l. EL 66,67% de los agricultores que trabajan con los pesticidas presentaron valores por debajo de los niveles normales de actividad de la colinesterasa sérica (82,67 % de los varones y el 17,33 % de las mujeres). El grupo de agricultores cuyos tiempos de trabajo es superior a los 25 años eran el que tenían la actividad de colinesterasa sérica más bajo no encontrándose frecuencias de normales.

Palabras clave: Actividad colinesterásica, plaguicidas organofosforados y carbamatos, suero sanguíneo.

I. INTRODUCCIÓN

En la actividad agrícola es de vital importancia que en cada ciclo productivo se obtenga la mayor cantidad de beneficios y evitar que los cultivos sean dañados por organismos no deseados que en ocasiones transmiten enfermedades al hombre. Por estas razones, el uso de plaguicidas es una práctica común en las labores agrícolas, para reducir el ataque de plagas y aumentar los rendimientos. Sin embargo, el uso excesivo de plaguicidas se ha convertido en un problema mundial, ya que en el mercado existen un gran número de plaguicidas que pueden ser agrupados según su origen químico como: plaguicidas organofosforados, carbamatos, organoclorados, piretroides, derivados de bupiridilo, triazinas, tiocarbamatos, derivados del ácido fenoxiacético, derivados de la cumarina, derivados del cloronitrofenol, compuestos organomercuriales, entre otros. De estos los plaguicidas organofosforados y carbamatos son los más utilizados a nivel mundial y a su vez los más tóxicos. Debido a su amplio uso, es posible, que casi todos tengamos un antecedente de exposición, pero, probablemente los agricultores son los más expuestos ya que trabajan frecuentemente con estos plaguicidas pudiendo sufrir intoxicaciones, que no sólo generan signos y síntomas propios, sino que a posteriori podrían dar lugar a secuelas o efectos crónicos. Cuando el organismo humano sufre los efectos

propios de los plaguicidas inhibidores de la enzima colinesterasa se produce una disminución en los niveles normales de dicha enzima en la sangre debido a que su toxicidad recae principalmente sobre el sistema nervioso, inhibiendo la acetilcolinesterasa neuronal, produciendo un incremento de la acetilcolina en la sinapsis y desencadenando un síndrome colinérgico agudo vía una neurotransmisión continua, que puede llevar a la muerte si no existe una rápida intervención. Aunque ambos inhiben la acetilcolinesterasa, los plaguicidas organofosforados son considerados más tóxicos que los carbamatos. Esto se debe a que los compuestos organofosforados inhiben la acetilcolinesterasa de manera irreversible mientras que los carbamatos lo hacen de manera reversible. Dada esta problemática y tomando en cuenta que la zona hortícola del valle de Compañía es uno de los mayores productores de hortalizas a nivel de la región Ayacucho, con uso excesivo de agroquímicos siendo más utilizados los organofosforados, los carbamatos y los piretroides. Dicho trabajo me permitió conocer los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en los agricultores hortícolas de esta zona mediante la cuantificación. Asimismo, la realización de una encuesta a los agricultores seleccionados permitió conocer el grado de relación entre sus niveles de actividad de la colinesterasa sérica y algunas de sus características, y costumbres.

Los agricultores del valle de Compañía, se ven a diario expuestos a la inhalación y al contacto directo con estas sustancias tóxicas debido a que la mayoría de los aplicadores entrevistados no eran conscientes de que el uso de la ropa de protección puede impedir los efectos perjudiciales de los plaguicidas. Mediante este trabajo se logró concientizar a la población con charlas, ilustraciones ya que es fundamental que la gente pueda distinguir los riesgos de la utilización inadecuada y el almacenamiento inadecuado de plaguicidas.

Dada la importancia del estudio de la actividad de la enzima colinesterasa en los

agricultores expuestos a plaguicidas, se plantea los siguientes objetivos:

Objetivo General:

- Determinar los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos en el valle de Compañía.

Objetivos Específicos:

- Determinar los niveles de actividad de la enzima colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbámicos y un grupo control no expuesto a estos plaguicidas.
- Determinar la relación entre los niveles de actividad de colinesterasa sérica con algunas características y costumbres de los agricultores expuestos a plaguicidas que contienen compuestos que inhiben la enzima colinesterasa.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes.

Estudios llevados a cabo por investigadores a nivel mundial y nacional revelan los graves problemas causados por el uso inadecuado de plaguicidas inhibidores de la enzima colinesterasa. Estudios conducidos por la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (1986), Henao y Corey (1991) y la Universidad Tecnológica del Cibao (1997), señalaron que la mayoría de los plaguicidas empleados en las áreas agrícolas pertenecen a las categorías toxicológicas I y II (extremadamente tóxicos y altamente tóxicos, respectivamente), y entre éstos, los principales grupos químicos empleados son los organofosforados, los carbamatos y los organoclorados.

Por otro lado, Pierre y Betancourt (2007), reportaron residuos de plaguicidas en el estado Lara, Venezuela detectaron intoxicaciones por organoclorados, organofosforados y carbamatos, los productores prefieren emplear insecticidas de mayor toxicidad y todos considerados como extremadamente tóxicos que pueden asociarse a niveles alterados de colinesterasa en sangre.

Díaz (2006), realizó el estudio de la toxicidad embrionaria en ratones pre tratados con el pesticida organofosforado "Diazinon", quién tras evaluar dos grupos de ratones 8 y 15 días post tratamiento con una dosis única de 8,125

mg/kg de Diazinon, encontraron que la movilidad, viabilidad y morfología normal de los espermatozoides disminuyeron.

En un estudio conducido en la población de Barrio Nuevo perteneciente al Municipio Federación del estado Falcón, Zamora (2003) evaluó los niveles de colinesterasa en sangre sobre una población de 52 productores, de los cuales resultaron 28 intoxicados por plaguicidas, representando 60% de la muestra total, mediante la técnica de Ellman (método cinético a 405 nm).

Así también un estudio realizado en Ayacucho-Perú por García (2002) evaluó los niveles de colinesterasa en sangre en personas expuestas a plaguicidas organofosforados y carbamatos en la comunidad de Chontaca en una población de 75 productores de papa, de los cuales resultaron 57 agricultores intoxicados, representando así el 76% de la muestra total.

Mientras que estudios realizados en los mercados de mayoristas y minoristas de Lima Metropolitana por Aquino y Castro (2008), reportó presencia de methamidophos en 20 muestras de papa resultando 2,7055 ppm y 0,1753 ppm de methamidophos respectivamente. Concluyeron que dichas concentraciones exceden el Límite Máximo Residual (LMR) establecido por el *Codex Alimentarius* (LMR = 0,05 ppm).

Galarreta (1998), reportó un caso de Polineuropatía Retardada inducida por Organofosforados (PRIO) en una paciente adulta, de sexo femenino, con antecedentes de manipular desde hace ocho años insecticidas para agricultura sin protección en el distrito de Cangallo (Provincia de Huamanga). El diagnóstico fue confirmado por el hallazgo del insecticida organofosforado positivo en sangre y orina, mediante el método de cromatografía en capa fina.

Bellido (2010) del diario "El Correo", reportó un caso de intoxicación por plaguicidas de un agricultor que fue internado en el Hospital Regional de Ayacucho de emergencia por intoxicación con plaguicida. El jornalero agrícola

de 41 años se encontraba fumigando los sembríos de su chacra ubicada en el distrito de Santiago de Pischa, provincia de Huamanga. Según los médicos el campesino no se colocó una máscara protectora, porque al estar desempeñando la actividad inhaló el producto por un tiempo prolongado, lo que provocó la intoxicación.

Cada 3 de diciembre se conmemora el Día Internacional del No uso de Plaguicidas, fecha establecida por la Pesticide Action Network (PAN) o Red de Acción en Plaguicidas, para hacer un llamado a la reflexión y toma de conciencia de la población y autoridades sobre el grave problema social y ambiental originado por una deficiente gestión de plaguicidas.

2.2. Plaguicidas.

2.2.1. Definición:

(Producto fitosanitario) Sustancia química de origen natural o sintético u organismo vivo, sus sustancias y/o subproductos, que se utilizan solas, combinadas o en mezclas para la protección (combatir o destruir, repeler o mitigar: virus, bacterias, hongos, nemátodos, ácaros, moluscos, insectos, plantas no deseadas, roedores, otros) de los cultivos y productos agrícolas. Igualmente cualquier sustancia o mezcla de sustancias que se las use como desfoliantes, desecantes, reguladores de crecimiento, y las que se aplican a los cultivos antes o después de la cosecha para proteger el producto (Albert, 1997; OMS, 1992).

2.2.2. Clasificación de los plaguicidas:

Los plaguicidas se pueden clasificar según (Henao y Corey, 1991; OMS, 1992; Universidad de la plata, 1999).

a. Según el tipo de organismo que se desea controlar: Insecticidas, acaricidas, fungicidas, herbicidas, nematicidas, molusquicidas, rodenticidas, avicidas.

b. Según el grupo químico del principio activo: Compuestos

organofosforados, compuestos carbamatos, compuestos organoclorados, piretroides, derivados del bupiridilo, triazinas, tiocarbamatos, derivados del ácido fenoxiacético, derivados de la cumarina, derivados del cloronitrofenol, compuestos organomercuriales, entre otros.

d. **Según su persistencia al medio ambiente:** Persistentes, poco persistentes, no persistentes.

e. **Según su toxicidad aguda (O.M.S.):** Esta se basa principalmente en la toxicidad por vía oral en ratas y ratones. Usualmente la dosis se registra como el valor DL₅₀ (Dosis Letal Media) que es la dosis requerida para matar al 50% de la población de animales de prueba y se expresa en términos de mg/kg del peso del cuerpo del animal (Cuadro N° 01).

Cuadro N° 01: Clasificación de los plaguicidas según toxicidad aguda en DL₅₀

Clasificación de la OMS según el peligro potencial	Información que debe figurar en la etiqueta				LD ₅₀ aguda (ratas) mg/kg de formulación			
	Denominación del peligro	Color de la Banda ¹	Símbolos de peligro	Símbolos y palabras de peligro	Oral		Cutánea	
					Sólido	Líquido	Sólido	Líquido
Clase Ia Sumamente peligroso	Muy Tóxico	Rojo PMS 199 C			5 o menos	20 o menos	10 o menos	40 o menos
Clase Ib Muy peligroso	Tóxico	Rojo PMS 109 C			5 - 50	20 - 200	10 - 100	40 - 400
Clase II Moderadamente Peligroso	Nocivo	Amarillo PMS 109 C			50 - 500	200 - 2000	100 - 1000	400 - 4000
Clase III Poco Peligroso	Cuidado	Azul PMS 293 C			> 500	> 2000	> 1000	> 4000
Clase IV Productos que normalmente no ofrecen peligro		Verde PMS 347 C			> 2000	> 3000		

Fuente: Guía de Seminario II parte “Plaguicidas”, Universidad de la Plata (1999).

Los plaguicidas Ia y Ib se caracterizan por ser los dos grupos de mayor toxicidad

según la Organización Mundial de la Salud. Esta clasificación se basa en la concentración del ingrediente activo con el que ha sido elaborado y el estado físico del producto formulado.

2.3. La enzima colinesterasa.

2.3.1. Acetilcolina:

Neurotransmisor endógeno, a nivel de la sinapsis y las uniones neuroefectoras colinérgicas en los sistemas nervioso central y periférico. La acetilcolina media el cambio de potencial de membrana para la transmisión de impulsos nerviosos. La acetilcolina es metabolizada por la enzima acetilcolinesterasa con la consiguiente interrupción de la transmisión del impulso nervioso, la acción de la acetilcolina debe ser muy rápida, cerca de 1/1500 segundos. Por lo cual la acetilcolinesterasa hidroliza rápidamente en colina y ácido acético (Goodman y Gilman, 1993; Fernández, 1996; Henao y Corey, 1991).

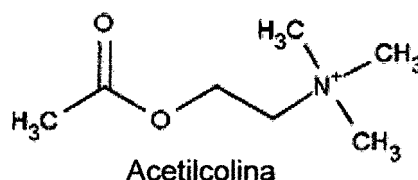


Figura N° 01: Estructura química de la acetilcolina.

Fuente: Henao y corey (1991).

2.3.2. Colinesterasa:

Desde inicios del siglo XX se empezó a sospechar sobre la existencia de una enzima que transformaba la acetilcolina en colina y ácido acético. Esta enzima colinesterasa abunda en las células postsinápticas de tejidos con rica inervación colinérgica.

Como la colinesterasa se encarga de destruir el neurotransmisor acetilcolina en la sinapsis nerviosa, su inactivación produce aumento de acetilcolina en el

receptor y por lo tanto se incrementa las reacciones colinérgicas, de los tipos nicotínicos y muscarínicos, tanto centrales como simpaticomiméticos (INCAP/PLAG, 1996; Goodman y Gilman, 1993).

2.3.2.1. Clasificación de las colinesterasas.

a. Acetilcolinesterasa:

También llamada colinesterasa verdadera, eritrocitaria (Ace) específica o de tipo e, se encuentra localizada exclusivamente en las neuronas, en las sinapsis ganglionares de la estructura neuromuscular del organismo y en los eritrocitos.

Es un excelente biomarcador, ya que mide directamente el efecto de la intoxicación en el organismo y es poco influenciado por otros factores diferentes a la exposición a organofosforados y carbamatos. Su función es la de hidrolizar el neurotransmisor acetilcolina en ácido acético y colina. La reacción química producida en este proceso es:

Paso 1:

Acetilcolina + enzima (Acetilcolinesterasa) $\longrightarrow$ Colina + Acetilcolinesterasa acetilada

Paso 2:

Acetilcolinesterasa acetilada + H₂O $\longrightarrow$ Acetilcolinesterasa + ácido acético

La acetilcolinesterasa produce la inactivación de la acetilcolina, con la consiguiente disminución de la transmisión del impulso nervioso. La acción de la acetilcolina es muy rápida, se estima que es capaz de hidrolizar una molécula de acetilcolina en ácido acético y colina en un milisegundo.

La colina puede regresar a la membrana pre sináptica y ser reutilizada en la síntesis de la acetilcolina. En la Figura N° 01 podemos observar un esquema en el que se representa la transmisión nerviosa en la sinapsis colinérgica. La colina puede regresar a la membrana pre sináptica y ser reutilizada en la síntesis de la acetilcolina (Fernández, 1996).

