

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN  
CRISTÓBAL DE HUAMANGA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA



Niveles de actividad de la colinesterasa sérica en  
agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados  
y carbamatos del distrito de Pichari. Cusco 2015.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICA

Presentado por la:

**Bach. JANAMPA CAMPOSANO, Deysi**

Ayacucho – Perú

2015

## **ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS**

**Resolución Decanal N° 233-FC de la S-UNSCH-2015**

**Bachiller Deysi Janampa Camposano**

En la ciudad de Ayacucho, siendo las ocho y veinte de la mañana del día veintiséis del mes de noviembre del dos mil quince, se reunieron los miembros del jurado evaluador, en el auditorio de la Escuela de Farmacia y Bioquímica, conformado por:

- Dr. Emilio Germán RAMÍREZ ROCA (Presidente).
- Dra. Roberta Brita ANAYA GONZÁLEZ (Miembro).
- Dr. Edwin Carlos ENCISO ROCA (Miembro).
- Mg. José Manuel DIEZ MACAVILCA (Asesor).
- Mg. Enrique Javier AGUILAR FELICES (Cuarto Jurado).

Bajo la presidencia del primero de los nombrados en su calidad de Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud y actuando como secretaria docente (e) la Mg. Nancy CASTILLA TORRES.

Acto seguido el Presidente solicita a la secretaria, que de lectura a los documentos que obran en mesa:

- Expediente constituido por solicitud de fecha diez y ocho de noviembre con el tenor de fecha y hora de Sustentación de Tesis y Resolución Decanal N°127-2015-UNSCH-FCB-D de fecha 22 de mayo del 2015 de aprobación de proyecto de Tesis.
- Resolución Decanal N°233-FC-de la S-UNSCH-2015 de fecha diez y ocho de noviembre del dos mil quince.

A continuación el presidente del Jurado invita a la Bach. Exponga su trabajo de Tesis titulado "Niveles de actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos del distrito de Pichari. Cusco 2015.", en el tiempo reglamentado. Concluida esta etapa el Sr. Presidente invita a los miembros del jurado a realizar las preguntas y observaciones pertinentes. Luego del cual el presidente invita a la sustentante y público en general a abandonar momentáneamente el auditorio, para que los miembros del jurado evaluador realicen la calificación, en los diferentes rubros que se detallan a continuación:

Jurados	Nota de texto	Nota de exposición	Nota de preguntas y respuestas	Promedio
Dr. Emilio G. RAMÍREZ ROCA	17	17	17	17
Dra. R. Brita ANAYA GONZÁLEZ	17	18	18	18
Dr. Edwin C. ENCISO ROCA	18	18	18	18
Mg. José M. DIEZ MACAVILCA	19	19	19	19
Mg. Enrique J. AGUILAR FELICES	17	17	17	17
<b>Promedio</b>				<b>18</b>

De la evaluación realizada se arriba al promedio de dieciocho (18); aprobándose por unanimidad a la Bachiller en Farmacia y Bioquímica.

Así mismo se sugiere a la sustentante a levantar las observaciones realizadas por los miembros del Jurado, los cuales fueron plasmados en los formatos de evaluación de cada jurado y la hoja de resumen de Sustentación de Tesis.


Siendo las diez (10) am se da por concluida el acto de Sustentación de Tesis y para dar fe de lo actuado se firma al pie de la presente acta.



Dr. Emilio Germán RAMÍREZ ROCA  
Presidente



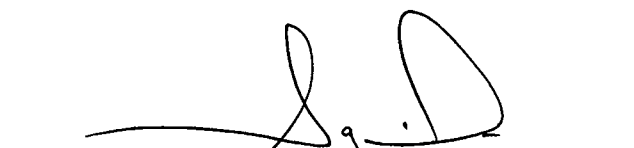
Dra. Roberta Brita ANAYA GONZÁLEZ  
Miembro



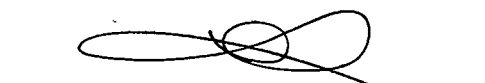
Dr. Edwin Carlos ENCISO ROCA  
Miembro



Mg. José Manuel DIEZ MACAVILCA  
Asesor



Mg. Enrique Javier AGUILAR FELICES  
Cuarto Jurado



Mg. Nancy Victoria CASTILLA TORRES  
Secretaria Docente

Con el mayor cariño y afecto de  
siempre para mis queridos  
padres y hermanos.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, *Alma Mater* de formación de profesionales con profundo sentido social.

A la Facultad de Ciencias de la Salud y en especial a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica y a sus docentes por prepararnos para un futuro competitivo y formarnos como personas de bien.

Al Centro de Salud de Pichari, que abrió sus puertas y permitió el uso de sus equipos.

Al Mg. José Manuel Diez Macavilca y Dr. Edwin Carlos Enciso Roca, asesores de esta investigación, quienes brindaron su valiosa colaboración y acertada dirección en el desarrollo del trabajo de tesis.

Al Blgo. Porfirio Ventura Flores, Blga. Karen Vilchez Chanca, Mg. Pablo Williams Común Ventura y a todas aquellas personas que de una u otra forma brindaron su apoyo, sugerencias y consejos durante la realización de este trabajo de investigación.

Mención especial para los agricultores del distrito de Pichari, pilares fundamentales de esta investigación y que sin su participación voluntaria no hubiera sido posible la realización de la investigación.

## ÍNDICE GENERAL

	Página
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTOS	v
ÍNDICE GENERAL	vii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. Plaguicidas	4
2.3. Acetilcolina	5
2.4. Colinesterasa	5
2.5. Plaguicidas inhibidores de la colinesterasa	7
2.6. Plaguicidas organofosforados	9
2.7. Plaguicidas carbámicos	12
2.8. Intoxicación aguda y crónica por inhibidores de colinesterasa	14
2.9. Diagnóstico y prevención de la intoxicación por plaguicidas	15
III. MATERIALES Y MÉTODOS	21
3.1. Lugar de ejecución	21
3.2. Población	21
3.3. Muestra	21
3.4. Metodología empleada	22
3.5. Determinación cuantitativa de la actividad de colinesterasa sérica - método de Ellman Modificado (técnica estandarizada por Wiener Lab.)	23
IV. RESULTADOS	27
V. DISCUSIÓN	39
VI. CONCLUSIONES	45
VII. RECOMENDACIONES	47
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
ANEXOS	53

## ÍNDICE DE TABLAS

		Página
Tabla 1.	Clasificación de los plaguicidas según su toxicidad aguda, expresada en DL50.	6
Tabla 2.	Clasificación de los plaguicidas según su vida media de efectividad.	7

## ÍNDICE DE FIGURAS

		Página
Figura 1.	Síntesis de la acetilcolina.	6
Figura 2.	Esquema del proceso fisiológico neuromuscular durante la estimulación.	8
Figura 3.	Estructura química general de los plaguicidas organofosforados.	10
Figura 4.	Estructura básica de los carbamatos.	12
Figura 5.	Reacción de fundamento para la cuantificación de la colinesterasa.	24
Figura 6.	Variación de la actividad de la colinesterasa sérica en personas no expuestas y en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos del distrito de Pichari, Cusco-2015.	28
Figura 7.	Frecuencia de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos según los niveles de actividad de la colinesterasa sérica del distrito de Pichari, Cusco-2015.	29
Figura 8.	Variación de la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el sexo, del distrito de Pichari, Cusco-2015.	30
Figura 9.	Variación de la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según la edad, del distrito de Pichari, Cusco-2015.	31
Figura 10.	Variación de la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el tiempo de exposición, del distrito de Pichari, Cusco-2015.	32
Figura 11.	Variación de la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el grado de instrucción, del distrito de Pichari, Cusco-2015.	33
Figura 12.	Variación de la actividad de la colinesterasa sérica en	34

agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el uso de medidas de protección, del distrito de Pichari, Cusco-2015.

- Figura 13. Variación de la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el lugar de almacenamiento de los plaguicidas, del distrito de Pichari, Cusco-2015. 35
- Figura 14. Frecuencia de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos según el destino que dan a los envases vacíos de los plaguicidas en el distrito de Pichari, Cusco 2015. 36
- Figura 15. Frecuencia de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos según el tipo de plaguicida utilizado en el distrito de Pichari, Cusco 2015. 37

## ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1. Principales plaguicidas organofosforados de uso doméstico.	54
Anexo 2. Principales plaguicidas organofosforados utilizados en la agricultura.	55
Anexo 3. Formato de consentimiento informado.	56
Anexo 4. Hoja de encuesta.	57
Anexo 5. Enfermedades y condiciones que modifican los niveles de la actividad colinesterásica plasmática.	60
Anexo 6. Recolección de datos y toma de muestras biológicas en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos del distrito de Pichari, Cusco 2015.	61
Anexo 7. Obtención de la muestra de suero en el Centro de Salud del distrito de Pichari, Cusco 2015.	62
Anexo 8. Determinación cuantitativa de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos del distrito de Pichari, Cusco 2015.	63
Anexo 9. Flujograma del procedimiento para determinar los niveles de actividad de la colinesterasa sérica.	64
Anexo 10. Prueba de Mann-Whitney para comparar la actividad de la colinesterasa sérica en personas expuestas (agricultores) y no expuestas a plaguicidas organofosforados y carbamatos del distrito de Pichari, Cusco-2015.	65
Anexo 11. Frecuencia de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos según la normalidad de los niveles de actividad de la colinesterasa sérica del distrito de Pichari, Cusco-2015.	66
Anexo 12. Prueba de Mann-Whitney para comparar la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el sexo, del distrito de Pichari, Cusco-2015.	67
Anexo 13. Prueba de Kruskal - Wallis para comparar la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según la edad,	68

	del distrito de Pichari, Cusco-2015.	
Anexo 14.	Prueba de Kruskal - Wallis para comparar la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el tiempo de exposición, del distrito de Pichari, Cusco-2015.	69
Anexo 15.	Prueba de Kruskal - Wallis para comparar la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el grado de instrucción, del distrito de Pichari, Cusco-2015.	70
Anexo 16.	Prueba de Mann-Whitney para comparar la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el uso de medidas de protección, del distrito de Pichari, Cusco-2015.	71
Anexo 17.	Prueba de Mann-Whitney para comparar la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el lugar de almacenamiento de los plaguicidas, del distrito de Pichari, Cusco-2015.	72
Anexo 18.	Frecuencia de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos según el destino que dan a los envases vacíos de los plaguicidas en el distrito de Pichari, Cusco 2015.	73
Anexo 19.	Frecuencia de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos según el tipo de plaguicida utilizado en el distrito de Pichari, Cusco 2015.	74
Anexo 20.	Dictamen de aprobación de proyecto de tesis por el comité institucional de ética en investigación en salud de la Dirección Regional de Salud (DIRESA) Ayacucho, 2015.	75
Anexo 21.	Matriz de consistencia	76