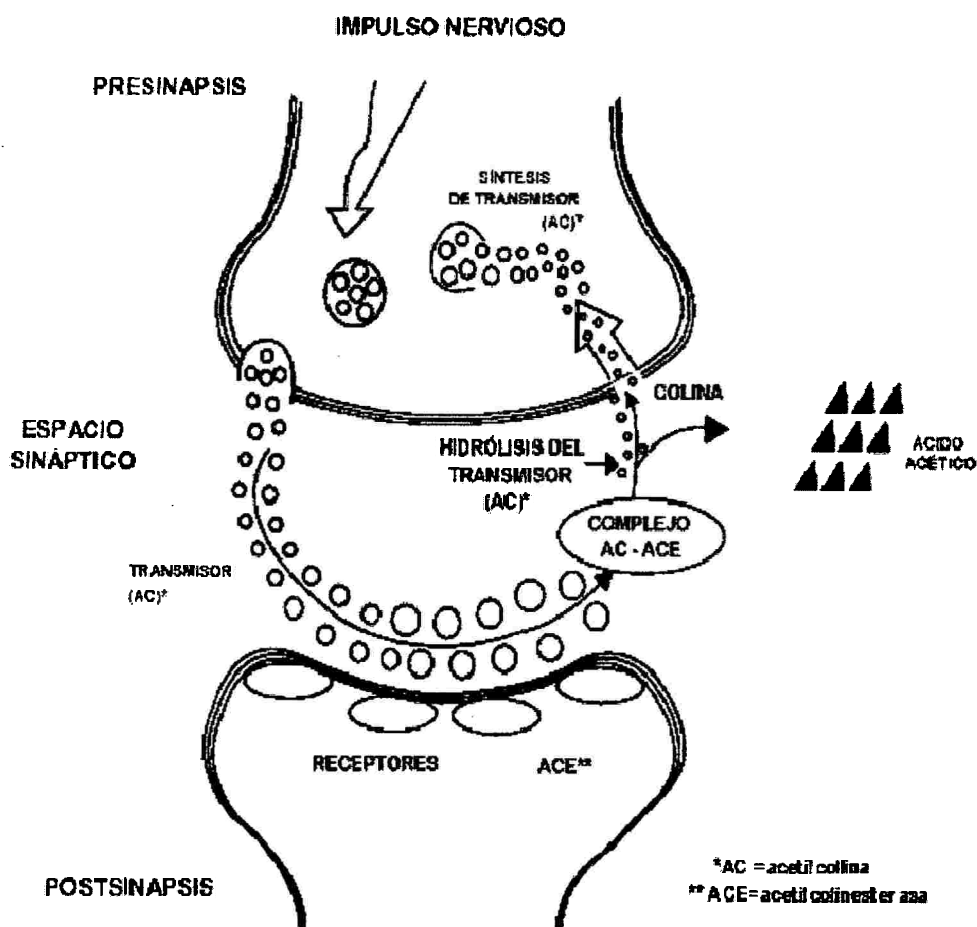


Figura N° 02: Esquema del proceso fisiológico neuromuscular durante la estimulación.

Fuente: INCAP/PLAG/SALUD/OPS (1996).

b. Pseudocolinesterasa:

También denominada colinesterasa inespecífica, plasmática o sérica, butirilcolinesterasa o de tipo s, está presente en casi todos los tejidos, principalmente en el hígado y el plasma, y en poca concentración en el sistema nerviosos central y periférico. Es sintetizada en el hígado. Se desconoce su verdadera función fisiológica, posiblemente sea la hidrólisis de otros ésteres de la colina, diferentes a la acetilcolina (Fernández, 1996).

Para los dos tipos de colinesterasa, una actividad de 80% o menos del nivel basal previo a la exposición, indica sobreexposición a un inhibidor de

colinesterasa y es motivo para realizar una investigación de las condiciones del puesto de trabajo y de las prácticas laborales con el fin de determinar los motivos de la sobreexposición. Por otro lado, con una disminución del 30% o mayor del valor basal de la colinesterasa eritrocitaria o de 40% o más del valor basal de la colinesterasa plasmática es recomendable indicar el retiro de la exposición. Porcentajes de inhibición de colinesterasa eritrocítica del 50 a 60%, en presencia de síntomas, indican intoxicación, por lo que estos individuos deben ser hospitalizados (OMS, 1987; Henao, 1997).

2.4. Mecanismo de acción de los plaguicidas inhibidores de la colinesterasa.

Los compuestos organofosforados y carbamatos reaccionan con la enzima de manera similar a la acetilcolina es decir inhiben competitivamente la actividad colinesterásica comportándose como sustancias anticolinesterásicas (permitiendo así que la acetilcolina siga ejerciendo su actividad).

La enzima acetilcolinesterasa es la responsable de la destrucción y terminación de la actividad biológica del neurotransmisor acetilcolina, al estar esta enzima inhibida se acumula acetilcolina en el espacio sináptico alterando el funcionamiento normal del impulso nervioso. La acumulación de acetilcolina se produce en las uniones colinérgicas neuroefectoras (efectos muscarínicos), en las uniones mioneurales del esqueleto y los ganglios autónomos (efectos nicotínicos) así como en el sistema nervioso central (Dueñas, 1999).

Seguidamente se muestra de qué manera los plaguicidas de tipo organofosforados y carbamatos actúan sobre el organismo humano.

Paso 1:

$AB + \text{acetilcolinesterasa} \longrightarrow B + \text{acetilcolinesterasa modificada (A)}$

Paso 2:

$\text{Acetilcolinesterasa modificada (A)} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow A + \text{Acetilcolinesterasa}$

Donde AB representa la molécula del organofosforado o carbamato.

- En el primer paso, la parte ácida (A) del plaguicida se incorpora covalentemente en el sitio activo de la enzima, mientras que se libera su fracción alcohólica (B).
- En el segundo paso, una molécula de agua libera la parte ácida (A) del plaguicida, dejando la enzima libre y, por lo tanto, reactivada. Este proceso de reactivación dura menos tiempo con los carbamatos, mientras que con los organofosforados puede ser mucho más prolongado e incluso llegar a ser irreversible (Córdova y col, 1999; Henao y Corey, 1991; Huamani y Sánchez).

2.5. Plaguicidas organofosforados y carbamatos.

2.5.1. Plaguicidas organofosforados:

2.5.1.1. Usos:

Se incluyen más de 200 sustancias químicas que se emplean como insecticidas, nematocidas, herbicidas, fungicidas, plastificantes y fluidos hidráulicos (en la industria). También son utilizados como armas químicas (Goodman y Gilman, 1993; CONAPMAS, 1989).

2.5.1.2. Propiedades:

Liposolubles: Facilitan su absorción porque atraviesan fácilmente las barreras biológicas (piel, mucosas), también penetran en el Sistema Nervioso Central. Algunos productos pueden almacenarse en tejido graso lo que puede provocar toxicidad retardada debido a la liberación tardía.

Mediana tensión de vapor: Lo que hace que sean volátiles facilitando la absorción inhalatoria.

Degradables: Sufren hidrólisis en medio alcalino en tierra y en líquidos biológicos, no siendo persistentes en el ambiente (Dueñas y col, 1997; INCAP/PLAG, 1996; Iñiguez, 1992).

2. 5.1.3. Presentaciones:

Los insecticidas de uso doméstico que contienen compuestos organofosforados vienen en concentraciones muy bajas, generalmente del orden del 0.5% - 5% (Anexo N° 04). Se presentan generalmente en forma de aerosoles y cintas repelentes (Albert, 1997; Dueñas y col, 1997).

Por otro lado los compuestos de uso agrícola están formulados a altas concentraciones que varían desde 20% - 70% del principio activo. Su presentación más frecuente es en líquido con diferentes tipos de solventes, generalmente hidrocarburos derivados del petróleo como tolueno, xileno, esto favorece la absorción del principio activo (Anexo N° 05). Estas presentaciones reciben el nombre de concentrados emulsionables. Existen además presentaciones sólidas en forma de polvos, polvos humectables, gránulos, que son menos tóxicas por la forma de presentación dada la menor absorción (Henao y Corey, 1991).

2.5.1.4. Características químicas de los compuestos organofosforados (Jeyaratman y Maroni, 1994; Henao y Corey, 1991; Iñiguez, 1992).

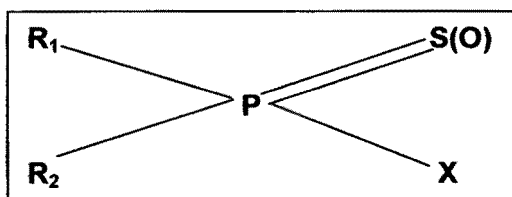


Figura N° 03: Estructura básica de los organofosforados.

Fuente: Córdova y col (1999).

Donde R_1 y R_2 pueden ser alquilo, alcoxi, arilo, amido u otros y X puede ser un grupo haluro, fenoxi, fosfato, carboxilato, u otros.

- a. Los compuestos organofosforados son ésteres, amidas o tioderivados del ácido fosfórico, fosfónico, fosforotioico o fosfonotioico.

b. Cuando el átomo que se une al fósforo con el doble enlace es el oxígeno, el compuesto se denomina oxón y es un potente inhibidor de la colinesterasa. Sin embargo con el oxígeno en esta posición, se favorece la hidrólisis del compuesto, especialmente bajo condiciones alcalinas. Para hacerlos más resistentes a la hidrólisis, se ha sustituido al oxígeno por un átomo de azufre. Estos compuestos son llamados tiones y son pobres inhibidores de la colinesterasa, pero tienen la característica de atravesar la membrana celular más rápidamente que los oxones (Figura N° 04). En el ambiente los tiones son convertidos en oxones por acción de la luz solar y el oxígeno. En el organismo son convertidos por acción de las enzimas microsomales del hígado.

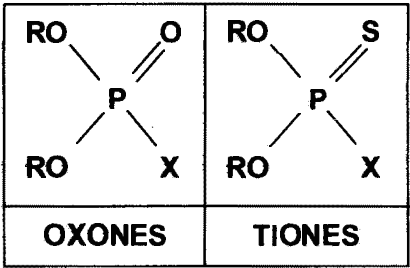


Figura N° 04: Estructura química general de los plaguicidas organofosforados.
Fuente: Henao y Corey (1991).

2.5.1.5. Clasificación de los compuestos organofosforados.

(Albert, 1997; Jeyaratnam y Maroni, 1994; Souza, 1996).

Organofosforados no sistémicos o de contacto:

Estas sustancias deben ser lo suficientemente estables a las condiciones del medio ambiente y al mismo tiempo tener condiciones físicas adecuadas para ser absorbidas por los tejidos de los insectos que rodean la cutícula, recubrir el canal alimenticio o el sistema traqueal adyacente, y luego ser transportadas intactas hacia el sitio de acción de los tejidos susceptibles (Anexo N°05).

Organofosforados sistémicos:

Los organofosforados sistémicos son compuestos que frecuentemente son transformados en cantidades considerables dentro del organismo, ya sea en productos de descomposición menos tóxicos o productos metabólicos que también tienen propiedades insecticidas y acaricidas (Anexo N°05).

2.5.1.6. Toxicocinética.

Absorción: Se absorben por las vías respiratoria, dérmica y digestiva. La exposición ocupacional es más común por vía dérmica y pulmonar, y la ingestión es más común en casos de envenenamiento accidental o por suicidio.

Biotransformación: La transformación de organofosforados es a nivel hepático por procesos de hidrólisis, conjugación con glutatión y oxidasas. En algunos casos pueden producirse metabolitos más tóxicos.

Eliminación: La eliminación es por orina y en menor cantidad por heces o aire espirado, su máxima excreción se produce a las 48 horas (Davies y col, 1985; Dueñas y col, 1997).

Mecanismo de acción: Los compuestos organofosforados inactivan la actividad de la enzima acetilcolinesterasa, mediante inhibición enzimática competitiva e irreversible, su mecanismo de acción se basa en la fosforilación de la enzima acetilcolinesterasa en las terminaciones nerviosas, provocando inhibición de la misma. El átomo central de fósforo de estos compuestos organofosforados tiene una deficiencia de electrones y esta configuración favorece la atracción hacia el sitio esteárico de la acetilcolinesterasas que posee un excedente de electrones. El fósforo forma un enlace covalente con el grupo nucleofílico de la enzima (Jeyaratnam y Maroni, 1994; Córdova y col, 1999).

2.5.2. Plaguicidas carbámicos.

2.5.2.1. Usos:

Existen más de 50 compuestos carbámicos conocidos: se emplean como

insecticidas, fungicidas, herbicidas y nematocidas. Los carbamatos utilizados como insecticidas son alquilcarbamatos (Henao y Corey, 1991; Córdova y col, 1999).

2.5.2.2. Propiedades.

Los carbamatos empleados como insecticidas tienen baja presión de vapor y baja solubilidad en agua; son moderadamente solubles en benceno y tolueno y lo son más en metanol y acetona. La primera etapa de su degradación metabólica en suelos es la hidrólisis (INCAP/PLAG ,1996; Dueñas y col, 1999).

2.5.2.3. Presentaciones:

Su presentación más común es el polvo soluble en disolventes orgánicos, entre los más importantes plaguicidas carbámicos tenemos (Albert, 1997; Iñiguez, 1992):

Carbaryl o serin o metil carbamatos de alfa-naftilo (Dicarban): El cual es un polvo cristalino ligeramente coloreado (rosa o verde pálido), inodoro, insoluble en agua y soluble en los disolventes orgánicos. Se presenta en polvos humidificables al 50% destinados a la preparación de suspensiones o como polvo seco que contiene un 1.5 - 10%.

Propoxosur o metil carbamato de o-ixoproposifenilo (Baygon): Es un polvo cristalino blanco de olor ligeramente fenolado; está dotado de las mismas propiedades de solubilidad que el anterior.

Dimetam (Dimetan), isolam (Primina), pirolam (Pirolam): En conjunto, la toxicidad de los carbamatos empleados como insecticidas se sitúa a mitad de camino entre los organofosforados y los clorados. La dosis peligrosa es de 2 a 3 gramos para el isolam, que es el más tóxico y de 20 gramos o superior para el resto.

- Metomilo (Lannate)
- Carbofurano (Furadam)

- Aldicarb (Temik)

2.5.2.4. Características químicas de los compuestos carbámicos:

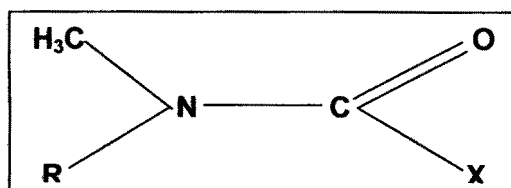


Figura N° 05: Estructura básica de los carbamatos.

Fuente: Henao y Corey, (1991).

En donde R es H o un grupo metilo (CH_3) y X es un alcohol que determina el grado de acoplamiento al centro activo de las colinesterasas y por lo mismo, su capacidad inhibidora. Este alcohol usualmente es un grupo arilo, un heterocíclico o una oxima. La estructura química del carbamato es importante para predecir su grado de toxicidad. Los carbamatos más tóxicos son aquellos que mejor se acoplan al centro activo de la enzima (Henao y Corey, 1991; Córdova y col, 1999).

2.5.2.5. Clasificación de los compuestos carbámicos:

El grupo de los carbamatos corresponde en su mayor parte a derivados del ácido N-metil-carbámico, con una serie de radicales que le dan la acción anticolinesterásica, en el caso de añadir un radical bencénico al oxígeno del éter o bien un hidrógeno o un radical metomilo al átomo de nitrógeno dando lugar a los metil y dimetilcarbamatos. Los ditiocarbamatos tienen actividad anti fúngica y herbicida con poco efecto anticolinesterásico (Córdova y col, 1999).

2.5.2.6. Toxicocinética:

Absorción: Ingresan al organismo a través de la piel, conjuntiva, vía respiratoria y vía digestiva.

Biotransformación: No se acumulan en el organismo; la biotransformación se realiza a través de tres mecanismos básicos: hidrólisis, oxidación y conjugación.

Eliminación: La eliminación se hace principalmente por la orina, las heces y el aire expirado (Davies y col, 1985; Dueñas y col, 1999).

Mecanismo de acción: La acción de los carbamatos, como la de los organofosforados, puede ser de acción directa o retardada (Henao y Corey, 1991).

Los insecticidas carbámicos son activos inhibidores de la acetilcolinesterasa, pero esta inhibición es sólo transitoria, sólo por algunas horas. Hay que dejar sentado que los fungicidas y herbicidas carbámicos no son inhibidores de las colinesterasas. Este hecho resulta de importancia cuando se efectúa actividades de vigilancia en personas expuestas, pues no corresponde para estos plaguicidas practicar el monitoreo mediante la determinación de la enzima. Además, la pronta recuperación de la actividad colinesterásica que se observa en intoxicaciones por insecticidas carbámicos, pueden inducir a confusión en el manejo clínico de los intoxicados cuando transcurren varias horas entre el inicio del cuadro en el terreno y el momento de la atención médica, en que ya pueden encontrarse niveles normales de la enzima (Córdoba y col, 1999; INCAP/PLAG, 1996).

2.6. Intoxicación aguda y crónica por inhibidores de colinesterasa.

Cuando se presenta una exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos, pueden identificarse diferentes efectos de inicio y magnitud variable de acuerdo con la vía y la dosis frente a la cual se presentó la exposición, ya que la severidad de la intoxicación está determinada por la duración y magnitud de la exposición. Clásicamente se describen tres síndromes (OPS/OMS, 1986; Sanford, 1988; Huamaní y Sánchez, 2000).

2.6.1. Síndrome muscarínico: Originado por la estimulación excesiva de los receptores muscarínicos de los órganos con inervación colinérgica y caracterizado por miosis, bradicardia, broncorrea, broncoconstricción, dolor

abdominal tipo cólico, diarrea, sialorrea, hipotensión, visión borrosa e incontinencia urinaria. Este se presenta en mayor proporción.

2.6.2. Síndrome nicotínico: Ocasionado por la acumulación de acetilcolina en los receptores nicotínicos, se caracteriza por la presencia de fasciculaciones musculares, debilidad muscular, midriasis, taquicardia e hipertensión. La debilidad muscular puede desencadenar una parálisis respiratoria que origina una falla respiratoria.

2.6.3. Síndrome de compromiso del sistema nervioso central:

Ocasionado por inhibidores de colinesterasa que tienen la propiedad de atravesar la barrera hematoencefálica; se caracteriza por síntomas como ansiedad, agitación, insomnio, cefalea, vértigo, visión borrosa, depresión, temblores y otros síntomas inespecíficos. Puede presentarse un rápido deterioro del estado de conciencia originando confusión, letargia, convulsiones y coma.

La recuperación de la actividad de la acetilcolinesterasa ocurre por la síntesis de nueva enzima, por defosforilación lenta y espontánea de esta (en intoxicación con carbamatos) y como resultado del tratamiento con oximas. La rapidez y cantidad de este proceso va a depender de las características físico-químicas del plaguicida, así como del tratamiento administrado. Es importante tener en cuenta que durante la fase aguda de la intoxicación, se presenta el mayor riesgo de mortalidad a causa de paro cardiorespiratorio.

2.6.4. Síndrome Intermedio:

El cuadro clínico que se presenta después de la aparente recuperación de la intoxicación aguda con organofosforados se conoce como síndrome intermedio, ya que inicia después de la resolución de la crisis colinérgica aguda pero antes del desarrollo de la neuropatía retardada inducida por organofosforados. Aparece 24 a 96 horas después de la crisis colinérgica y se presenta en el 20% de los pacientes con intoxicación moderada a severa por organofosforados,

especialmente por vía oral, sin que exista una asociación específica con algún organofosforado en particular. Se origina por efecto de la acumulación de acetilcolina en los receptores nicotínicos y se caracteriza por el inicio progresivo de debilidad de los músculos proximales de las extremidades, que va comprometiendo los músculos flexores del cuello y, por último, los músculos respiratorios (diafragma, músculos intercostales), llegando a originar falla respiratoria en caso de no instaurar tratamiento oportuno. También puede generar debilidad en músculos inervados por algunos pares craneales. Después de un periodo de 4 a 20 días se resuelve sin dejar secuelas, excepto en las posibles complicaciones derivadas de la intubación prolongada (Guyton, 1992).

2.6.5. Neuropatía retardada inducida por organofosforados:

La neuropatía periférica puede presentarse días o semanas después de la exposición aguda a organofosforados; en caso de exposición crónica su inicio es incierto (meses e incluso años). Este retraso está relacionado con la dosis del agente tóxico y con su naturaleza química. Algunos organofosforados inducen efectos neurotóxicos retardados después de una sobreexposición aguda. Clínicamente se manifiesta como una parálisis ascendente de las extremidades inferiores originada por la degeneración axonal de los nervios motores. Este efecto neurotóxico retardado es independiente de la inhibición de la acetilcolinesterasa y es atribuido a la fosforilación de una esterasa específica del tejido nervioso conocida como esterasa neurotóxica (NTE). Esta enzima se encuentra en el tejido nervioso, hígado, linfocitos, plaquetas y otros tejidos; su función fisiológica no se conoce claramente, pero se sospecha que se comporta como modulador del metabolismo lipídico y como factor de crecimiento y diferenciación. Este tipo de neuropatía se caracteriza por la desmielinización de los nervios largos y la disfunción neurológica que se genera, aparece entre 1 a 3 semanas después de la exposición aguda. Principalmente es de tipo motor, pero

también puede cursar con disfunción sensitiva la cual puede ser crónica o recurrente (OPS/OMS, 1986).

2.6.6. Otros efectos por exposición crónica a inhibidores de colinesterasa:

La exposición crónica a bajas dosis, consideradas seguras en relación con la medición de niveles de actividad de colinesterasa, puede originar algunos efectos adversos que no están relacionados claramente con la inhibición de la colinesterasa. Estudios efectuados en trabajadores agrícolas que manipulan plaguicidas han identificado la presencia de síntomas como prurito, adormecimiento de manos y cara, calambres en cuello, brazos y piernas, síntomas respiratorios como tos, irritación de garganta y rinitis; también síntomas como náusea, vómito, diarrea y sudoración excesiva. Neurológicamente se ha identificado mayor relación con aparición de parkinsonismo y alteraciones neurocomportamentales (Henao, 1997).

2.7. Diagnóstico de la intoxicación por plaguicidas.

a. Para los organofosforados:

El diagnóstico de la intoxicación anticolinesterásica se funda de ordinario en los antecedentes de exposición al tóxico, unidos a la aparición de todos o de algunos de los signos y síntomas mencionados. La exposición a un inhibidor indirecto organofosforado puede no dar síntomas hasta después de terminada la jornada de trabajo; en algunos casos la sintomatología se presenta durante la noche por lo que su relación con una intoxicación profesional puede pasar inadvertida en los primeros momentos. La medición de la actividad de la colinesterasa se realiza con sangre entera y en el suero. También hay pruebas a base de estuches colorimétricos o de papeles indicadores. Siempre que se requiere una valorización más precisa se debe utilizar métodos basados en principios espectrofotométricos o de medición del pH. La sangre contiene dos clases de colinesterasa, la eritrocítica o auténtica llamada acetilcolinesterasa que

se encuentra en el tejido nervioso (neuronas), y en la cubierta de los eritrocitos y la colinesterasa plasmática, pseudocolinesterasa o butirilcolinesterasa que es sintetizada por el hígado y está presente en el suero (Albert, 1997; Iovine, 1998; UNMSM y col, 2001).

b. Para los carbamatos:

Los carbamatos tienen ciertas características comunes que los distinguen en varios aspectos importantes de los insecticidas organofosforados. En el caso de una exposición excesiva a un carbamato insecticida, los síntomas de la intoxicación se instauran rápidamente, es decir, durante la exposición o inmediatamente después, pero la incapacidad resultante impide que persista la exposición al obligar al sujeto a interrumpir el trabajo antes de que haya podido absorber una dosis peligrosa. El restablecimiento es rápido y total, y los efectos crónicos o acumulativos son muy improbables. Estas características explican el que no se haya señalado ningún caso de intoxicación grave por exposición profesional a los carbamatos. El diagnóstico se basa ante todo en la clínica y en la determinación de la colinesterasa, aunque ésta debe realizarse de inmediato pues se reactiva rápidamente luego de una intoxicación. La historia clínica y la aparición de síntomas característicos nos orientarán hacia el diagnóstico (Dueñas y col, 1999; UNMSM y col, 2001).

Otras causas de inhibición de la colinesterasa.

Hay muchas enfermedades que alteran los niveles de la enzima acetilcolinesterasa, ya sea aumentando o disminuyendo su acción.

Disminuyendo su actividad:

- Hepatitis aguda
- Cirrosis con metástasis
- Infecciones agudas
- Embolias pulmonares

- Distrofia muscular
- Insuficiencia cardíaca
- Infarto al miocardio
- Desnutrición
- Hipoalbuminemia
- Anemia
- Embarazo
- Ciclo menstrual
- Cáncer

Aumentan su actividad:

- Tirotoxicosis
- Diabéticos obesos
- Pacientes ansiosos
- Síndrome Nefrítico
- Ejercicio intenso

La colinesterasa sanguínea depende de la función hepática y su actividad como índice y prueba funcional (Irvine, 1998; Sanford, 1988).

2.8. Tratamiento y prevención de la intoxicación por plaguicidas.

2.8.1. Tratamiento: El tratamiento para los intoxicados con organofosforados sigue dos procedimientos, medidas generales y tratamiento farmacológico (Guyton, 1992; Sanford, 1988; UNMSM y col, 2001).

2.8.1.1. Medidas Generales:

1. Mantener adecuada ventilación y oxigenación en caso de coma, realizar intubación nasotraqueal.
2. Tratamiento del cuadro convulsivo se pueden emplear barbitúricos y diazepam.
3. Lavado de la piel se realiza con agua en abundancia, repitiendo el lavado

dos o tres veces.

4. Lavado gástrico: colocar una sonda nasogástrica y extraer todo el tóxico contenido en el estómago realizar lavados gástricos con agua dejando 25 cc de carbón activo al final del lavado, repitiendo hasta que el aspirado tóxico no huela a tóxico.

2.8.1.2. Tratamiento farmacológico: los principales fármacos que se usan son:

Atropina: Su efecto es competitivo con la acetilcolina en las terminaciones nerviosas se usa una dosis suficiente para producir una leve intoxicación atropínica (midriasis, rubor facial y taquicardia). Se puede comenzar administrando 0.05 mg/Kg I.V. repitiendo dosis de 0.02 mg/Kg cada 15 min. Hasta conseguir la atropinización que se mantendrá menos de 24 horas (Córdova y col, 1999; Goodman y Gilman, 1993).

Reactivadores de colinesterasa:

Oximas: Su acción consiste en reactivar la acetilcolinesterasa mediante la formación de complejo oxima, que desbloquea la oxima para que sea efectiva hay que administrar pralidoxima, que es el antídoto específico en casos de intoxicación por organofosforados, puede reactivar a la acetilcolinesterasa, sin embargo, su administración debe ser inmediato en las primeras 4 a 5 horas ya que la enzima envejecida no es susceptible de ser regenerada. Diluir 1 a 2 g en 100 ml de solución salina e infundir por I.V. en 15 a 30 min. Se deben repetir la dosis al cabo de 1 hora, si persiste la debilidad muscular. En niños de 20 a 40 mg/Kg I.V. (Goodman y Gilman, 1993; Sanford, 1988).

El tratamiento en caso de carbamatos, es idéntico al utilizado en la intoxicación por plaguicidas organofosforados, salvo en el empleo de oximas regeneradoras de la colinesterasa. Así, el lavado gástrico y el de la piel, además de una correcta oxigenación y vigilancia de signos vitales, son medidas útiles. El tratamiento con atropina es el indicado en esta intoxicación. Se utilizan las dosis

descritas para los organofosforados (Fernández, 1996; Guyton, 1992).

2.8.2. Prevención.

En primer lugar paso a dar una serie de recomendaciones generales, para luego referirme a consideraciones más específicas para lograr una protección efectiva contra los plaguicidas, sean organofosforados o carbamatos.

a. Consideraciones generales:

La FAO ha preparado un código de conducta para la distribución y utilización de plaguicidas, basado en normas técnicas internacionalmente aceptadas. Este código fue adoptado en noviembre de 1985 y en él se enuncian las responsabilidades y se establecen normas de conducta de carácter voluntario para los diferentes sectores de la sociedad (en particular los gobiernos y las industrias), a fin de reducir los riesgos derivados de la introducción, distribución y el empleo de plaguicidas. También se define en el código las condiciones en que puedan utilizarse eficazmente los diferentes plaguicidas reduciendo por otra parte al mínimo los riesgos para la salud humana y el medio ambiente. El uso incorrecto de los plaguicidas se debe muchas veces a la ignorancia, que sólo puede combatirse mediante la formación y el adiestramiento. Esta labor educativa puede abordarse de diversos modos formando y adiestrando a los trabajadores sanitarios y agrícolas con funciones de responsabilidad en sus respectivas comunidades, organizando programas y emisiones de radio, o recurriendo a grupos o cooperativas de agricultores, a minoristas o a otras personas con puestos importantes en la comunidad. De momento la etiqueta constituye el medio más práctico y sencillo de facilitar información, sin embargo, las etiquetas exigidas actualmente por muchos servicios oficiales de registro contienen tantos detalles que resultan a menudo incomprensibles. Por consiguiente, suele ser sumamente útil expresar el peligro potencial mediante una segunda etiqueta en la que el color indique claramente la clase de riesgo y

en un sencillo dibujo las precauciones que haya que tomar. Las calaveras y las tibias cruzadas deben ser el símbolo reservado para las formulaciones de las clases muy tóxico o tóxico según proceda. La cruz de San Andrés figurará con la palabra peligroso y otro textualmente se designará con la palabra precaución (OMS, 1992).

b. Consideraciones específicas durante la utilización:

Las medidas esenciales de prevención son las siguientes (Castillo, 1982; Davies y col, 1985; Souza, 1996):

Durante el almacenamiento: Conservar los productos con su embalaje de origen, en locales cerrados con llave, lejos de todo alimento. Estos locales han de ser frescos y ventilados para evitar la acumulación de vapores.

Durante el empleo:

- Los usuarios deben llevar ropas de trabajo adecuadas, guantes impermeables y gafas de protección y evitar la inhalación (mascarillas) de vapores, el contacto de los productos con la piel y cualquier ingestión.
- En caso de contaminación de la piel hay que lavarla inmediatamente con agua y jabón.
- Cambiar de ropa de trabajo si se ha contaminado.
- No se manipularán los productos a contravientos.
- Estará prohibido fumar.
- Se establecerá una rotación con el fin de que los obreros no efectúen los tratamientos durante más de media jornada.

Después de la aplicación:

- Se vaciarán y limpiarán los aparatos en el mismo lugar de trabajo.
- No se tirarán los productos reducibles en las cunetas de las carreteras, en charcas o ríos; por el contrario, se enterrarán lejos de puentes y de pozos.
- Se destruirán o internarán los embalajes vacíos.

- Se lavará la ropa de trabajo.
- Es obligatorio lavarse las manos y la cara antes de comenzar a ingerir cualquier alimento.

Se tendrá especial énfasis en distintos Equipos de protección personal, estos pueden clasificarse de la siguiente manera:

Protección de la cabeza: Protección del cabello: un gorro que puede evitar que el polvo se deposite sobre la cabeza con la consiguiente exposición del cuero cabelludo.

Protección de los oídos: Se utilizan tapa orejas o tapones desechables para los oídos en el curso de operaciones ruidosas que no permitan reducir el ruido a un nivel aceptable.

Protección de la cara y los ojos: Capucha o caretas, espejuelos o gafas de seguridad para evitar las salpicaduras.

Equipo respiratorio: Se utilizan máscaras desechables contra polvos.

Protección de manos, pies y piernas: Guantes y guanteras de cuero, botas de gomas o caucho de seguridad.