## RESUMEN

Con el fin de incrementar y mejorar la producción agrícola en nuestro país, se ha venido masificando el uso de plaguicidas organofosforados y carbamatos; sin embargo, las consecuencias de su uso son muy peligrosas tanto para la humanidad como para el ambiente. La intoxicación por estos agentes químicos puede causar enfermedades severas siendo uno de sus principales efectos en los organismos vivos la inhibición de las enzimas colinesterasas. Durante muchos años se ha usado la medida de la disminución de la actividad de la enzima colinesterasa en sangre para el monitoreo de la exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos, especialmente en trabajadores que tienen contacto con estos plaguicidas; dada la importancia del estudio de esta enzima, se planteó evaluar los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en un grupo de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos en el distrito de Pichari, de la provincia La Convención, del departamento de Cusco. La cuantificación de los niveles de actividad de la colinesterasa sérica se realizó en 145 muestras biológicas (120 muestras de agricultores expuestos a plaguicidas y 25 muestras de un grupo de personas no expuestas a los plaguicidas) empleando el método de Ellman modificado (técnica estandarizada por Wiener Lab.) a 405 nm en suero con yoduro de S-butiltiocolina como sustrato y a una temperatura fija de 25 °C. Se encontró que un 34,2% de los agricultores expuestos a los plaguicidas presentaron niveles de actividad de la colinesterasa sérica por debajo de los valores normales (3200-9000 U/l); así mismo, se determinó que el nivel promedio de actividad de la colinesterasa sérica de los agricultores expuestos a los plaguicidas organofosforados y carbamatos fue de 4155,3 U/l muy por debajo del nivel promedio del grupo de control que fue de 6337,6 U/l, siendo la diferencia de medias estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Paralelamente, se determinó la relación entre la disminución de los niveles de actividad de la colinesterasa sérica de los agricultores expuestos y la edad, tiempo de exposición, grado de instrucción, uso de medidas de protección al momento de fumigar, y lugar de almacenamiento de los plaguicidas; existiendo una relación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Por lo tanto, la exposición a los plaguicidas organofosforados y carbamatos afecta considerablemente los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en los agricultores expuestos a estas sustancias tóxicas.

**Palabras clave:** Plaguicidas organofosforados y carbamatos, colinesterasa sérica.

## I. INTRODUCCIÓN

La agricultura es una de las principales actividades económicas del Perú, en el cual es de vital importancia que en cada siembra 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.<sup>1</sup>

La actividad en la que el consumo de plaguicidas es mayor es la agricultura, donde la aplicación de estas sustancias es una práctica común para el control de plagas indeseadas, y evitar pérdidas significativas en la producción. Como la mayoría de plaguicidas no actúan selectivamente, su efecto tóxico afecta especies no blanco, como el mismo hombre. Factores como la frecuente exposición a los plaguicidas, su fácil acceso, el uso de tecnologías inseguras para su aplicación y su manipulación por parte de personas sin entrenamiento, entre otros, determinan un mayor riesgo de ocurrencia de intoxicaciones agudas; así mismo, diversos efectos crónicos derivados de la exposición recurrente a bajas dosis de estas sustancias.<sup>2</sup>

Estos efectos tóxicos se han convertido en un problema mundial, ya que en el mercado existen un gran número de plaguicidas, de los cuales los plaguicidas organofosforados y carbamatos, considerados como plaguicidas inhibidores de la colinesterasa, son los más utilizados a nivel mundial y a su vez los más tóxicos.<sup>3</sup>

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 central, que puede llevar a la muerte si no existe una rápida intervención.<sup>4</sup> Aunque ambos inhiben la colinesterasa, los plaguicidas organofosforados son considerados más tóxicos que los carbamatos. Esto se debe a que los compuestos organofosforados inhiben la enzima de manera irreversible mientras que los carbamatos lo hacen de manera reversible.

Este hecho trae consigo una serie de efectos sobre el organismo, de ahí la importancia de su monitoreo biológico en los agricultores.<sup>3</sup>

Lo antes expuesto ha motivado a la realización de este trabajo de investigación, el cual forma parte de un estudio a nivel del departamento de Cusco para evaluar el riesgo de la salud por el uso de plaguicidas inhibidores de la colinesterasa, considerándose para el estudio el distrito de Pichari, departamento de Cusco – Perú, zona eminentemente agrícola. Este trabajo permitió conocer los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en estos pobladores. Asimismo la realización de una encuesta a los agricultores permitió conocer el grado de relación entre sus niveles de actividad de la colinesterasa sérica y algunas de sus características, hábitos y costumbres.

Dada la importancia del estudio de la actividad de la enzima colinesterasa en los agricultores expuestos a plaguicidas, se planteó los siguientes objetivos:

#### Objetivo general

- Evaluar los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en un grupo de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos en el distrito de Pichari de la provincia La Convención del departamento de Cusco.

#### Objetivos específicos

- Determinar los niveles de actividad de la enzima colinesterasa sérica en un grupo de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos.
- Determinar la relación entre los niveles de actividad de la colinesterasa sérica y las características, hábitos y costumbres de los agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes

Las intoxicaciones por plaguicidas constituyen un capítulo importante en la historia; ya que han ocurrido graves hechos en todo el mundo, donde estos compuestos químicos han causado enfermedades, pérdida de la capacidad laboral parcial o permanente y muerte en grandes poblaciones.<sup>5</sup>

En México; un estudio realizado en la jurisdicción Tejupilco, Estado de México, reportó que las intoxicaciones agudas por plaguicidas constituyen un importante problema de salud, en el que los plaguicidas organofosforados se encuentran involucrados en el 44,0% de los casos. Se consideró que el nivel de intoxicación ocupacional por plaguicidas entre los agricultores es grave, ya que el 71,4% no recibió capacitación sobre su uso y el 74,2% no utilizaron equipo de protección.<sup>6</sup>

En Venezuela, la determinación de la actividad de colinesterasa en muestras de sangre de trabajadores agrícolas de la comunidad del municipio Colina del estado Falcón expuestos a plaguicidas, reveló que los niveles de colinesterasa sérica reportados para el grupo de los agricultores expuestos a estas sustancias tóxicas (plaguicidas) estuvieron por debajo de los del grupo control y que existió una relación estadísticamente significativa entre los plaguicidas y la inhibición de la colinesterasa.<sup>7</sup>

En Colombia, el uso intensivo e indiscriminado de insumos agrícolas, especialmente de organofosforados y carbamatos, viene generando innumerables problemas sobre la salud de la población, como ha sido reportado en los estudios del Programa de Vigilancia Epidemiológica de Plaguicidas Organofosforados y Carbamatos (VEO), datos que coinciden con lo reportado a nivel internacional donde las intoxicaciones son causadas principalmente por organofosforados, seguido por carbamatos, organoclorados, compuestos mercuriales orgánicos y los bupiridilos.<sup>5</sup> Un estudio, reportado al Programa de Vigilancia Epidemiológica de Plaguicidas Organofosforados y Carbamatos

(VEO), realizó la determinación de actividad de colinesterasa en once departamentos colombianos. El 80% de los participantes del departamento de Meta presentaron niveles anormales de actividad de la enzima.<sup>3</sup>

En Chile, de manera similar atendiendo a la problemática existente en los sectores agrícolas, se creó la Red de Vigilancia Epidemiológica en plaguicidas, teniendo los laboratorios clínicos una alta demanda de análisis de pacientes expuestos a plaguicidas, estableciéndose valores de referencia para la actividad de la colinesterasa plasmática, por varias técnicas.<sup>6</sup>

En Bolivia, se realizó un estudio de biomonitoreo humano desde el punto de vista genotóxico, ocasionado por la exposición a plaguicidas por parte de los agricultores del municipio de Luribay. Los resultados encontrados indican que existe daño genotóxico en los agricultores ocupacionalmente expuestos a plaguicidas. Los agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados, sin protección personal y falta de conocimientos sobre el uso y manejo de plaguicidas, mostraron mayor daño genotóxico en relación a los controles.<sup>9</sup>