Ropa protectora: Se han de poner ropas protectoras limpias de caucho natural consistentes en un delantal de cuerpo entero, una gorra o sombrero y guantes. Lleven gafas de seguridad y cuando estén trabajando con líquidos, una protección de plástico que les cubra la cara completamente. Lleven un respirador y cambien el filtro dos veces al día o más frecuentemente si se hace difícil la respiración. Cambien el cartucho después de ocho horas de uso o cuando puedan detectar el olor de los fosfatos orgánicos. Retire el filtro, el cartucho y laven la pieza facial con agua caliente y jabón, la enjuaguen y la sequen después de cada jornada de uso.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Población.

Los agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos del valle de Compañía que se encuentra situado en la provincia de Huamanga, departamento de Ayacucho, es la principal productora de hortalizas, tomates u otros productos agrícolas para abastecer el mercado de Ayacucho.

3.2. Muestra.

Fueron colectadas en total 100 muestras, de los cuales 75 productores hortícolas de ambos sexos (62 varones y 13 mujeres), cuyas edades estuvieron comprendidas entre 17 a 64 años, fueron contactados para participar en el estudio. Y el grupo control fue conformado por 25 (16 varones y 9 mujeres) alumnos de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, pero con la característica de que no estuvieron expuestos a plaguicidas.

3.3. Metodología empleada.

3.3.1. Recolección de muestra.

A cada participante se le explicó individualmente la naturaleza y alcances de la investigación, así como el carácter voluntario de su participación. Una vez obtenido su consentimiento verbal, se les aplicó una encuesta personal con el fin

de excluir a los que padecían enfermedades que alteran los niveles de colinesterasa o tomaban medicamentos y afirmaron no contar con buena salud.

Se tomaron al azar las 75 muestras de agricultores de ambos sexos para lo cual se tomaron en cuenta algunos criterios de inclusión (Huamaní y Sánchez, 2000; Henao y Corey, 1991):

- Individuos mayores de 17 años que declararon haber trabajado con plaguicidas en un periodo no menor a 14 días antes de la toma de muestra.
- No se consideró mujeres gestantes
- No se consideró mujeres en periodo menstrual
- Ni individuos que seguían algún tratamiento farmacológico o padecen algunas patologías que están relacionados con la disminución de los valores normales de la enzima colinesterasa (Anexo N° 03).

3.3.2. Toma de muestras biológicas en agricultores:

Fueron obtenidas mediante punción venosa del antebrazo entre los meses de agosto y setiembre de 2010; las muestras del grupo en estudio fueron tomadas en cinco sesiones (días) y las del grupo de control en tres sesiones (días). De cada persona se extrajo 5 mililitros de sangre sin anticoagulante previa asepsia. Todas las muestras recolectadas fueron rotuladas y trasladadas en condiciones de temperatura controlada para una mejor conservación de la enzima (temperatura de 2 a 5 °C en un envase de tecnopor) al laboratorio de Toxicología y Química Legal de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica de la UNSCH, para ser centrifugada a 2500 revoluciones por minuto (r.p.m.) por 10 minutos, así se obtuvo el suero, el cual se etiquetó y se refrigeró de 2 a 5 °C para su posterior análisis. Las lecturas espectrofotométricas y determinación del nivel de actividad de la colinesterasa de las muestras de suero se llevaron a cabo en el Centro de Desarrollo, Análisis y Control de Calidad de Medicamentos y Fitomedicamentos en un plazo no

mayor a las 48 horas posteriores a la toma de la muestra.

3.4. Determinación de la actividad de la colinesterasa.

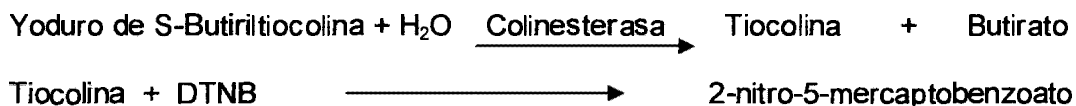
3.4.1. Determinación cuantitativa de la actividad de la colinesterasa sérica- método de Ellman modificado (Técnica estandarizada por Wiener lab.).

Método:

Es un método cinético espectrofotométrico a una longitud de onda de 405 nm para la determinación de colinesterasa en suero o en plasma (temperatura de 25° C.).

Fundamento (Goodman y Gilman, 1993; Iovine, 1998):

La enzima colinesterasa cataliza la hidrólisis de los ésteres de colina, tal como la S-butiltiocolina, con máxima actividad a pH 7,7. Como sustrato se emplea el Yoduro de S-butiltiocolina que es escindido muy fácilmente por acción de la colinesterasa del plasma a tiocolina. La tiocolina liberada reacciona con el ácido 5,5'- ditiobis - 2 - nitrobenzoico (DTNB) produciendo un compuesto de color amarillo, el ditiobisnitrobenzoato, el cual en medio alcalino genera compuestos resonantes de color amarillo, esta reacción es:



La velocidad de aparición de la coloración es proporcional a la actividad enzimática y se mide a 405 nm a una temperatura fija de 25° C (Ellman y col, 1961).

3.4.2. Reactivos Principales (Set de Colinesterasa, Wiener Lab. R):

Reactivo 1: viales conteniendo ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoico (DTNB) en buffer fosfatos para un pH final de la mezcla de reacción de 7,7.

Reactivo 2: viales conteniendo Ioduro de S- butiriltiocolina

Reconstituyente 1: Solución acuosa con conservantes

Reconstituyente 2: Solución acuosa con conservantes

3.4.3. Concentraciones Finales:

- Ioduro de S- butiriltiocolina : 6 mmol/l
- DTNB : 0.25 mmol/l
- Buffer fosfatos : 50 mmol/l, pH 7, 7

3.4.4. Condiciones de Reacción:

- Longitud de onda: 405 nm.
- Temperatura de reacción: 25° C. La temperatura de la mezcla de reacción debe ser estrictamente mantenida a la temperatura seleccionada.
- Tiempo de reacción: 3 minutos
- Volumen final de reacción: 1,51 ml

Los volúmenes de muestra y reactivos pueden variarse proporcionalmente, sin que se alteren los factores de cálculo.

Materiales:

- Agujas descartables de #20 x 1 ½
- Baño maría
- Beaker de 10 mL.
- Caja de tecknopor
- Centrífuga
- Celdas de plástico cuadradas de 10mm de longitud de paso de luz (ancho), Glass Quartz, marca cole Pamer, capacidad 3,5 mL.
- Cronómetro
- Erlenmeyer de 10 y 200 mL.
- Espectrofotómetro
- Etanol 98°
- Fiolas de 10, 100, 200 mL.
- Gradillas para tubo de ensayo
- Micropipetas automáticas de 10 µL.

- Ligaduras de goma
- Papel absorbente
- Pipetas de 1, 2, 5 y 10 mL.
- Refrigerador
- Tubos de Khan de vidrio

3.5. Método operatorio.

3.5.1. Procedimiento con diferencia de tiempo fijo a, 25° C.:

Se pre incubó la cantidad necesaria de reactivo 2 reconstituido, a la temperatura seleccionada durante algunos minutos. En una cubeta se ha mantenido a la temperatura de 25° C. y se colocó lo siguiente:

	PRUEBA
Reactivo 1 reconstituido (reactivo DTNB)	1,2 ml (Se pre incubó x 2 minutos. Luego se agregó)
Muestra (suero)	10 ul (Se homogenizó e inmediatamente se agregó)
Reactivo 2 reconstituido (Yoduro de S - butiriltiocolina)	0,3ml

Inmediatamente se mezcló e incubó durante 15 segundos. Después de ese espacio de tiempo se realizó la lectura de la absorbancia, disparando simultáneamente el cronómetro. Se Volvió a leer luego de 30 y 60 segundos exactos. Y se determinó la diferencia promedio de absorbancia cada 30 segundos ($\Delta A/30\text{seg}$) restando cada lectura de la anterior y promediando los valores. Se Utilizó este promedio para los cálculos.

Nota: Antes de la lectura en el espectrofotómetro se realizó lo siguiente:

- Se ajusta el espectrofotómetro a una longitud de onda de 405 nm (U.V)
- Se ajusta la absorbancia del espectrofotómetro a cero (automático) con el blanco.

3.5.2. Cálculos de los resultados:

La fórmula para el cálculo de la actividad de la colinesterasa sérica está estandarizada por el laboratorio Wiener lab.

$$\text{Acetilcolinesterasa (U/l)} = \Delta A_{30\text{seg}} \times 22210$$

Donde:

$\Delta A_{30\text{seg}}$: Diferencia de absorbancia de cada 30 seg.

U : Representa la cantidad de enzima que convierte un micromol de sustrato por minuto en condiciones estándares.

22210 : Es un valor estándar para todas las muestras

VALORES DE REFERENCIA DE LA COLINESTERASA SÉRICA

$$\text{A una temperatura de } 25^{\circ}\text{C} = 3200 - 9000 \text{ (U/l)}$$

Los valores referenciales considerados en este análisis son establecidos por Wienerlab.

3.6. Análisis estadístico:

Los resultados se expresan en términos de media, desviación estándar y frecuencias. Se comparan las medias del grupo de agricultores expuesto a los plaguicidas y del grupo control, se considera un nivel de significancia de $p < 0,05$ para las pruebas de chi- cuadrado y Mann_Whitney realizada (Wayne, 2002).

IV. RESULTADOS

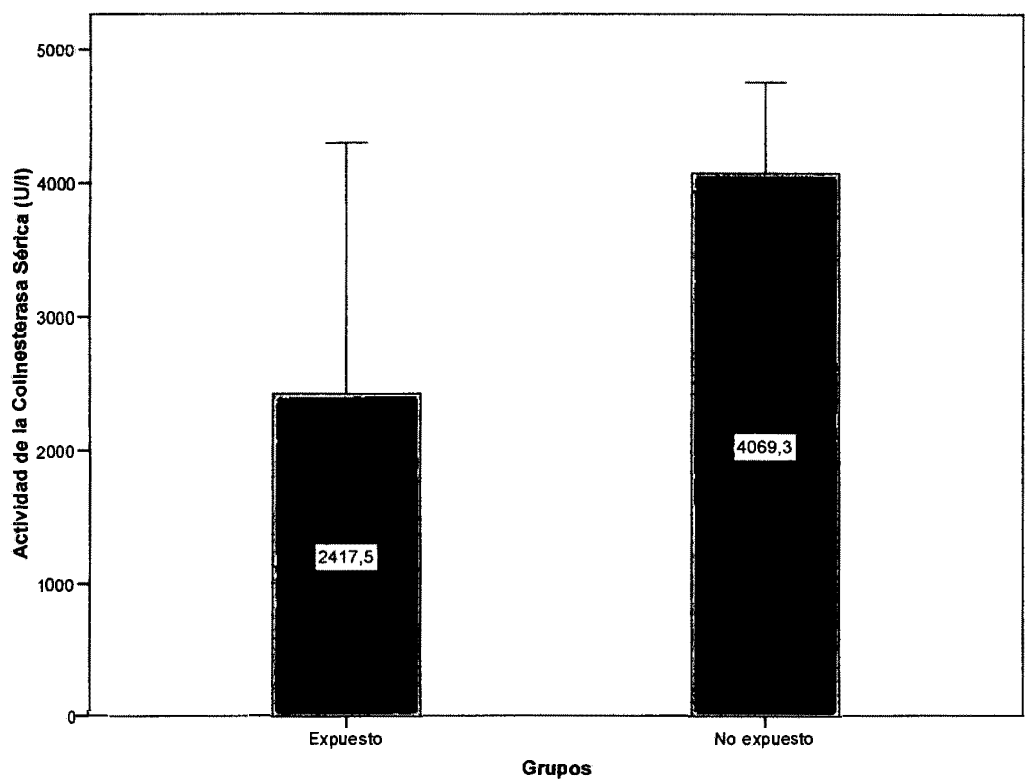


Gráfico N° 01: Valores medios de la actividad de la colinesterasa sérica de personas no expuestas y agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos en el valle de Compañía. Ayacucho-2010.

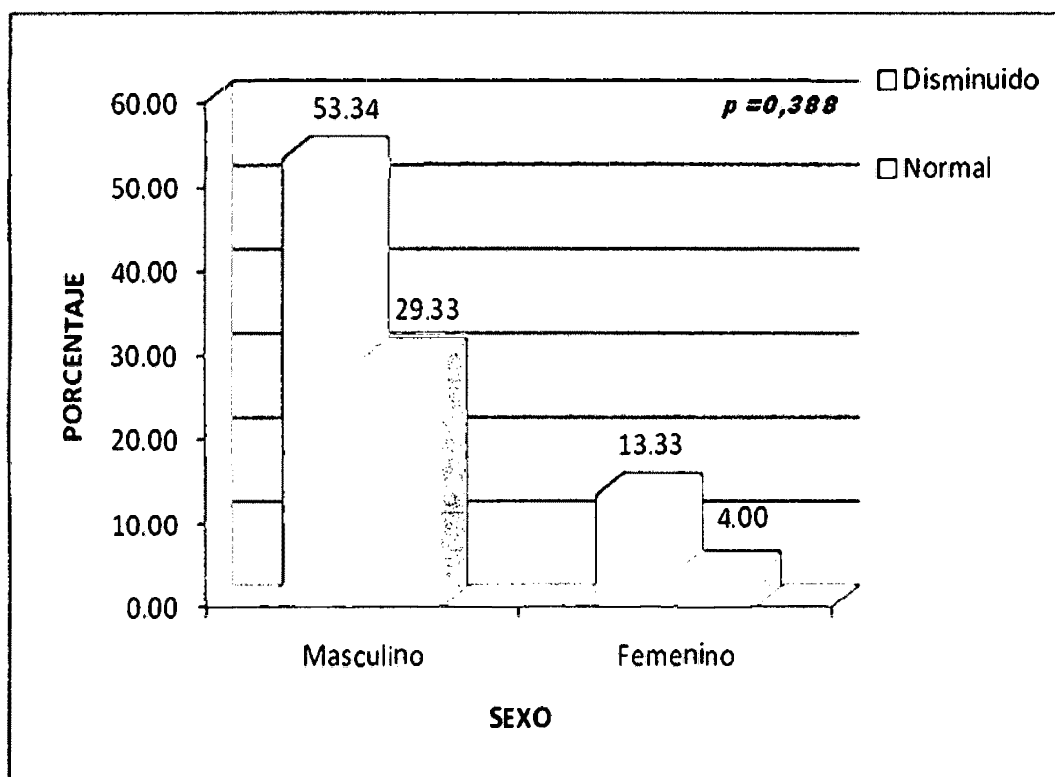


Gráfico N° 02: Frecuencia de los niveles de colinesterasa sérica de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el sexo, en el valle de Compañía. Ayacucho-2010.