En el Perú, en el sector agrario se encuentra la población con mayor exposición a los plaguicidas. Durante el período de enero a junio de 2014 la Dirección de Salud (DISA)/DIRESA han notificado 899 casos de intoxicación aguda por plaguicidas, de las cuales 23 casos fallecieron, siendo el 34,8% (8 defunciones) por exposición a organofosforado/carbamato.<sup>10</sup> Por otro lado un estudio efectuado en el valle de Compañía del departamento de Ayacucho reveló que la mayoría de los individuos analizados tienen los niveles de colinesterasa sérica por debajo de los valores normales, atribuyéndose estos valores a las malas condiciones de trabajo y al poco conocimiento que tienen los agricultores sobre el correcto uso de los plaguicidas que son nocivos para la salud, lo cual resalta la necesidad del monitoreo constante de los trabajadores agrícolas.<sup>11</sup>

## **2.2. Plaguicidas**

### **2.2.1. Definición**

La FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación) los define como "cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, incluyendo los vectores de enfermedades humanas o de los animales, las especies de plantas o animales indeseables que causan perjuicio o que interfieren de cualquier otra forma en la producción, elaboración, almacenamiento, transporte o comercialización de alimentos, productos agrícolas, madera y productos de

madera o alimentos para animales, o que pueden administrarse a los animales para combatir insectos, arácnidos u otras plagas en o sobre sus cuerpos”<sup>12</sup>

### **2.2.2. Clasificación de los plaguicidas**

Los plaguicidas se pueden clasificar según:

- a. **Según el tipo de organismo que se desea controlar:** insecticidas, acaricidas, fungicidas, herbicidas, nematocidas, molusquicidas, rodenticidas, avicidas.
- b. **Según el grupo químico del principio activo:** compuestos organofosforados, carbamatos, organoclorados, piretroides, derivados del bupiridilo, triazinas, tiocarbamatos, derivados del ácido fenoxiacético, derivados de la cumarina, derivados del cloronitrofenol, compuestos organomercuriales, entre otros.<sup>13</sup>
- c. **Según su toxicidad aguda:** la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado, sujeta a actualizaciones periódicas, una clasificación de plaguicidas según el grado de peligrosidad, entendiéndose ésta como su capacidad de producir daño agudo a la salud cuando se dan una o múltiples exposiciones en un tiempo relativamente corto. La clasificación distingue entre formas de mayor y menor riesgo de cada producto, ingrediente activo, y formulaciones; se basa en la dosis letal media (DL<sub>50</sub>) aguda, por vía oral o dérmica en ratas (Tabla 1).<sup>13,14</sup>
- d. **Según su vida media:** por su vida media, los plaguicidas se clasifican en permanentes, persistentes, moderadamente persistentes y no persistentes (Tabla 2).<sup>15</sup>

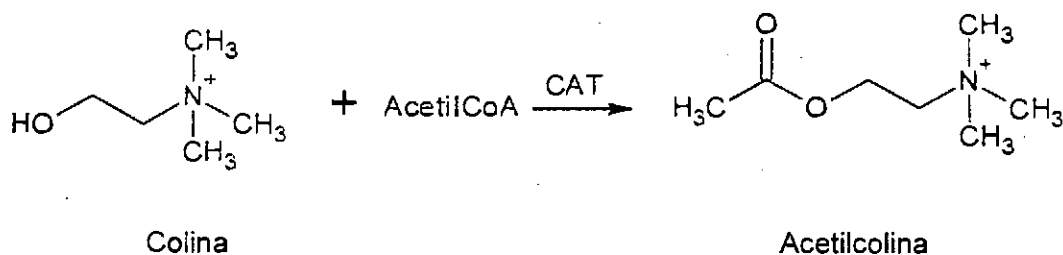
### **2.3. Acetilcolina**

La acetilcolina (AC) fue el primer neurotransmisor caracterizado tanto en el sistema nervioso periférico (SNP) como en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos, el cual participa en la regulación de diversas funciones como fenómenos de activación cortical, el paso de sueño a vigilia y procesos de memoria y asociación. La AC se sintetiza a partir de la colina y del acetil CoA (Figura 1), en una reacción catalizada por la colina acetiltransferasa (CAT) y existen mecanismos que regulan de manera precisa su síntesis y liberación.<sup>16</sup>

### **2.4. Colinesterasa**

Se define a las colinesterasas como un grupo de esterasas que hidrolizan ésteres de colina a mayor velocidad que a otros ésteres, cuando las velocidades

de hidrólisis se comparan en condiciones óptimas de concentración de sustrato, pH, fuerza iónica, etc. usando preparaciones libres de otro tipo de esterazas.<sup>17</sup>



**Figura 1.** Síntesis de la acetilcolina.<sup>16</sup>

**Tabla 1.** Clasificación de los plaguicidas según su toxicidad aguda, expresada en DL<sub>50</sub>.

CLASE	DL <sub>50</sub> PARA RATA(mg/kg peso corporal)			
	ORAL		DÉRMICA	
	SÓLIDOS	LÍQUIDOS	SÓLIDOS	LÍQUIDOS
Ia EXTREMADAMENTE PELIGROSO	5 o menos	20 o menos	10 o menos	40 o menos
Ib ALTAMENTE PELIGROSO	5 - 50	20 - 200	10 - 100	40 - 400
II MODERADAMENTE PELIGROSO	50 - 500	200 - 2000	100 - 1000	400 - 4000
III LIGERAMENTE PELIGROSO	más de 500	más de 2000	más de 1000	más de 4000

Fuente: World Health Organization (WHO).<sup>14</sup>

#### 2.4.1. Clasificación de las colinesterasas

Las enzimas colinesterasas son de dos tipos:

**a. La colinesterasa verdadera, acetilcolinesterasa, colinesterasa eritrocitaria, específica o de tipo e:** se encuentra unida a las membranas de las neuronas, en las sinapsis ganglionares de la estructura neuromuscular del organismo y en los eritrocitos. La acetilcolinesterasa produce la inactivación de la acetilcolina, con la consiguiente interrupción de la transmisión del impulso nervioso. La acción de la acetilcolina debe ser muy corta, cerca de dos milisegundos, para lo cual la acetilcolinesterasa hidroliza rápidamente la acetilcolina en colina y ácido acético. La reacción bioquímica producida en este proceso es:

**Paso 1:** acetilcolina + acetilcolinesterasa → colina + acetilcolinesterasa acetilada

**Paso 2:** acetilcolinesterasa acetilada + H<sub>2</sub>O → acetilcolinesterasa + ácido acético  
+ colina

La colina puede regresar a la membrana presináptica y ser reutilizada en la síntesis de la acetilcolina. En la Figura 2 podemos observar un esquema en el que se representa la transmisión nerviosa en la sinapsis colinérgica.<sup>13</sup>

**Tabla 2.** Clasificación de los plaguicidas según su vida media de efectividad.

Persistencia <sup>a</sup>	Vida media <sup>b</sup>	Ejemplos
No persistente	De días hasta 12 semanas	Malatión, diazinón, carbarilo, diametrín
Moderadamente persistente	De 1 a 18 meses	Paratión, lannate
Persistente	De varios meses a 20 años	DDT, aldrín, dieldrín
Permanentes	Indefinidamente	Productos hechos a partir de mercurio, plomo, arsénico

<sup>a</sup> Capacidad de una sustancia o un compuesto, de permanecer en un sustrato del ambiente en particular, después de que ha cumplido el objetivo por el cual se aplicó.

<sup>b</sup> Lapso de tiempo necesario para que se degrade la mitad del compuesto o mezcla aplicada.

Fuente: Ramírez y Lacasaña.<sup>15</sup>

**b. La pseudocolinesterasa o colinesterasa inespecífica:** también denominada colinesterasa de tipo s, colinesterasa plasmática o sérica y butirilcolinesterasa. Está presente generalmente en forma soluble en casi todos los tejidos principalmente hígado y plasma, pero en poca concentración en el sistema nervioso central y periférico. Su actividad disminuye más rápido que la eritrocitaria, por lo que es un indicativo muy sensible para prevenir intoxicación.<sup>18</sup> La medición de la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa son los biomarcadores desarrollados para evaluar la exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos, ya que representan el blanco molecular de la toxicidad de estos plaguicidas.<sup>19</sup>

## 2.5. Plaguicidas inhibidores de la colinesterasa

Constituyen el grupo más numeroso de plaguicidas; la característica común de estos plaguicidas es que inhiben específicamente la acetilcolinesterasa a nivel de la sinapsis.<sup>20</sup> Los plaguicidas inhibidores de las colinesterasas de los grupos organofosforados y carbámicos se usan a gran escala a nivel mundial, sobre todo para reemplazar los plaguicidas organoclorados persistentes. La toxicidad aguda de la gran mayoría de estos plaguicidas es muy alta y los casos de intoxicaciones humanas son frecuentes, además de las intoxicaciones agudas, los organofosforados también pueden causar efectos a largo plazo.<sup>13</sup>

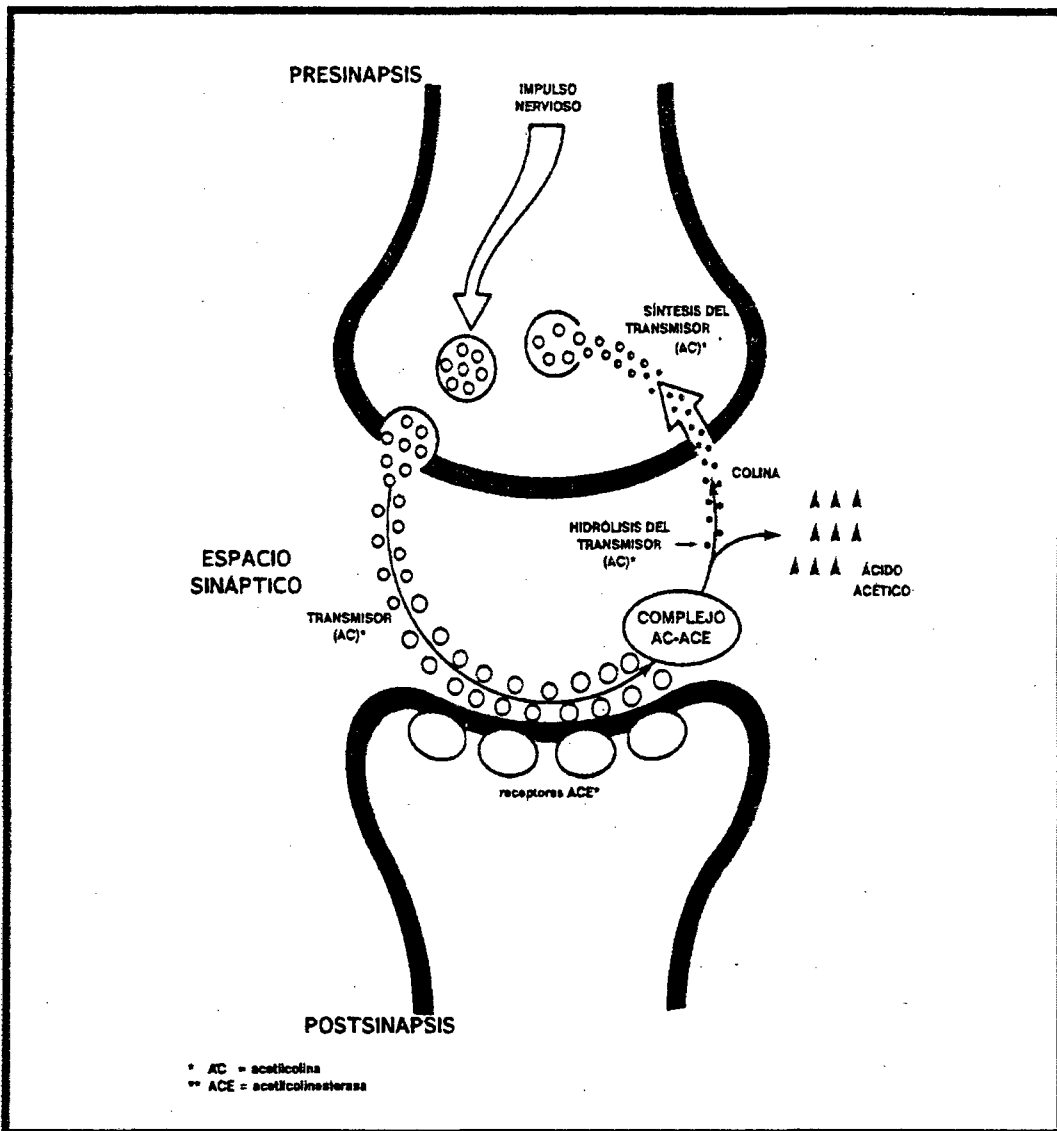


Figura 2. Esquema del proceso fisiológico neuromuscular durante la estimulación.<sup>13</sup>

### 2.5.1. 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).<sup>21</sup>

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.<sup>22</sup>

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

**Paso 1:**

AB + acetilcolinesterasa -----> B + acetilcolinesterasa modificada (A)

**Paso 2:**

Acetilcolinesterasa modificada (A) + H<sub>2</sub>O -----> A + 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.<sup>13</sup>

## **2.6. Plaguicidas organofosforados**

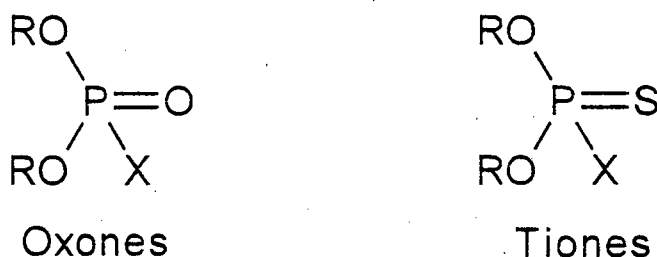
### **2.6.1. Usos**

Bajo esta denominación se incluyen más de 200 sustancias químicas que se emplean principalmente como insecticidas y nematocidas; sin embargo, algunas de ellas también se utilizan como herbicidas o fungicidas.<sup>13</sup>

### **2.6.2. Propiedades fisicoquímicas**

- La mayor parte de ellos son liposolubles, lo que favorece su absorción al organismo, ya que atraviesan fácilmente las barreras biológicas (piel, mucosas), también penetran en el sistema nervioso central.
- Poseen mediana tensión de vapor, lo que hace que sean volátiles, facilitando la absorción inhalatoria.
- La principal forma de degradación en el ambiente es la hidrólisis, especialmente bajo condiciones alcalinas, lo que tiene importancia en el proceso de destrucción del plaguicida.
- Son ésteres, amidas o tioderivados del ácido fosfórico, fosfónico, fosforotioico o fosfonotioico.
- 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 (Figura 3). Pero tienen la característica de atravesar la membrana celular más rápidamente que los oxones. 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 microsomaes del hígado.<sup>23,24</sup>



**Figura 3.** Estructura química general de los plaguicidas organofosforados.<sup>24</sup>

### 2.6.3. Presentaciones

Los insecticidas de uso doméstico (Anexo 1) que contienen compuestos organofosforados vienen en concentraciones muy bajas, generalmente del orden del 0,5% - 5,0%. Se presentan generalmente en forma de aerosoles y cintas repelentes. Por otro lado los compuestos de uso agrícola (Anexo 2); 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. 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.<sup>24</sup>

### 2.6.4. Clasificación de los compuestos organofosforados

Tenemos dos grandes grupos:

#### a. 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.<sup>25</sup>

#### **b. Organofosforados sistémicos**

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 herbicidas.<sup>25</sup>

##### **2.6.5. Toxicocinética**

**Absorción:** la mayoría de los plaguicidas organofosforados son compuestos liposolubles que no se encuentran ionizados, y por ello son absorbidos rápidamente por ingestión o por inhalación. La absorción sobre la piel es un proceso lento, de modo que solo se produce después de una larga exposición al plaguicida, y va a depender del tipo de formulación implicada, de los disolventes presentes en la misma y de factores biológicos. Si la piel presenta algún daño y/o si la temperatura es cálida, entonces la absorción es más rápida.<sup>26</sup>

**Distribución:** una vez absorbido, los organofosforados y sus metabolitos se distribuyen rápidamente por todos los órganos y tejidos, aunque las concentraciones más elevadas se alcanzan en el hígado y los riñones.<sup>27</sup>

**Metabolismo:** una vez absorbidos y distribuidos en el organismo, los plaguicidas organofosforados son metabolizados de acuerdo con la familia a la que pertenezca el compuesto, principalmente en el hígado. Sufren oxidación en hígado y pared intestinal, hidroxilación y conjugación. Algunos compuestos son activados a compuestos más tóxicos después del proceso.<sup>28, 29</sup>

**Eliminación:** la eliminación es por orina y en menor cantidad por heces o aire expirado. Hasta hace relativamente poco se pensaba que la mayor parte de sus residuos eran eliminados transcurridas unas 48 horas desde la exposición, excepto en aquéllos de mayor liposolubilidad. Sin embargo, nuevos estudios han aportado datos sobre la permanencia de éstos en el organismo durante días y/o semanas.<sup>30</sup>

##### **2.6.6. Mecanismo de acción**

Los organofosforados desarrollan su toxicidad a través de fosforilación de la enzima acetilcolinesterasa en las terminaciones nerviosas. Los plaguicidas organofosforados reaccionan con la zona esterásica de la enzima colinesterasa formando una unión estable que si no se rompe mediante el tratamiento, se hace irreversible, quedando la enzima inhabilitada para su función normal. La pérdida

de la función enzimática permite la acumulación de acetilcolina en las uniones colinérgicas neuroefectoras (efectos muscarínicos), en las uniones mioneurales del esqueleto y los ganglios autónomos (efectos nicotínicos) y en el sistema nervioso central (SNC).<sup>28</sup>

## 2.7. Plaguicidas carbámicos

### 2.7.1. Usos

Existen más de 50 compuestos carbámicos conocidos que se emplean como insecticidas, fungicidas y herbicidas. Los carbamatos utilizados como insecticidas son alquilcarbamatos.<sup>13</sup>

### 2.7.2. Propiedades fisicoquímicas

- 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.
- Son biodegradables; es decir, se hidrolizan fácilmente, aunque la fotodegradación por medio de los rayos solares es el principal mecanismo para desaparecer del ecosistema.
- Son derivados del ácido carbámico (Figura 4); donde R es H o un grupo metilo (CH<sub>3</sub>) 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.<sup>24, 31</sup>

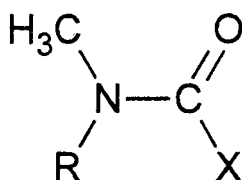


Figura 4. Estructura básica de los carbamatos.<sup>24</sup>

### 2.7.3. Presentaciones

Su presentación más común es el polvo soluble en disolventes orgánicos, entre los plaguicidas carbámicos más importantes tenemos:

- Carbaryl o serin o metilcarbamatos de  $\alpha$ -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 humedificables al 50% destinados a la preparación de suspensiones o como polvo seco que contiene un 1,5%-10,0%.