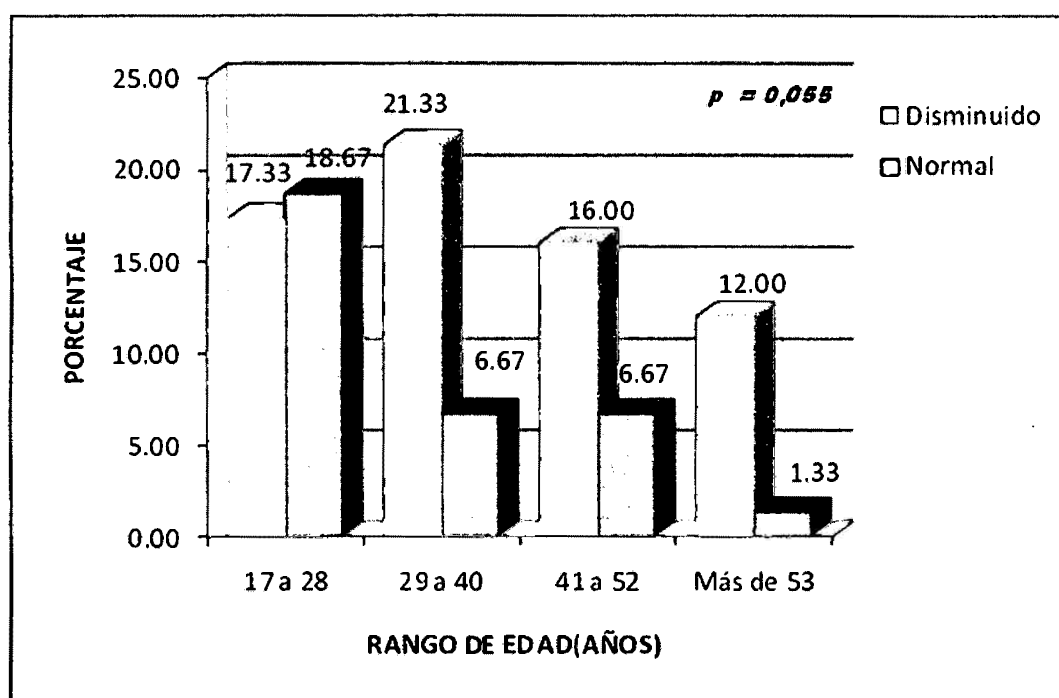


Gráfico N° 03: Frecuencia de los niveles de colinesterasa sérica de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según la edad, en el valle de Compañía. Ayacucho-2010.

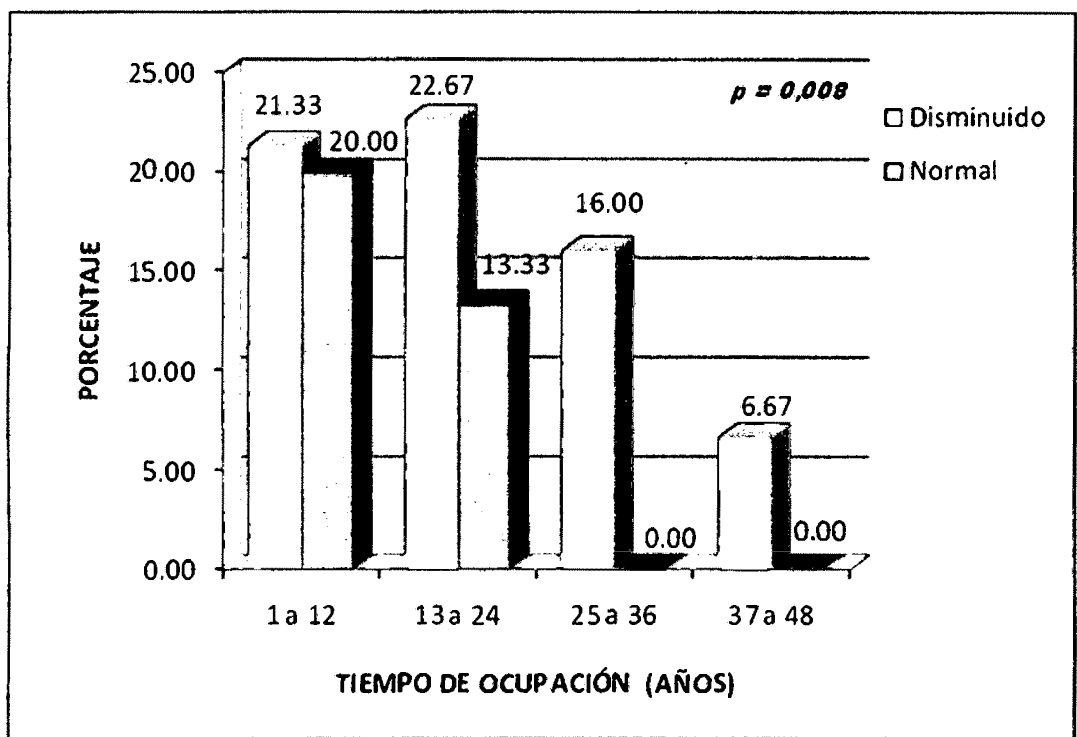


Gráfico N° 04: Frecuencia de los niveles de colinesterasa sérica de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el tiempo de dedicación a la fumigación, en el valle de Compañía. Ayacucho-2010.

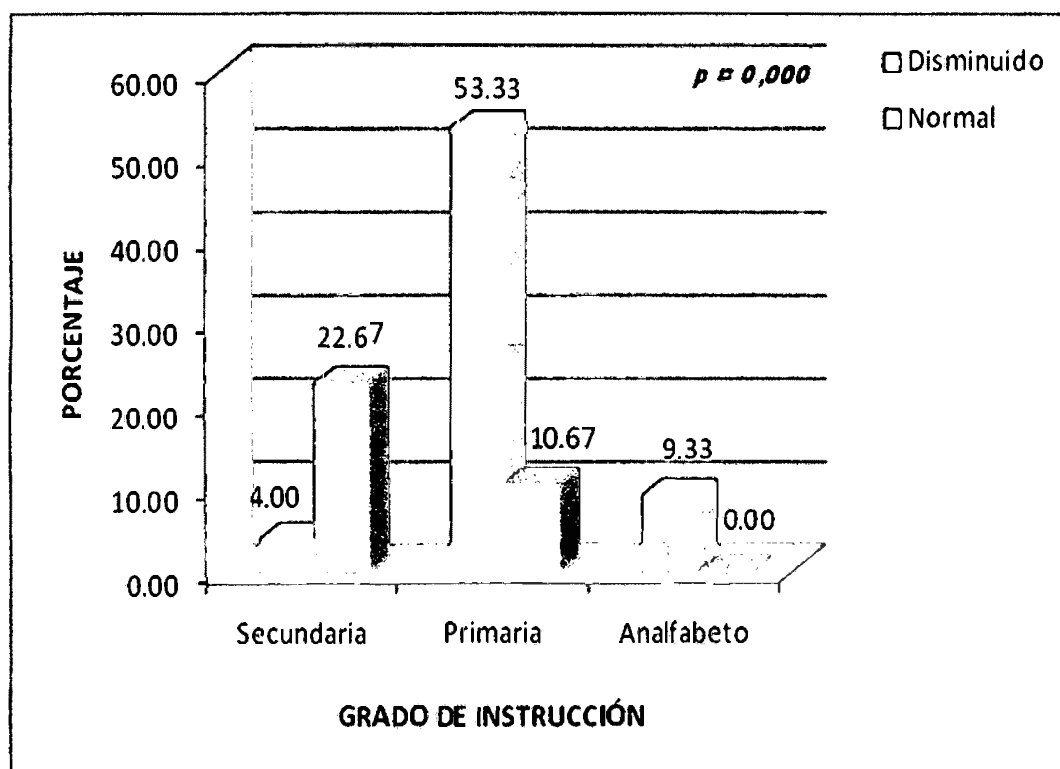


Gráfico N° 05: Frecuencia de los niveles de colinesterasa sérica de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el grado de instrucción, en el valle de Compañía. Ayacucho-2010.

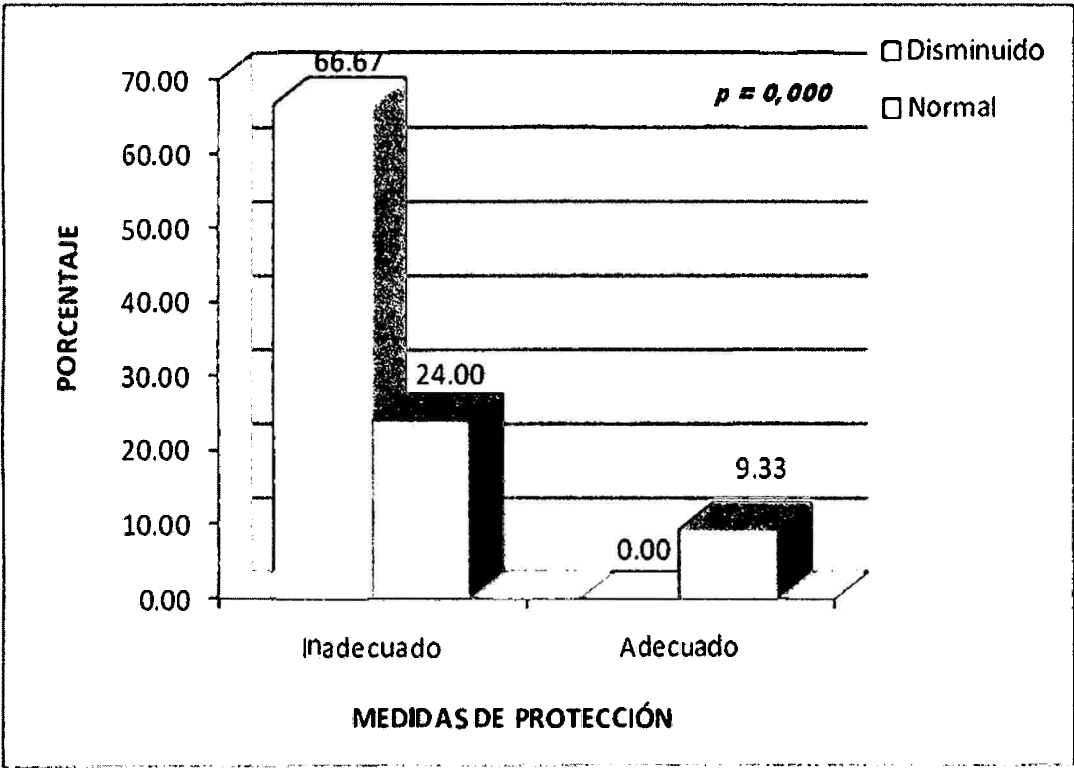


Gráfico N° 06: Frecuencia de los niveles de colinesterasa sérica de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según las medidas de protección utilizadas, en el valle de Compañía. Ayacucho-2010.

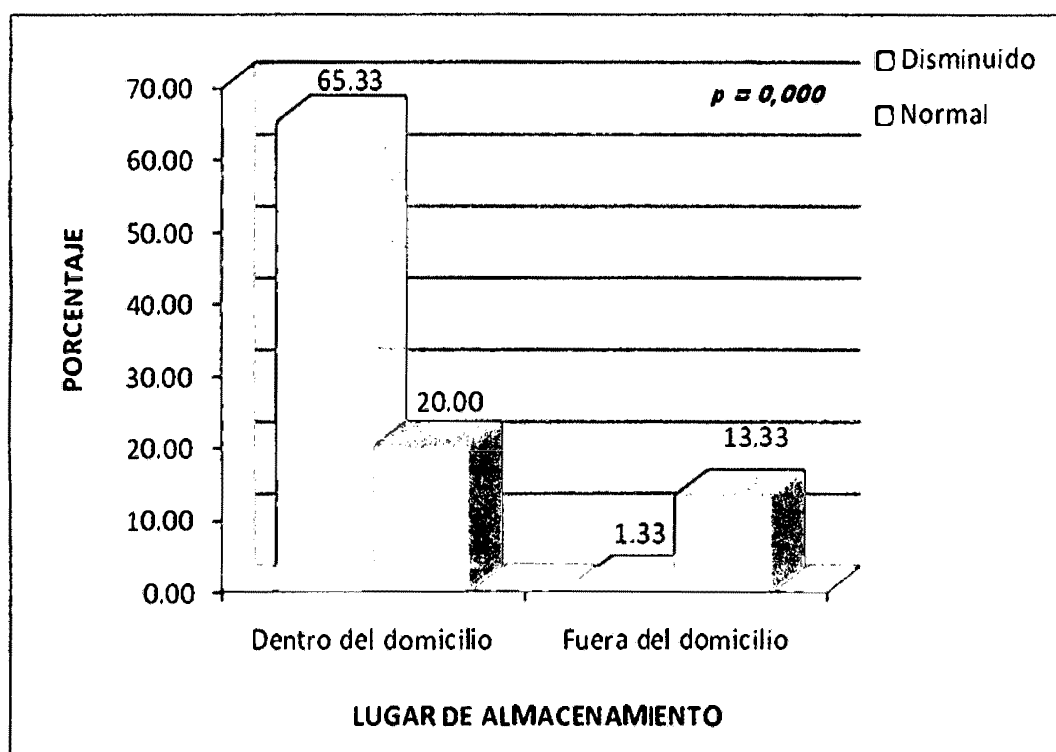


Gráfico N° 07: Frecuencia de los niveles de colinesterasa sérica de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el lugar de almacenamiento de los pesticidas, en el valle de Compañía. Ayacucho-2010.

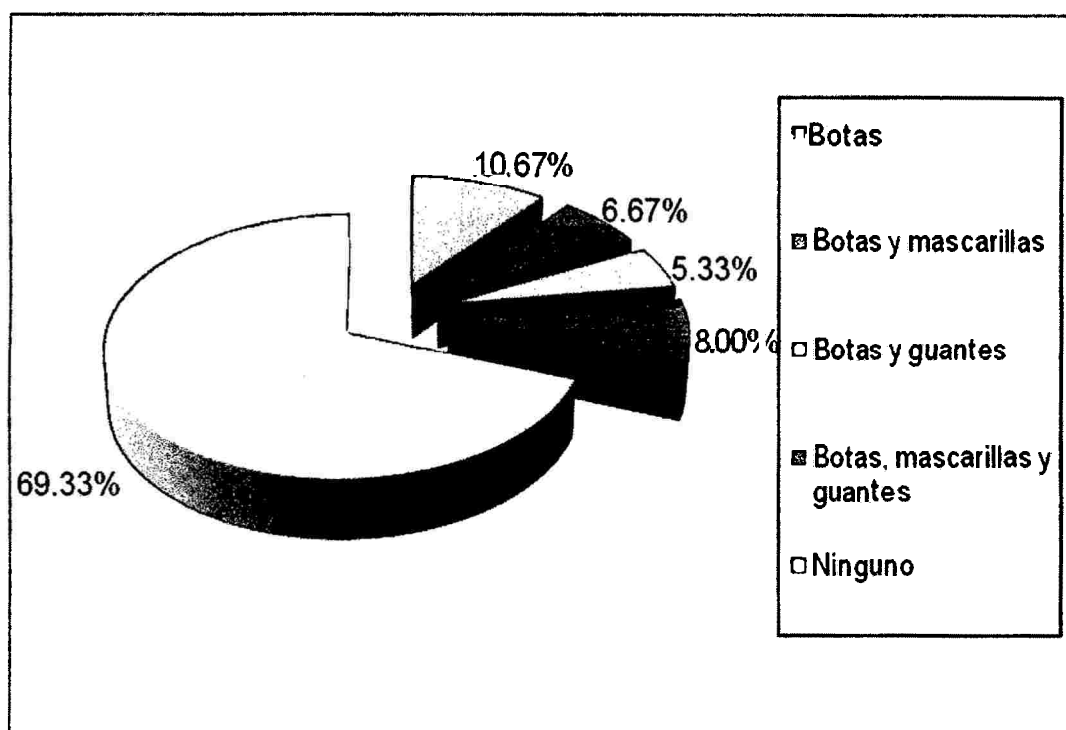


Gráfico N° 08: Frecuencia de los agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según los implementos de protección empleados al momento de la fumigación, valle de Compañía. Ayacucho- 2010.