- Propoxosur o metilcarbamato 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 2-3 gramos para el isolam, que es el más tóxico y de 20 gramos o superior para el resto.
- Metomilo (Lannate).
- Carbofurano (Furadán).
- Aldicarb (Temik).<sup>24</sup>

#### 2.7.4. Clasificación de los compuestos carbámicos

Los carbamatos son otro grupo de plaguicidas que pueden ser de tres tipos principales: a) derivados de ésteres carbamatados, comúnmente usados como insecticidas; b) derivados del ácido tiocarbámico, utilizados como fungicidas; y c) carbamatos propiamente dichos, que se emplean como herbicidas.<sup>15</sup>

#### 2.7.5. Toxicocinética

**Absorción:** los carbamatos se absorben bien por vía dérmica y por inhalación e ingesta.<sup>29</sup>

**Distribución:** pasan rápidamente a la sangre y se distribuyen a todos los tejidos. No se acumulan.<sup>32</sup>

**Metabolismo:** la biotransformación se realiza a través de tres mecanismos básicos: hidrólisis, oxidación y conjugación.

**Eliminación:** la eliminación se hace principalmente por la vía urinaria.<sup>13</sup>

#### 2.7.6. Mecanismo de Acción

Los insecticidas carbámicos son activos inhibidores de la acetilcolinesterasa, pero esta inhibición es transitoria, sólo por algunas horas. Hay que dejar claro 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. Los carbamatos son menos lesivos que los organofosforados, debido a que la interacción con el sitio activo se da de forma reversible, permitiendo que la enzima pueda restablecer su actividad.<sup>13</sup>

## **2.8. Intoxicación aguda y crónica por inhibidores de colinesterasa**

Después de la exposición accidental o suicida a organofosforados, estas sustancias anticolinesterasas provocan tres cuadros clínicos bien definidos:

### **2.8.1. Crisis colinérgica aguda inicial**

Es producida por la inhibición de acetilcolinesterasa, seguida de acumulación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas, con estimulación inicial y agotamiento posterior en las sinapsis colinérgicas. Consiste en la combinación de síntomas y signos correspondientes a los siguientes síndromes:

**Síndrome muscarínico:** por excitación parasimpática postganglionar: diarrea, incontinencia urinaria, miosis, bradicardia, broncorrea, broncoespasmo, emesis, lagrimación excesiva, salivación excesiva e hipotensión. A veces, arritmia cardíaca.

**Síndrome nicotínico:** por acumulación de acetilcolina en las uniones neuromusculares y despolarización: hipertensión, taquicardia y midriasis cuya expresión depende del balance muscarínico-nicotínico; fasciculaciones, parálisis muscular (48 a 72 horas), insuficiencia respiratoria de origen neurológico (periférico).

**Síndrome de compromiso del sistema nervioso central:** alteraciones del estado de alerta como irritabilidad, obnubilación, deterioro cognitivo, coma y convulsiones; insuficiencia respiratoria de origen neurológico (central o por parálisis de "tipo I", que responde a atropina); crisis convulsivas.

### **2.8.2. Síndrome intermedio**

Parálisis de "tipo II" (refractaria a atropina). Se presenta en un 18% de los casos. Surge entre el periodo del síndrome colinérgico temprano y el período de neuropatía tardía, entre las 12 y las 96 horas después de la exposición y refleja una acción prolongada de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos. Se caracteriza por debilidad de los músculos oculares, cervicales, bulbares (pares craneales), músculos proximales de las extremidades y músculos respiratorios. No hay daño sensorial. No ocurren signos ni síntomas muscarínicos. La recuperación total ocurre entre los cuatro y los 18 días.

### **2.8.3. Polineuropatía tardía**

Se presenta con organofosforados de baja actividad anticolinesterasa, que van en desuso. Parece obedecer a la fosforilación y envejecimiento de alguna enzima esterasa en los axones. Aparece entre los siete y los 21 días después de la exposición. Inicia con parestesias y con dolor muscular en la región de los gemelos, seguidos de debilidad en los músculos distales de la pierna con caída del pie y luego en los músculos pequeños de las manos; marcha atáxica; arreflexia osteotendinosa; sin daño de los nervios craneales ni del sistema autónomo. Es común que los pacientes requieran de siete a 15 días (y hasta 21 días) en manejo con apoyo ventilatorio. En los casos graves pueden existir secuelas.

En los pacientes con intoxicación aguda por organofosforados, en un número importante de casos no resulta sencillo distinguir entre la insuficiencia respiratoria del síndrome colinérgico agudo y la del síndrome intermedio, por lo que es importante es que el médico considere que algunos pacientes pueden al principio no parecer tan graves, y puedan presentar insuficiencia respiratoria aguda súbitamente, muchos días después de la exposición aguda.

Los plaguicidas carbamatos también inducen una crisis colinérgica aguda, pero la acetilcolinesterasa no envejece, sino que permite una reactivación espontánea y una restauración de la función nerviosa normal. Sin embargo existe evidencia creciente de que puede ocurrir toxicidad grave y muerte con algunos carbamatos, incluyendo el carbosulfán y el carbofurán.<sup>33</sup>

### **2.8.4. 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.<sup>2</sup>

## **2.9. Diagnóstico y prevención de la intoxicación por plaguicidas**

### 2.9.1. Diagnóstico

**a. Para los organofosforados:** el diagnóstico inicial es por clínica, en la que se toman en cuenta los antecedentes ocupacionales, y no solo la ocupación actual sino también sus actividades anteriores, puesto que un paciente que sufre determinadas dolencias puede no estar aún expuesto al medio laboral responsable de su estado actual. Asimismo, se deben considerar los antecedentes no ocupacionales, ya que el trabajador podría haber ingerido un medicamento que haya contribuido a la enfermedad o dedicarse a algún pasatiempo en sus horas libres que implique la manipulación de un agente dañino.

Sea o no en el medio ambiente ocupacional el diagnóstico debe basarse en:

- La reconstrucción meticulosa de la historia.
- El conocimiento de la naturaleza y gravedad de la exposición.
- Los signos y síntomas del paciente.
- Los análisis clínicos y de laboratorio que indiquen la importancia de la exposición.<sup>2,28</sup>

Para el diagnóstico por laboratorio tenemos:

- Determinación de la actividad de la colinesterasa en la sangre.
- Determinación del compuesto organofosforado o de sus metabolitos en los materiales biológicos (orina y sangre).

En la determinación de la colinesterasa sanguínea, tan pronto se detectan cifras inferiores al valor normal se debe separar al trabajador hasta pasado un mes, fecha en que se repetirá la prueba de colinesterasa. El método más efectivo y práctico para evaluar la exposición a los plaguicidas organofosforados es la determinación de la colinesterasa en sangre. Es de validez universal para todos los plaguicidas organofosforados y refleja no sólo el nivel de exposición sino también la intensidad de los efectos biológicos. La medición de la actividad de la colinesterasa se realiza en la sangre entera y en el suero. También hay pruebas a base de test 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.<sup>34</sup>

**b. Para 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 extensión. La historia clínica y la aparición de síntomas característicos nos orientarán hacia el diagnóstico.<sup>34</sup>

No existen diferencias importantes con respecto a la sintomatología de las intoxicaciones por organofosforados, suele haber un predominio de síntomas muscarínicos debido a su mínima penetración en el sistema nervioso central. Al ser la unión a la enzima colinesterasa reversible la duración de estas manifestaciones es mucho menor.<sup>35</sup>

### **2.9.2. Prevención**

La prevención de la intoxicación por plaguicidas es la mejor vía de salud y seguridad. Ninguno de los procedimientos médicos o medicamentos utilizados en las intoxicaciones por plaguicidas se encuentra libre de riesgos.

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

#### **a. Consideraciones generales**

Para reducir las intoxicaciones por plaguicidas, la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), el Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) instan a:

- Reducir y eliminar las posibles vías de contacto para los niños en el hogar y el trabajo.
- Mantener los plaguicidas fuera del alcance de los niños y almacenar las sustancias tóxicas en recipientes seguros con etiquetas y con tapas que no puedan abrir los niños.
- Reducir la aplicación de plaguicidas agrícolas a través del manejo integrado de plagas.
- Capacitar al personal de salud para reconocer y tratar la intoxicación por plaguicidas.
- Capacitar a las personas para que utilicen con cuidado los plaguicidas y sepan evitar el contacto con los mismos.
- Hacer campañas de información y educación por radio y televisión.
- Reducir los riesgos asociados con el uso de plaguicidas, a través de un enfoque amplio del ciclo de estas sustancias, es decir, tratar todos los aspectos relacionados con la manipulación de los plaguicidas, desde su fabricación, hasta su aplicación o eliminación, siguiendo el "Código internacional de conducta para la distribución y utilización de plaguicidas" de la FAO.<sup>12,33</sup>

## **b. Consideraciones específicas durante la utilización**

Las medidas esenciales de prevención son las siguientes:

- **Durante el almacenamiento:** conservar los productos con el 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, lavarla inmediatamente con agua y jabón.
- Cambiar de ropa de trabajo si se ha contaminado.
- No manipular los productos a contravientos.
- No fumar.
- Establecer una rotación con el fin de que los obreros no efectúen los tratamientos durante más de media jornada.
- **Después de la aplicación:**
- Vaciar y limpiar los aparatos en el mismo lugar de trabajo.
- No tirar los productos reducibles en las cunetas de las carreteras, en charcas o ríos.
- Lavar la ropa de trabajo.
- Lavar 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: usar un gorro que puede evitar que el polvo se deposite sobre la cabeza con la consiguiente exposición del cuero cabelludo.
- **Protección de los oídos:** utilizar tapa orejas o tapones desechables para los oídos en el curso de operaciones ruidosas que permitan reducir el ruido a un nivel aceptable.
- **Protección de la cara y los ojos:** usar capucha o caretas, espejuelos o gafas de seguridad para evitar las salpicaduras.
- **Equipo respiratorio:** utilizar máscaras desechables contra polvos.
- **Protección de manos, pies y piernas:** usar guantes impermeables, botas de gomas o caucho de seguridad.