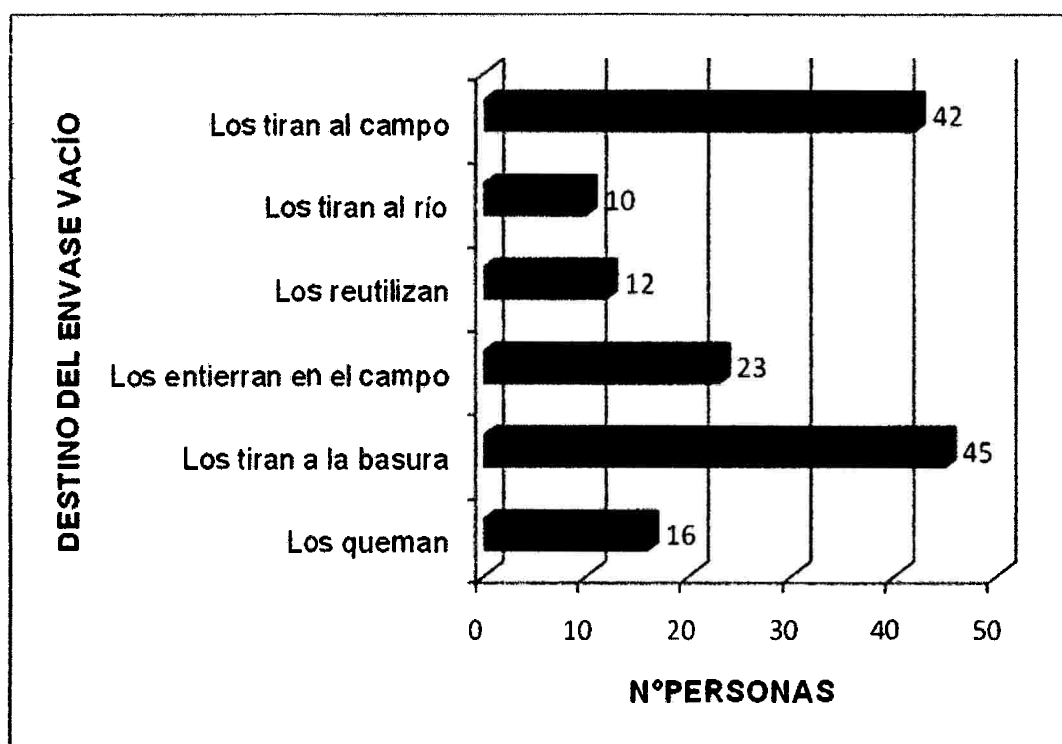


Gráfico N° 09: Frecuencia de los agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el destino que le dan a los envases vacíos de plaguicidas, valle de Compañía. Ayacucho- 2010.

V. DISCUSIÓN

Después del análisis de las 75 muestras tomadas a agricultores que trabajan con pesticidas inhibidores de la colinesterasa y de las 25 muestras tomadas a personas no expuestas a los plaguicidas (grupo de control) se observó lo siguiente:

En el Gráfico N° 01, de acuerdo a la prueba de Mann_Whitney para la actividad de la colinesterasa sérica comparando personas no expuestas y agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos ($U= 61,500$; $Z= -6,975$), existe una alta variabilidad tanto en el grupo de agricultores expuestos a los plaguicidas como en el grupo de control, pero según la desviación estándar la variabilidad es mayor en el grupo de agricultores expuestos (D.E.: 940.91) que en el grupo de control (D.E.: 343.03). Además, para el valor medio de actividad de la colinesterasa sérica de los agricultores que trabaja con plaguicidas (2417.49 U/l) y del grupo de control (4069.32 U/l) existe una diferencia de medias estadísticamente significativa ($p<0.0000$), lo cual indica que la exposición a los plaguicidas afecta considerablemente los niveles de colinesterasa sérica en los agricultores expuestos a los plaguicidas. En los trabajos realizados por Huamaní y Sánchez (2000), Cornejo y De La Cruz (2001), determinaron que los niveles de colinesterasa en sangre de los agricultores (valle de Mala y de Huaral

respectivamente), se encontraron por debajo de los niveles normales, entonces estaríamos demostrando que la exposición del tipo laboral, los plaguicidas del tipo organofosforados y carbamatos inhiben la enzima colinesterasa.

En el Gráfico N° 02: De acuerdo a los resultados sometidos a la prueba estadística Chi Cuadrado no se halló significancia estadística ($\chi^2 = 0.744$; $p=0.388$), lo que indica que los niveles de colinesterasa sérica en personas expuestas a plaguicidas organofosforados y carbamatos no está relacionado con el sexo de las personas en estudio, es decir tanto los varones que fumigan como las mujeres que se dedican a esta actividad que lo tengan disminuido o normal la enzima colinesterasa sérica no depende del sexo. En la gráfica se observó, que los niveles normales de colinesterasa sérica se presentó en el sexo masculino siendo 22 casos (29.33 %) y el mayor porcentaje de casos dentro de los rangos normales y en el sexo femenino se presentó tan solo 03 casos (4.0%) de normales, pero no existe una diferencia de medias estadísticamente significativa de acuerdo al nivel de significancia usado ($p<0,05$), es decir no se puede afirmar que los varones tienen niveles de actividad de colinesterasa sérica superiores al de los mujeres. En los trabajos realizados por Cornejo y De La Cruz (2001), Malpartida y Sánchez (2001) así como la Universidad Tecnológica del Cibao (1997), estamos de acuerdo que no existe diferencia estadísticamente significativa de acuerdo al nivel de significancia usado ($p<0,05$), es decir no se puede afirmar que el sexo de las personas está relacionado con la inhibición de los niveles de colinesterasa sérica.

Gráfico N° 03: Señala que sometidos estos resultados a la prueba estadística Chi Cuadrado no se halló significancia estadística ($\chi^2 = 2.732$; $p=0.055$), lo que indica que los niveles de la colinesterasa sérica según la edad de los agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos en el valle de Compañía no existe relación con la edad. En la gráfica se observó, que los niveles normales

de colinesterasa sérica se presentó en el rango de edad de 17 a 28 años siendo 14 casos (18.67 %) y el mayor porcentaje de casos dentro de los rangos normales y en el rango de más de 53 años los niveles de casos normales tan solo 01 caso (1.33%) normal. En el que coincidimos con los resultados de García (2002), Huamaní y Sánchez (2000) y la Universidad Tecnológica del cibao (1997) concluyeron que la edad no es un factor que influye en la inhibición de colinesterasa.

En el Gráfico N° 04: Señala que sometidos estos resultados a la prueba estadística Chi Cuadrado se halló significancia estadística ($\chi^2 = 11.828$; $p=0.008$), esto significa que si existe relación entre los niveles de colinesterasa y los años de ocupación (aplicadores o fumigadores), es decir, las personas que tienen mayor tiempo de fumigación tienen mayor porcentaje de niveles bajos de colinesterasa (3.200-9.000 U/l). En la gráfica se observó, que los niveles normales de colinesterasa sérica se presentó en el intervalo de edad de 1 a 12 años siendo 15 casos (20,00%) siendo el mayor porcentaje de casos normales por tanto cuanto más años de ocupación o exposición a estos plaguicidas organofosforados y carbamatos es cada vez menos la frecuencia de casos normales. Lo más importante es que estos resultados coinciden con otros trabajos realizados como el de Cornejo y De La Cruz (2001), Huamaní y Sánchez (2000), García (2002) y la Universidad Tecnológica del Cibao (1997), las personas están expuestas a la intoxicación crónica por el mayor tiempo de fumigación provocando inhibición de la enzima colinesterasa.

En el Gráfico N° 05: Sometidos estos resultados a la prueba estadística Chi Cuadrado se halló significancia estadística ($\chi^2 = 33.525$; $p=0.000$), si existe relación entre los niveles de colinesterasa sérica y el grado de instrucción. En la gráfica se observó, que los niveles normales de colinesterasa sérica se presentó en los agricultores con grado de instrucción secundaria siendo 17 casos (22.67

%) y el mayor porcentaje de casos dentro de los rangos normales y los agricultores con grado de instrucción analfabeto no hay ni un solo caso normal. Esto se explicaría debido a que el nivel educacional representa una variable importante en el conocimiento de riesgos y beneficios de cualquier actividad debido a que mientras el agricultor tenga una mejor preparación más cuidado tiene al usar los plaguicidas ya que posee nociones básicas sobre los peligrosos que son estos para la salud coincidiendo así con los trabajos realizados por Huamaní y Sánchez (2000), García (2002) y la Universidad Tecnológica del Cibao (1997), que el grado de instrucción influye en la inhibición de la enzima colinesterasa.

En el Gráfico Nº 06: Sometidos estos resultados a la prueba estadística Chi Cuadrado se halló significancia estadística ($\chi^2 = 15.441$; $p=0.000$), lo cual significa que si existe relación entre los niveles de colinesterasa sérica de los agricultores expuestos a estos plaguicidas y las medidas de protección utilizadas. En la gráfica se observó que los niveles bajos de colinesterasa sérica se presentó en los agricultores que utilizan inadecuadamente las medidas de protección siendo 50 casos (66.67%) y en los agricultores que utilizan adecuadamente las medidas de protección no hay ni un solo caso de niveles bajos de colinesterasa sérica ya que estos agricultores si usan medidas adecuadas de prevención al momento de fumigar. Estos resultados coinciden con los trabajos realizados de Huamaní y Sánchez (2000) y la Universidad Tecnológica del Cibao (1997), que las medidas de protección al momento de fumigar influyen en la inhibición de la enzima colinesterasa.

En el Gráfico Nº 07: Sometidos estos resultados a la prueba estadística Chi Cuadrado se halló una diferencia estadísticamente significativa ($\chi^2 = 19.229$; $p=0.000$), lo cual se entiende que si existe relación entre los niveles de colinesterasa sérica de los agricultores expuestos a estos plaguicidas y el lugar

de almacenamiento de los plaguicidas. En la gráfica se observó que los niveles bajos de colinesterasa sérica se presentó en los agricultores que almacenan los plaguicidas dentro del domicilio siendo una costumbre muy común en ellos, 49 casos (65.33%) y en los agricultores que almacenan fuera de su domicilio hay poco o casi nada de casos disminuidos de la enzima colinesterasa sérica siendo un solo caso (1.33%) normal, esto se debería a que los agricultores que almacenan los plaguicidas lejos del lugar donde habitan están menos expuestos a estos cuando no están fumigando, estos datos son alarmantes, pues evidencian el poco conocimiento de los agricultores sobre los efectos nocivos de los plaguicidas en el organismo. Los trabajos realizados por Huamani y Sánchez (2000), Cornejo y De La Cruz (2001) así como la Universidad Tecnológica del Cibao (1997), estamos de acuerdo que al almacenar dentro de la vivienda, influye mucho por no contar con un ambiente acondicionado especialmente para ello exponiendo así a todos que habitan en la casa.

En el Gráfico N° 08: Se observó en cuanto al uso de implementos de protección al momento de fumigar que tan sólo el 8,00% (6 casos) de los agricultores usaban guantes, botas y mascarillas, es decir el equipo completo personal. Por otro lado el 69,33% (52 casos) no usaron ningún implemento de protección, siendo este el grupo de mayor incidencia, el 10,67% (8 casos) de ellos sólo usaba botas, el 6,67% (5 casos) usaba sólo botas y mascarillas, y finalmente, el 5,33% (4 casos) usaba sólo botas y guantes, siendo este el grupo de menor incidencia. El poco cuidado que tuvieron los agricultores al momento de fumigar explicaría el bajo nivel de colinesterasa sérica en sus muestras de sangre. Estos resultados son parecidos con los trabajos de Huamani y Sánchez (2000) y la Universidad Tecnológica del Cibao (1997), el uso de los implementos de protección durante la mezcla y la fumigación de los agricultores son escasas así como también algunas de las medidas higiénicas.

En el Gráfico N° 09: Se observó que el principal destino de los envases vacíos de plaguicidas fue el depósito de la basura según lo indicó el 60,00% (45 casos) siendo este el destino de mayor incidencia de los agricultores; el que sigue son el 56,00% (42 casos) indicó que los tiran al campo; finalmente tan sólo el 13,33% (10 casos) indicó que los tiran al río, siendo este el destino de menor incidencia. Los efectos nocivos de los plaguicidas sobre el medio ambiente debido a la inadecuada eliminación de los envases vacíos de plaguicidas repercutirán directamente sobre la forma de vida y salud de los mismos agricultores y sus familias. Coinciden los resultados obtenidos con el trabajo realizado por Huamaní y Sánchez (2000) que el principal destino de los envases vacíos de plaguicidas es el depósito de la basura y pocos casos indicaron que tiraron al río.

VI. CONCLUSIONES

1. Los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en los agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos del valle de Compañía se encontraron por debajo de los valores normales (3200 - 9000 U/l) que representa un 66,67% de los agricultores expuestos.
2. Comparando los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos fue un promedio de 2417,5 U/l y en el grupo control fue un promedio de 4069,3 U/l, siendo estadísticamente significativa ($p < 0,0000$). Se concluye que los plaguicidas inhibidores de la colinesterasa sérica producen una disminución en los niveles normales de dicha enzima en la sangre.
3. De los datos obtenidos en la encuesta se encontró que existe relación entre los niveles de actividad de la colinesterasa sérica con el grado de instrucción, el uso de medidas de protección al momento de fumigar, lugar de almacenamiento de los plaguicidas siendo estadísticamente significativas ($p < 0,005$). No se encontró relación con el sexo y la edad por lo tanto no hay significancia estadística.

VII. RECOMENDACIONES

1. La capacitación a los agricultores que trabajan con plaguicidas inhibidores de la colinesterasa debe ser impartida por las autoridades pertinentes. Se debe tocar puntos como: usos, beneficios y riesgos, formas de protegerse de ellos, manera de almacenarlos y desecharlos, primeros auxilios y reconocimiento de los síntomas en caso de intoxicaciones, entre otros aspectos, lo cual ayudará a disminuir los efectos dañinos sobre la salud y el medio ambiente.
2. Se debe de realizar controles periódicos de los niveles de Colinesterasa sérica en aquellos aplicadores con historia de intoxicación y de los que están en contacto o expuestos a los plaguicidas.
3. Debe evaluarse el riesgo - beneficio de los plaguicidas usados en la actualidad para poder así recomendar su uso o desuso a favor de sustitutos adecuados. Además se debe hacer cumplir las leyes referentes al uso de plaguicidas prohibidos y de los plaguicidas restringidos, la dosis adecuada o niveles permisibles de estos en los cultivos.
4. El estudio y monitoreo de los niveles de residuos de plaguicidas en los productos agrícolas tanto antes como después de la cosecha debe realizarse con frecuencia para poder así asegurar la inocuidad de estos productos alimenticios que llegaran a la población.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Albert, L.** 1997: "Plaguicidas": En introducción a la toxicología ambiental. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. Edit. División de Salud y Ambiente. México.
2. **Aquino, S. y Castro, C.** 2008. Análisis de residuo de Plaguicidas Organofosforados (Methamidophos) en muestras de papa de mercados de Lima Metropolitana. Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico. Lima. U.N.M.S.M.
3. **Bellido, E.** El comercio, 19 de octubre del 2010. "Intoxicado con plaguicida". Ayacucho – Perú.
4. **Castillo, L.** 1982. Información para el manejo seguro de plaguicidas que contienen organofosforados. Serie de información para el manejo orgánico de plaguicidas Nº 1. Edit. Heredia. España.
5. **Consejo Nacional de Protección del Medio Ambiente para la Salud (CONAPMAS).** 1989. Manual básico para la prevención de riesgos en el uso de plaguicidas. Lima.
6. **Córdoba, D., Cadavid, S. y Ramos, J.** 1999. "Inhibidores de colinesterasas" en Toxicología. 2ª Edición. Edit. D. Córdoba P. Medellín - Colombia.
7. **Cornejo, C. y De La Cruz, A.** 2001. "Niveles de Colinesterasa en agricultores y residuos de plaguicidas organofosforados en frutas y hortalizas en el caserío de Cuyo - Huaral". Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico. UNMSM Lima – Perú.
8. **Davies, J., Freed, V. y Whittemore, F.** 1985. Enfoque agromédico sobre manejo de plaguicidas. Algunas consideraciones ambientales y de la salud. Editorial Agromedicina OPS. Washington.
9. **Díaz, S.** 2006. Evaluación de la toxicidad embrionaria en ratones pre tratados con el pesticida organofosforado "Diazinon". tesis para optar el título profesional de Biólogo. UNMSM Lima – Perú.
10. **Dueñas, A., Castrodeza, J. y Lozano, R.** 1997. "Organofosforados: en Intoxicaciones agudas en medicina de urgencia y cuidados críticos". Editorial Masson S.A. Barcelona.
11. **Dueñas, A., Castrodeza, J. y Lozano, R.** 1999. "Carbamatos: en Intoxicaciones agudas en medicina de urgencia y cuidados críticos". Editorial Masson S.A. Barcelona.