- **Ropa protectora:** usar ropas protectoras limpias de caucho natural consistentes en un delantal de cuerpo entero, una gorra o sombrero y guantes. Llevar gafas de seguridad y cuando se esté trabajando con líquidos, una protección de plástico que pueda cubrir la cara completamente. Llevar un respirador y cambiar el filtro dos veces al día o más frecuentemente si se hace difícil la respiración. Cambiar el cartucho después de ocho horas de uso o cuando se detecte el olor de los fosfatos orgánicos. Retirar el filtro, el cartucho y lavar la pieza facial con agua caliente y jabón, enjuagar y secar después de cada jornada de uso.<sup>12, 36</sup>

### III. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1. Lugar de ejecución

El trabajo investigación se desarrolló en el laboratorio de Bioquímica y Farmacoquímica de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de julio y agosto del 2015.

#### 3.2. Población

Agricultores expuestos a los plaguicidas organofosforados y carbamatos del distrito de Pichari, ubicado en la ceja de selva de la margen derecha del Río Apurímac entre los departamentos de Cusco, Ayacucho y Junín, al noreste de la capital de la provincia de la Convención. Su ámbito territorial está comprendido entre altitudes de 250 msnm a 3500 msnm; cuya capital del distrito se ubica en una altitud de 550 msnm.<sup>37</sup> Según lo indicado por el INEI la población estimada para el distrito de Pichari es de 19 867 habitantes, de los cuales 4280 individuos se encuentran dedicados a la agricultura y son de un bajo nivel socio-cultural y con bajos recursos económicos.<sup>38</sup>

#### 3.3. Muestra

De acuerdo al teorema del límite central e intervalos confiables, y asumiendo el criterio de expuestos y no expuestos se determinó un tamaño de muestra de 120 de acuerdo a la siguiente fórmula.<sup>39</sup>

$$n = (Z)^2 \times (P) \times (1-P) / (D)^2$$

Donde:

n: tamaño de la muestra.

Z: factor para un nivel de confianza del 95%, valor: 1,96.

P: proporción poblacional de individuos con niveles de la colinesterasa sérica disminuidos. Como no se tiene valores anteriormente determinados para la

población en estudio se tomó el valor de 0,5 para obtener el mayor tamaño de muestra posible.

(1-P): proporción poblacional de individuos con niveles de actividad de colinesterasa sérica normales. El valor sería de 0,5.

D: precisión elegida para el cálculo es de 0,09 (9%).

Aplicando la fórmula con los valores anteriormente señalados tendremos que:  $n=119$ .

Luego aplicamos el factor de corrección poblacional para la muestra con la siguiente fórmula:

$$n' = n/(1 +(n/N))$$

Donde:

$n'$ : tamaño de muestra a considerar.

$n$ : tamaño de muestra sin corrección.

$N$ : tamaño de la población.

Aplicando la fórmula con los valores anteriores tendremos que  $n' = 116$ .

Se tomaron las 120 muestras (cuatro más que el tamaño de muestra óptimo calculado) de agricultores de ambos sexos (94 varones y 26 mujeres), a través de un muestreo no probabilístico por conveniencia. Para el grupo control se tomó 25 muestras de sangre de individuos de ambos sexos (17 varones y 8 mujeres), aparentemente sanos no expuestos a los plaguicidas, con labores diferentes a las agrícolas (alumnos de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga).

### **3.4. Metodología empleada**

#### **3.4.1. Recolección de la muestra**

Se reunió a los participantes y se les explicó la naturaleza y alcance de la investigación. Las personas que aceptaron participar voluntariamente firmaron un consentimiento informado (Anexo 3) antes de ser incorporadas a la investigación. Una vez obtenido su consentimiento, se les aplicó una encuesta personal (Anexo 4) con el fin de excluir a los que padecen de enfermedades que alteren los niveles de colinesterasa o tomen medicamentos y afirmen no contar con buena salud. Se tomaron las 120 muestras de agricultores de ambos sexos, para lo cual se tomó en cuenta los siguientes criterios de selección:

- Individuos mayores de 16 años que declararon haber trabajado con plaguicidas en un periodo no menor de 14 días antes de la toma de muestra.
- No se consideró mujeres gestantes o en periodo menstrual.
- No se consideró personas que seguían algún tratamiento farmacológico o padecen algunas patologías que están relacionadas con la disminución de los valores normales de la enzima colinesterasa (Anexo 5).<sup>13,40</sup>

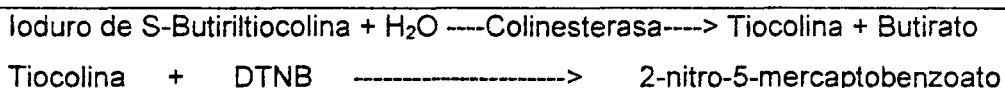
### **3.4.2. Toma de muestras biológicas en agricultores**

La extracción de la muestra de sangre de los 120 agricultores expuestos a los plaguicidas y del grupo no expuesto (grupo control) se realizó por punción venosa del antebrazo (Anexo 6). Las muestras sanguíneas del grupo en estudio fueron tomadas en 3 sesiones (días) y las del grupo de control en 1 sesión. De cada persona se extrajo 5 mililitros de sangre sin anticoagulante previa asepsia. Todas las muestras sanguíneas recolectadas fueron rotuladas y trasladadas en condiciones de temperatura controlada para una mejor conservación de la enzima (temperatura de 2 °C a 5 °C en un contenedor isotérmico) al laboratorio de análisis clínico del centro de salud de Pichari para ser centrifugadas a 2500 rpm durante 10 minutos, así se obtuvo el suero (Anexo 7), el cual fue etiquetado y trasladado a una temperatura de 2 °C a 5 °C para su posterior análisis en el laboratorio de Bioquímica y Farmacoquímica de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Las lecturas espectrofotométricas y la determinación de nivel de actividad de la colinesterasa de las muestras de suero se llevaron a cabo en un plazo no mayor a las 48 horas posteriores a la toma de la muestra (Anexo 8).

## **3.5. Determinación cuantitativa de la actividad de colinesterasa sérica - método de Ellman Modificado (técnica estandarizada por Wiener Lab.)**

### **3.5.1. Fundamento**

La enzima colinesterasa cataliza la hidrólisis de ésteres de colina, tal como la *s*-butiriltiocolina con máxima actividad a pH 7,7. Como sustrato se emplea el yoduro de *S*-butiriltiocolina que es escindido muy fácilmente por acción de la colinesterasa del plasma a tiocolina y butirato. La tiocolina liberada reacciona con el ácido 5,5' ditiobis-2-nitrobenzoico (DTNB) produciendo un compuesto de color amarillo, el 2-nitro-5-mercaptobenzoato, el cual en medio alcalino genera compuestos resonantes de color amarillo, esta reacción se aprecia en la Figura 5. 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.<sup>41, 42</sup>



**Figura 5.** Reacción de fundamento para la cuantificación de la colinesterasa.<sup>41</sup>

### 3.5.2. Método operatorio

#### Procedimiento con diferencia de tiempo fijo a 25 °C

En una cubeta mantenida a la temperatura de 25 °C, se colocó lo siguiente:

PRUEBA	
Reactivo A reconstituido	3 ml ( se preincubó por 2 minutos, luego se agregó)
Muestra (Suero)	20 ul

Inmediatamente se mezcló; se realizó la lectura de la absorbancia, dejando en funcionamiento simultáneamente el cronómetro (Anexo 9). Se volvió a leer luego de 30, 60 y 90 segundos exactos. Seguidamente se determinó la diferencia promedio de absorbancia cada 30 segundos ( $\Delta A/30$  s) 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 ajustó el espectrofotómetro a una longitud de onda de 405 nm.
- Se ajustó la absorbancia del espectrofotómetro a cero (automático).<sup>41</sup>

### 3.5.3. Cálculo de los resultados

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

$$\text{Colinesterasa (U/l)} = \Delta A/30 \text{ s} \times 22\,710$$

Donde :

$\Delta A/30$  s: diferencia de absorbancia cada 30 segundos.

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

22 710: es un valor estándar para todas las muestras.

#### Valores de referencia de la colinesterasa sérica:

---


$$\text{A una temperatura de } 25 \text{ °C} = 3200\text{--}9000 \text{ U/l}$$


---

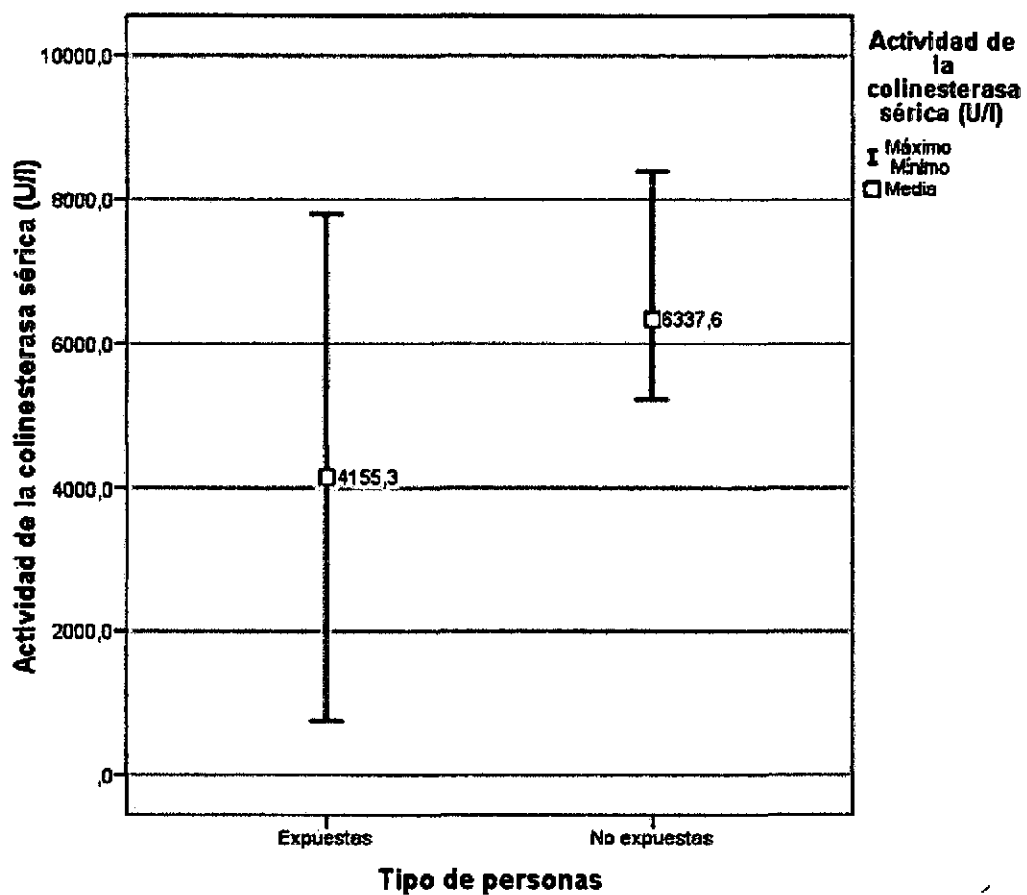
Los valores de referencia considerados en este análisis son establecidos por Wiener Lab.<sup>41</sup>

### 3.5.4. Análisis estadístico

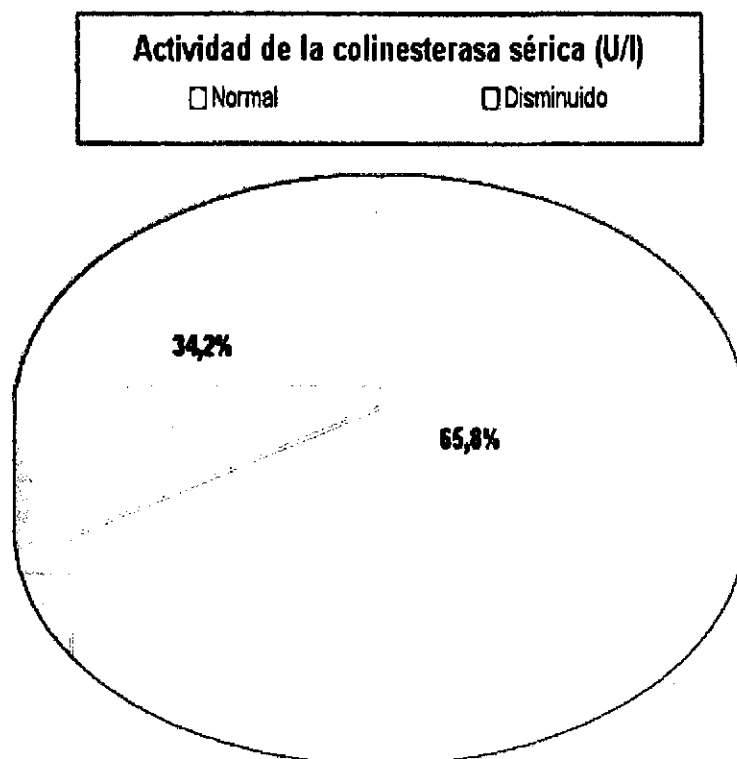
Los resultados fueron expresados en términos de media y frecuencias. Se

compararon las medias del grupo de agricultores expuestos a los plaguicidas y del grupo control; así mismo, las variables de interés fueron sometidas a pruebas estadísticas no paramétricas, a fin de determinar la relación entre las variables, a través de los estadísticos: Mann-Whitney y Kruskal-Wallis, para lo cual se consideró un nivel de significancia de  $p < 0,05$  para ambas pruebas. El procesamiento de los datos se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS 21.

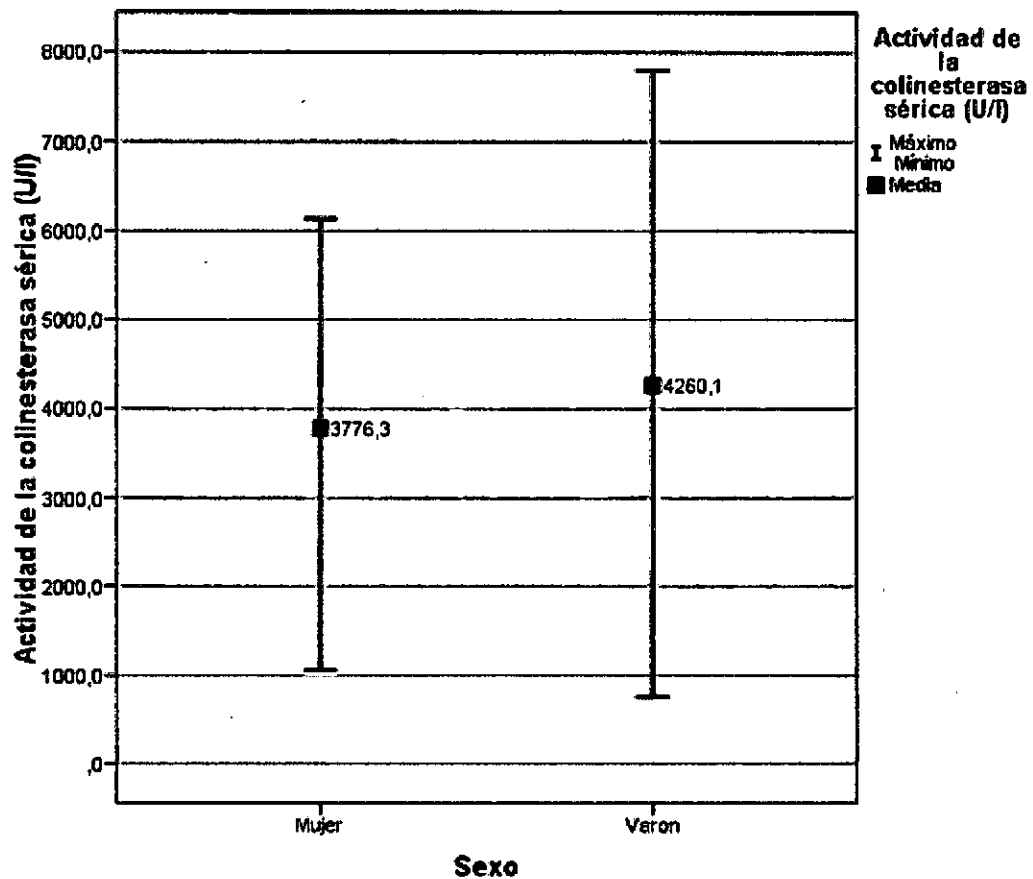
## **IV. RESULTADOS**



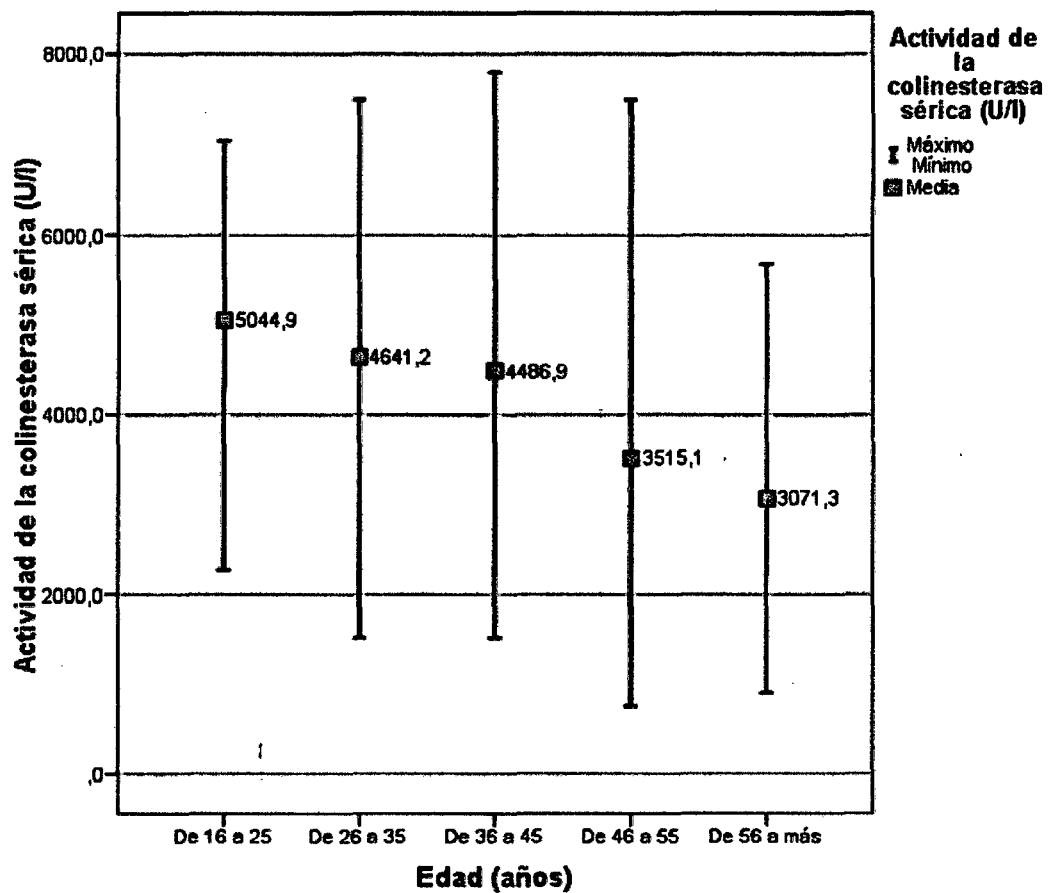
**Figura 6.** Variación de la actividad de la colinesterasa sérica en personas no expuestas y en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos del distrito de Pichari, Cusco-2015.