12. **Ellman, G., Courtney, K., Andres, V. y Featherstone, R.** 1961. Una nueva y rápida determinación colorimétrica de actividad de acetilcolinesterasa. Edit. Biochem Pharmacol.
13. **Fernández, P.** 1996. Farmacología. Interamericana Mc Graw – Hill. 16^{va} Edición. Mexico D.F.
14. **Galarreta, O., Parhuana, A., Aguilar, S. y Echevarría, F.** 1998. “Polineuropatía retardada inducida por Organofosforados”. Hospital Nacional General Dos de Mayo - Servicio de Santa Ana. Lima– Perú.
15. **García, T.** 2002. Evaluación de los niveles de la colinesterasa plasmática en personas expuestas a plaguicidas organofosforados y carbamatos en la comunidad de Chontaca. Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico. UNSCH. Ayacucho – Perú.
16. **Goodman, A. y Gilman, P.** 1993. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 8^a Edición. Editorial Médica Panamericana. México D.F.
17. **Guyton, A.** 1992. “tratado de fisiología medica”. 8^{va} Edición. Editorial interamericana. Mc Mac, Graw Hill. Madrid – España.
18. **Henao, S. y Corey, G.** 1991. Plaguicidas inhibidores de la colinesterasa. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. ECO/OPS/OMS, serie vigilancia 11. Metepec – México.
19. **Henao, S.** 1997. Valores de actividad colinesterásica y hemoglobina en población laboral no expuesta a plaguicidas inhibidores de colinesterasas. Antioquia. Colombia. Instituto de Seguros Sociales BARP ISS Seccional Antioquia. Medellín - Colombia.
20. **Huamaní, C. y Sánchez, P.** 2000. Actividad in vitro de la enzima acetilcolinesterasa en trabajadores agrícolas de cinco localidades del valle del río Mala, expuestos a plaguicidas organofosforados y carbámicos y su repercusión en la salud. Tesis para el Título de Químico Farmacéutico. Lima – Perú.
21. **INCAP/PLAG’SALUD/OPS.** 1996. Plaguicidas de tipo Organofosforado y Carbamato. Curso a distancia sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de intoxicaciones agudas causadas por plaguicidas.
22. **Iovine, E.** 1998. El laboratorio en la clínica. Editorial médica. Buenos Aires -Argentina.
23. **Iñiguez, T.** 1992. “Intoxicación por pesticidas inhibidores de la colinesterasa”. Acta Médica Dominicana.

24. **Jeyaratnam, L. y Maroni, M.** 1994. "Toxicología". 2da Edición. Ediciones Panamericanas. México.
25. **Malpartida, A. y Sánchez, J.** 2001. Colinesterasa sérica en residentes de San Juan de Pariachi Lima y determinación de residuos de plaguicidas en hortalizas. Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico. U.N.M.S.M. Lima - Perú.
26. **Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud (O.P.S. /O.M.S.).** 1986. "Enfermedades ocupacionales. Guía para su diagnóstico". Ubicación científica N° 480. Washington D.C. E.U.A.
27. **Organización Mundial de la Salud (O.M.S.)** 1987. Detección precoz de enfermedades profesionales. Ginebra - Suiza.
28. **Organización Mundial de la Salud (O.M.S.)** 1992. Consecuencias sanitarias del empleo de plaguicidas en la agricultura. Ginebra - Suiza.
29. **Pierre, F. y Betancourt, P.** 2007. Residuos de plaguicidas organoclorados y organofosforados en el cultivo de cebolla en la depresión de Quibor, Venezuela. Bioagro 19: 69-78.
30. **Sanford, D.** 1988. Diagnóstico y tratamiento clínico por el laboratorio. Salvat editores, S.A. 8^{va} Edición. Barcelona-España.
31. **Souza, J.** 1996. Plaguicidas y salud: una relación poco conocida CETAAR- Facultad de Agronomía.
32. **Universidad de la Plata.** 1999. "Plaguicidas": Guía de seminario II parte, tema N° 2. Facultad de Toxicología y Química legal. la plata - argentina.
33. **Universidad Tecnológica del Cibao.** 1997. Niveles de colinesterasa en 50 aplicadores de pesticidas: Valle de Constanza. Escuela de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. República Dominicana.
34. **UNMSM/OPS/MINSA/DIGESA - ENSAP - IPSS: GPES - Salud Ocupacional ISAT-RAAA.** 2001. Diagnóstico, tratamiento y prevención de intoxicaciones agudas causadas por plaguicidas. Curso a distancia dirigido a médicos y enfermeras. Unidad 1.
35. **Wayne, W.** 2002. "Bioestadística": Base para el análisis de la Ciencia y la Salud. cuarta edición. Editorial Limusa S.A. México D.F.
36. **Zamora, F.** 2003. Identificación de indicadores de sostenibilidad en los sistemas de producción hortícola de Barrio Nuevo, Municipio Federación, Estado Falcón. Tesis de Grado. Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda. Coro, Falcón. Venezuela.

IX. ANEXOS

Anexo N° 01

Cuadro N° 02: Prueba de Mann_Whitney para la actividad de la colinesterasa sérica comparando personas no expuestas y agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos en el valle de Compañía. Ayacucho-2010.

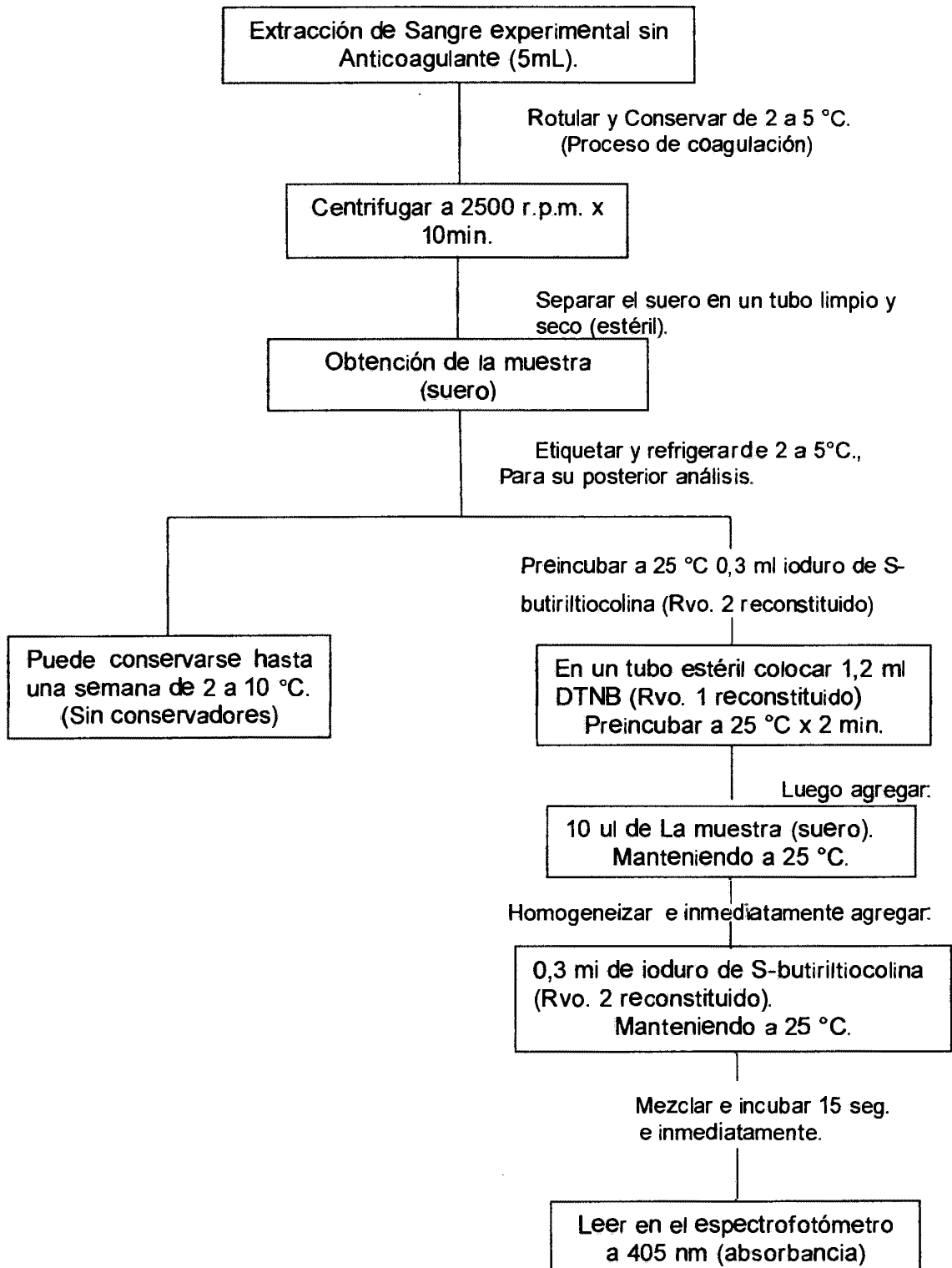
Estadísticos de contraste(a)

	Actividad de la Colinesteras a Sérica (U/I)
U de Mann-Whitney	61,500
W de Wilcoxon	2911,500
Z	-6,975
Sig. asintót. (bilateral)	,000

a Variable de agrupación: Grupos

Anexo N° 02

FLUJOGRAMA DEL PROCEDIMIENTO PARA DETERMINAR NIVELES DE ACTIVIDAD DE LA COLINESTERASA SÉRICA



Anexo N° 03

HOJA DE ENCUESTA

I. DATOS GENERALES

Nombres y apellidos _____

Edad _____ años.

Sexo _____

Peso _____ Kg.

Talla _____ m.

Dirección _____

II. HISTORIA LABORAL

2.1. Nivel de instrucción

a) Primaria

b) Secundaria

c) Ninguna

2.2. Qué ocupación tiene actualmente?

a) Fumiga

b) No fumiga

c) Otros

2.3. Hace cuánto tiempo fumiga?

2.4. Qué tipo de plaguicida utiliza?

2.5. Qué tipo de equipo utiliza para fumigar

a) Mochila

b) Motobomba

2.6. En qué estado se encuentra su equipo de fumigación?

a) Bien

b) Regular

c) Mal

2.7. Señale si realiza las siguientes actividades:

Actividades	SI	NO
Prepara la mezcla del producto.		
Reutiliza envases		
Compra y transporta		
Almacena en su casa		

2.8. Dónde almacena los plaguicidas

- a) Dentro del hogar b) Fuera del hogar

2.9. Dónde y cómo desecha los envases de plaguicida?

2.10. Durante la aplicación se moja alguna parte de su cuerpo?

- a) Si b) No

2.11. Qué implementos de protección utiliza cuando fumiga?

Implementos	SI	NO
Sombrero o gorra		
Pañuelo		
Máscara y protector de ojos		
Zapatos o botas		
Guantes		
Delantal		
Espalдар		
Camisa o polo		
Pantalón		
Sandalias		

III.- HISTORIA DE MODO Y ESTILO DE VIDA

3.1. Al final de la jornada de trabajo acostumbra usted a bañarse?

- a) Si b) No

3.2. Si fumiga dos o tres días ¿usa la misma ropa?

- a) Si b) No

3.3. Consume alimentos, fuma y/o toma bebidas alcohólicas en el mismo lugar del Trabajo?

- a) Si b) No

IV. CONOCIMIENTOS

4.1. Usted ha recibido asesoría técnica alguna vez?

- a) Si b) No

4.2. Sabe usted como auxiliar a un intoxicado al no contar con un médico? Por ejemplo.

4.3. Sabe reconocer una intoxicación por plaguicidas?

4.4. Conoce la vía de intoxicación?

a) Olfato

b) Oral

c) Dérmica

4.5. Conoce usted los efectos dañinos que producen los plaguicidas?

a) Si

b) No

V. SALUD

5.1. Tuvo Ud. antecedente de intoxicación a plaguicidas?

a) Si

b) No

5.4. Ha recibido tratamiento médico por algún problema de salud relacionado a plaguicidas?

a) Si

b) No

5.5. Qué medicamentos está tomando actualmente?

5.6. Señale Ud. si presenta algunas molestias con relación a la labor agrícola que realiza.

Efectos Muscarínicos	Efectos Nicotínicos	Efectos Neurológicos
Visión borrosa ()	Mareos ()	Ansiedad ()
Miosis ()	Cefalea ()	Depresión ()
Hiperemia conjuntival ()	Palidez ()	Perturbación mental()
Rinorrea ()	Hipertensión arterial ()	Somnolencia ()
Hiperemia de Mucosas ()	Calambres ()	Calambres ()
Disnea ()	Mialgias ()	Depresión Central Respirat. y Circulat.()
Dolor torácico ()	Debilidad general()	Confusión ()
Tos ()	Parálisis Flácida ()	Coma ()
Cianosis ()	Fasciculaciones ()	Convulsión ()
Bronco constricción()		Ataxia ()
Anorexia ()		
Náuseas ()		
Cólicos ()		
Tenesmo ()		
Sialorrea ()		
Diarrea ()		
Bradicardia ()		
Micción involuntaria()		
Disuria ()		
Hipersecreción ()		
Sudoración ()		

5.7. Ha sido diagnosticado por un médico de:

Enfermedad	SI	NO
Alergias		
Anemia crónica		
Antecedentes de intoxicación alcohólica		
Bronquitis, sinusitis		
Cáncer de piel		
Cirrosis		
Derrame o trombosis cerebral		
Desnutrición		
Diabetes		
Enfermedad neurológica		
Enfermedades mentales		
Epilepsia		
Hepatitis		
Hígado grande		
Leucemia		
Meningitis		
Neumonía		
Pérdida de la visión		
Pérdidas auditivas		
Presión alta		
Tuberculosis		
Úlcera de estómago		

Nivel de actividad de la colinesterasa sérica: _____ mU/mL.

Anexo N° 04

Cuadro N° 03: Principales plaguicidas organofosforados de uso doméstico.

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

Anexo N° 05

Cuadro N° 04: Principales Plaguicidas Organofosforados Utilizados en la Agricultura.

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



**LISTADO DE PLAGUICIDAS AGRICOLAS POR NOMBRE
COMUN DEL INGREDIENTE ACTIVO CUYO REGISTRO SE
ENCUENTRA RESTRINGIDO O PROHIBIDO EN EL PERU.**

a) Plaguicidas agrícolas restringidos:

Arsenicales (sólo para ser usados en el cultivo del algodón).

Aldicarb (sólo usos registrados)

Paraquat (agregando sustancia emética, color, olor)

Metamidofos (uso de disolventes etilenglicol y/o dietilenglicol, envases de COEX o polietileno de alta densidad e inclusión de un folleto de uso y manejo seguro).

b) Plaguicidas agrícolas prohibidos:

Aldrin	Captafol
Endrin	Clorobencilato
Dieldrin	Hexaclorobenceno
BHC/HCH	Pentaclorofenol
Canfecloro/Toxafeno	Clordano
2,4,5-T	Dibromuro de etileno
DDT	Clordimeform
Parathion etílico	Compuestos de mercurio
Parathion metílico	Fosfamidon
Monocrotofos	Lindano
Binapacril	Mirex
Dinoseb	Sales de dinoseb
Fluoroacetamida	DNOC (dinitro orto cresol)
Heptacloro	Oxido de etileno
Dicloruro de etileno	

Prohibición del uso de plaguicidas químicos de uso agrícola, sustancias afines, productos y agentes biológicos en plantaciones de coca.

Anexo N° 07



Fotografía N° 01: Toma de muestra sanguínea a uno de los agricultores (as) expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos del valle de compañía. Ayacucho - 2010.

Anexo N° 08



Fotografía N° 02: Realizando la encuesta a uno de los campesinos agricultores expuestos a los plaguicidas organofosforados y carbamatos del valle de compañía. Ayacucho - 2010.

Anexo N° 09



Fotografía N° 03: Conservando a una temperatura de 2 a 10 °C. las muestras sanguíneas recolectadas de los agricultores (as) expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos del valle de compañía. Ayacucho - 2010.

Anexo N° 10



Fotografía N° 04: Separando el suero (color amarillo) de los elementos formes (color rojo), después de centrifugar las muestras sanguíneas de los agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos del valle de compañía. Ayacucho - 2010.

Anexo N° 11



Fotografía N° 05: Agregando 10 ul de la muestra (suero) con una micropipeta al tubo de vidrio conteniendo 1,2 ml de DTNB (Rvo. 1 reconstituido), de los agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos del valle de compañía. Ayacucho - 2010.

Anexo N° 12



Fotografía N° 06: Incubando una de las muestras en análisis a una temperatura fija de 25 °C durante 15 seg. e inmediatamente la lectura en el espectrofotómetro (absorbancia), de los agricultores expuestos a plaguicidas organoforados y carbamatos del valle de compañía. Ayacucho - 2010.

GUÍA PREVENTIVA DE EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS

¿Qué son los plaguicidas?

Son productos químicos usados para controlar las plagas (FOTO A). Consideramos como plagas a los distintos insectos, ácaros, hongos, omicetos, bacterias, virus, nemátodos, caracoles, roedores, aves y malas hierbas que afectan los cultivos.



¿Qué tipos de plaguicidas existen?

Hay varios tipos y se denominan de acuerdo a la plaga agrícola que controlan. Por ejemplo, se denominan **insecticidas** si controlan a los insectos; **fungicidas** si controlan a los hongos y omicetos; **herbicidas** si controlan las malas hierbas; **nematocidas** si controlan a los nemátodos; **mollusquicidas** si controlan a caracoles o babosas, etc.

¿Dónde encontramos información sobre el plaguicida que seleccionamos?

En la **etiqueta** del producto. Allí se indica el nombre comercial con que es vendido, la sustancia (ingrediente activo) del que está fabricado y la lista de plagas que controla. Además, nos indica en qué cultivos y cuándo se debe usar, qué protección se necesita al manipular, aplicar y almacenar el producto, además de posibles daños a animales y al medioambiente.

¿Qué nos indica el color de la banda de la etiqueta?

Nos indica cuán peligroso es para los seres humanos (Tabla 1)

Tabla 1. Categoría toxicológica de los plaguicidas

Categoría toxicológica	Símbolo	Color, Frase de advertencia
Ia/1 Extremadamente peligroso		MUY TÓXICO
Ib/2 Altamente peligroso		MUY TÓXICO
II/3 Moderadamente peligroso		DAÑINO
III/4 Ligeramente peligroso		CUIDADO
IV/5*		CUIDADO

¿Por qué se recomienda usar ropa de protección al manipular y usar los plaguicidas?

Porque debido al contacto con estos productos se producen irritaciones de la piel o alergias y si se inhala o se traga el producto pueden ocurrir lesiones internas graves. Los plaguicidas también pueden ocasionar síntomas crónicos por exposición a bajas dosis durante un prolongado tiempo como cambios de carácter (depresión e irritabilidad), dificultad en la concentración, pérdida de memoria, infertilidad, alteraciones hormonales y del sistema inmunológico, cáncer, efectos mutagénicos, entre otros. Debemos evitar la manipulación y uso inadecuado de estos productos o prevenir accidentes (Foto B, C y D).



Lavar el equipo de aspersión, la ropa, botas y guantes de protección con detergentes y dejarlos secar a la sombra

¿Qué precauciones debemos tener?

Al preparar la mezcla:

- Usar baldes de plástico o cilindros y envases dosificadores (Foto E).
- Nunca usar estos envases para almacenar alimentos o bebidas.**
- Se debe usar guantes, lentes, mandiles, máscaras, botas u otros implementos recomendados en la etiqueta de cada producto (Fotos F y G).
- Nunca usar las manos para mezclar los productos.**



Al aplicar:

- Utilizar ropa de protección especial o ropa destinada sólo para estos trabajos como camisa de mangas largas, pantalones largos (pueden ser overoles o manelucos), botas o zapatos, sombrero o gorro. Se debe procurar cubrir la mayor parte del cuerpo para evitar la penetración del plaguicida.
- Siempre se deben usar los guantes, botas, mascarillas y lentes recomendados (Fotos H e I).
- Aplicar en horas de la mañana o al final de la tarde, no aplicar con el viento en contra ni al mediodía.
- Se debe evitar comer, beber y fumar durante la aplicación.
- Se debe evitar la presencia de otras personas sin ropa de protección ni implementos adecuados, especialmente niños y mujeres gestantes.

Un producto químico que aparezca con Banda verde puede causar efectos graves cuando su uso es prolongado y no se cumplen las indicaciones recomendadas, por ello no debe ser considerado como totalmente seguro.

- Usar equipos de aspersión en buen estado.



H



I

Después de la aplicación:

- Evitar el ingreso de personas o animales después de la aplicación.
- Es necesario preparar siempre el volumen necesario para cada aplicación. (Ver hoja divulgativa ¿Para qué se calibra la bomba de mochila?)
- Lavar el equipo de aspersión, la ropa, botas y guantes de protección con detergentes y dejarlos secar a la sombra.
- Se debe lavar las manos, brazos, piernas y pies con abundante jabón, de preferencia se debe tomar un baño.
- El agua con que se lavó los equipos, ropa y otros implementos debe ser arrojada lejos de las viviendas pero nunca en acequias, ríos ni lagunas.

Al almacenar:

- Guardar adecuadamente en un almacén los envases de los productos utilizados. Nunca deben ser guardados junto a alimentos ni forraje.
- El almacén debe tener ventilación adecuada y si es posible debe estar bajo llave.

¿Qué debemos hacer con los envases vacíos?

En caso de frascos, latas y cilindros: Realizar el procedimiento de triple lavado (Fotos J, K y L):



J

Apagar agua hasta un cuarto del envase



K

Agitar por medio minuto



L

Verter el agua en la mochila o en el recipiente de mezcla

- Hacer este lavado por tres veces consecutivas.
- El envase debe ser perforado o enterrado en un pozo especial.
- El agua con que se lavó los envases debe ser arrojada lejos de las viviendas pero nunca en acequias, ríos ni lagunas.

En caso de bolsas de plástico y papel:

Se deben destruir y enterrar en un pozo especial (Figura 1) el cual debe ser construido lejos de las viviendas, nunca en lugares cercanos a fuentes de agua o canales de riego.

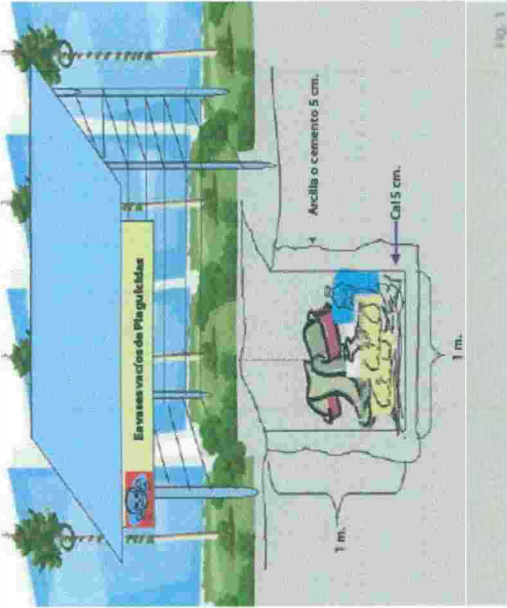


Fig. 1

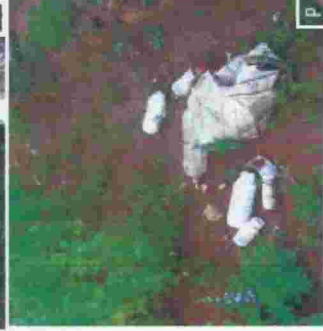
Nunca se deben dejar los envases vacíos en el campo, ni arrojarlos a acequias, ríos o lagunas ni usarlos para otros fines (Fotos N, O, P y Q).



N



O



P



Q

¿Cuáles son los síntomas de intoxicación más comunes causados por plaguicidas?

- Irritación de ojos y piel (enrojecimiento, ardor).
- Irritación de garganta, tos, respiración cortada.
- Dolor de cabeza, mareos, náusea, vómito, diarrea.
- Debilidad, inquietud, estremecimientos.
- Convulsiones o pérdida de conciencia.

Nunca se deben dejar los envases vacíos en el campo, ni arrojarlos a acequias, ríos o lagunas

¿Qué se debe hacer en caso de intoxicaciones por plaguicidas?

- La etiqueta** de cada producto indica los primeros auxilios que se deben tener en cuenta en caso de intoxicación.
- Lo esencial es actuar con rapidez y obtener atención médica, mientras tanto:
 - Se debe mantener al enfermo en calma, cómodo y protegido del frío y del calor, alejándolo en lo posible del área contaminada.
 - Si hay asfixia se debe procurar dar inmediatamente respiración artificial.
 - Si ocurrieron derrames de plaguicidas en la ropa de trabajo o la piel, se debe procurar quitar la ropa contaminada y lavar la piel que entró en contacto con el producto.
 - Si el plaguicida entró en los ojos, se debe lavar con abundante agua limpia por más de 10 minutos.
 - Si se ingirió un plaguicida, nunca se debe administrar leche, alcohol, aceite u otros remedios caseros. Procure trasladar al enfermo al centro médico más cercano y mostrar al personal médico la etiqueta del plaguicida empleado.

La capacitación es obligatoria para todas las personas involucradas en el uso y manejo de plaguicidas



AUTOR: Bach. Layme Arone, YÉSICA MEDALID
ASESOR: Q.F. Díez Macavilca, JOSÉ MANUEL

MATRIZ DE CONSISTENCIA

RESPONSABLE: YESICA MEDALID LAYME ARONE.					
TÍTULO: Niveles de actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a Plaguicidas organofosforados y carbamatos en el valle de Compañía. Ayaoucho 2010.					
PROBLEMA	OBJETIVO	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS	VARIABLES	MÉTODO
¿Cuáles serán los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos en el valle de Compañía?	Objetivo General: Determinar los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos en el valle de Compañía. Objetivos Específicos: - Determinar los niveles de actividad de la enzima colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbámicos y un grupo control no expuesto a estos plaguicidas. - Determinar la relación entre los niveles de actividad de colinesterasa sérica con algunas características y costumbres de los agricultores expuestos a plaguicidas que contienen compuestos que inhiben la enzima colinesterasa.	2.2. Plaguicidas 2.2.1. Definición 2.2.2. Clasificación de los plaguicidas 2.3. La enzima colinesterasa 2.3.1. Acetilcolina 2.3.2. Colinesterasa 2.4. Mecanismos de acción de los plaguicidas inhibidores de la colinesterasa 2.5. Plaguicidas organofosforados y carbamatos 2.5.1. Plaguicidas organofosforados 2.5.2. Plaguicidas carbámicos 2.6. Intoxicación aguda por inhibidores de colinesterasa 2.7. Diagnóstico de la intoxicación por plaguicidas 2.8. Tratamiento y prevención de la intoxicación por plaguicidas	Los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en sangre de los agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos del valle de Compañía se encuentran disminuidos los valores normales.	Variable Independiente: • Persona expuestas a plaguicidas organofosforados y carbamatos. Variable Dependiente: • Niveles de colinesterasa sérica. Indicadores: • Valores Normales = 3200–9000 U/l (estandarizado por Wiener lab.) Variable Control: • Personas no expuestas a plaguicidas organofosforados y carbamatos.	Determinación cuantitativa de la actividad de la colinesterasa sérica – método de Ellmanmodificado (Técnica estandarizada por Wiener lab.)

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

R.D.N° 072 – 2011 – FCB – D

Bach. YESICA MEDALID LAYME ARONE

En la ciudad de Ayacucho, siendo las cuatro de la tarde del día viernes veinte y nueve de Abril del dos mil once, en el Auditorio del Departamento Académico de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, reunidos los miembros de sustentación, presidido por el Docente Doctor José Alejandro Yarlequé Mujica en calidad de Presidente y Miembro, con la asistencia de los Docentes Miembros: Magister José Manuel Diez Macavilca, Magister Brita Anaya González, Biólogo Raúl Mamani Aycachi en calidad de Jurado y Secretario Docente, para recepcionar la tesis titulada “Niveles de actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos en el valle de Compañía. Ayacucho – 2010”; presentado por la Bachiller Yesica Medalid Layme Arone con cuya sustentación pretende optar el título profesional de Químico Farmacéutica. Luego de la revisión y lectura de la documentación en mesa, el Presidente Dr. José Alejandro Yarlequé Mujica apertura el Acto de la sustentación y autoriza el inicio de la exposición, la sustentante lo realiza en el tiempo correspondiente y cumplida la exposición.

El Presidente Dr. José Alejandro Yarlequé Mujica apertura la segunda etapa en los que los miembros del jurado calificadores realizaron las observaciones, preguntas y evaluación correspondiente, iniciando su participación la Magister Brita Anaya González, luego el profesor Raúl Mamani Aycachi, el Asesor Magister José Manuel Diez Macavilca y finalizando el Presidente Dr. José Alejandro Yarlequé Mujica da por concluida las preguntas.

Luego el Presidente solicita a la sustentante y público abandonar el Auditorio para que el jurado calificador pueda deliberar y esto fue como sigue:

JURADO CALIFICADOR	EXPOSICIÓN	PREGUNTAS	PROMEDIO
Mg. Brita Anaya González	16	16	16
Mg. José Diez Macavilca	17.5	17.5	18
Blgo. Raúl Mamani Aycachi	16	18	17
Dr. José Yarlequé Mujica	17	17	17
PROMEDIO			17

De la calificación escrita la sustentante obtiene la Calificación Promedio de Diecisiete (17), de lo cual dan fe los miembros estampando sus firmas al pie de la presente.

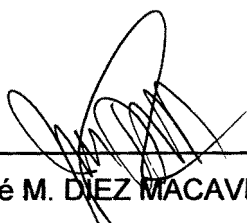
Concluye el Acto de sustentación siendo las seis de la noche.



Dr. José A. YARLEQUÉ MUJICA
Miembro – Presidente



Mg. Brita ANAYA GONZALEZ
Miembro – Jurado



Mg. José M. DIEZ MACAVILCA
Miembro – Asesor



Blgo. Raúl MAMANI AYCACHI
4° Jurado Calificador - Secretario