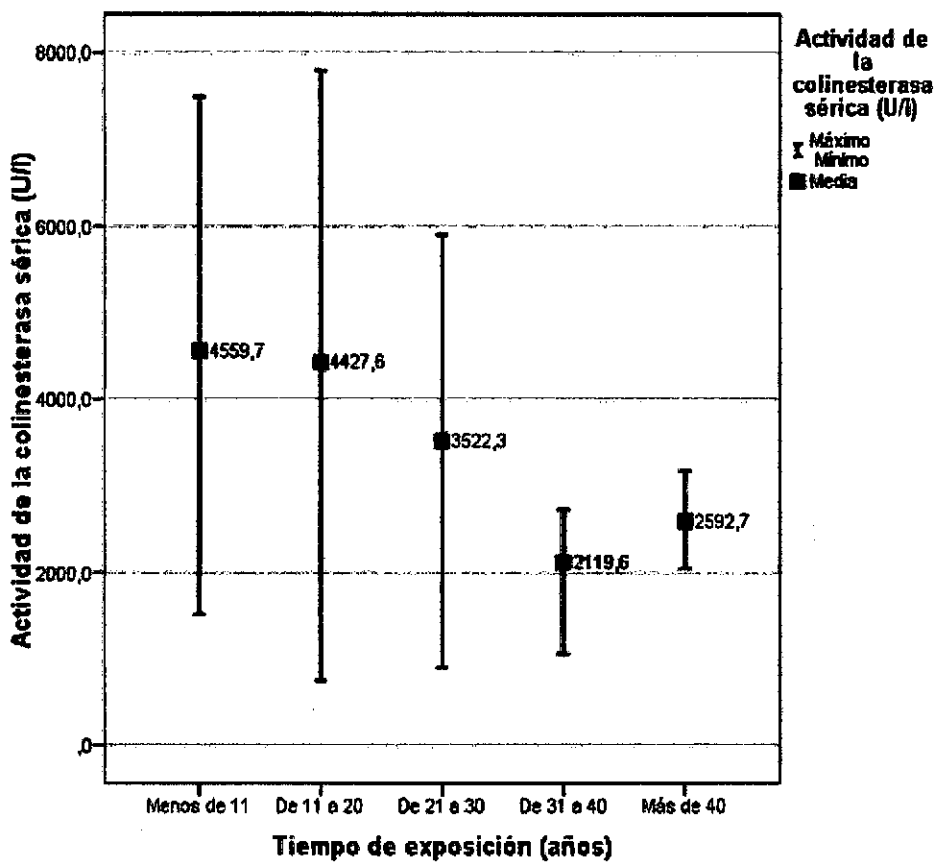
**Figura 7.** Frecuencia de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos según los niveles de actividad de la colinesterasa sérica del distrito de Pichari, Cusco-2015.



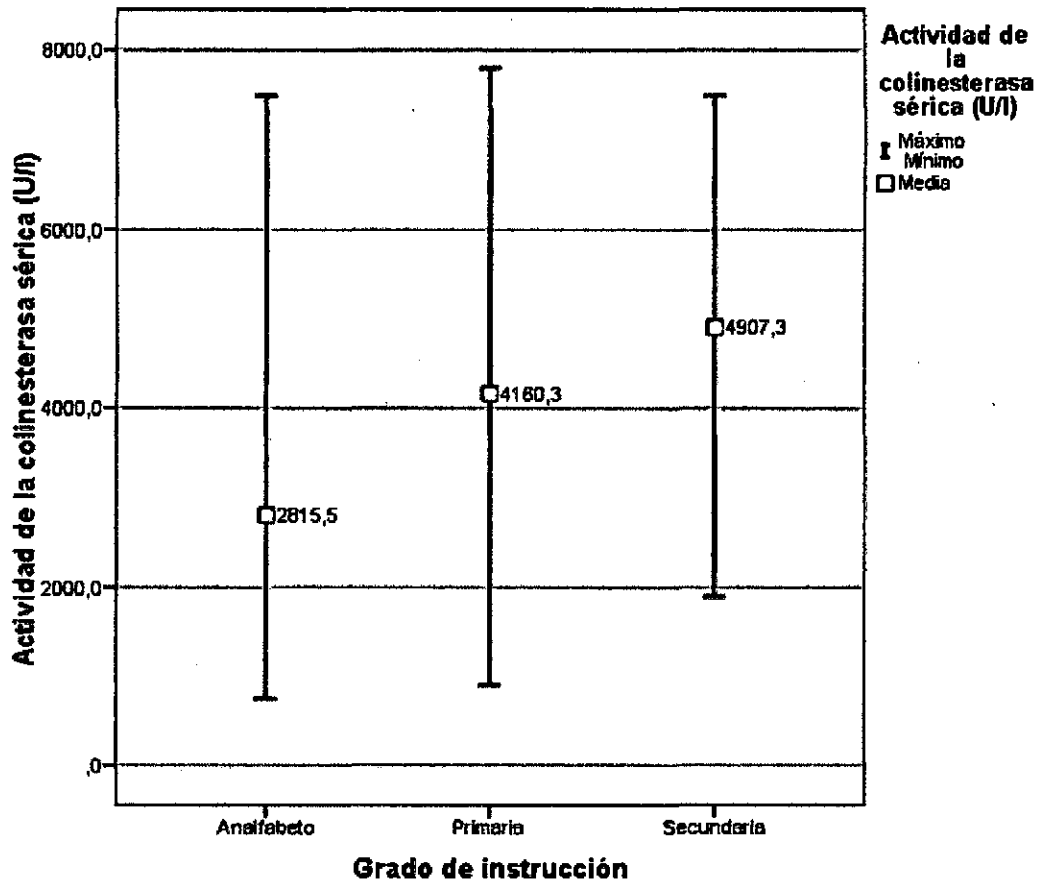
**Figura 8.** Variación de la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el sexo, del distrito de Pichari, Cusco-2015.



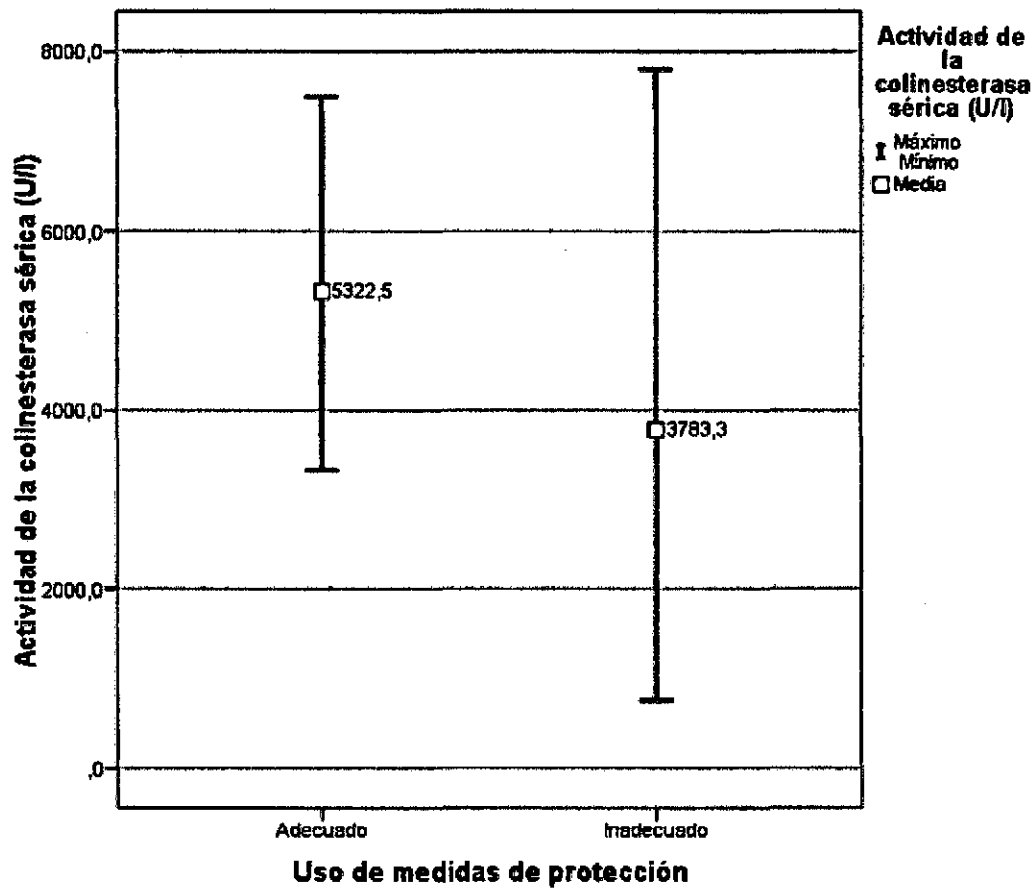
**Figura 9.** Variación de la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según la edad, del distrito de Pichari, Cusco-2015.



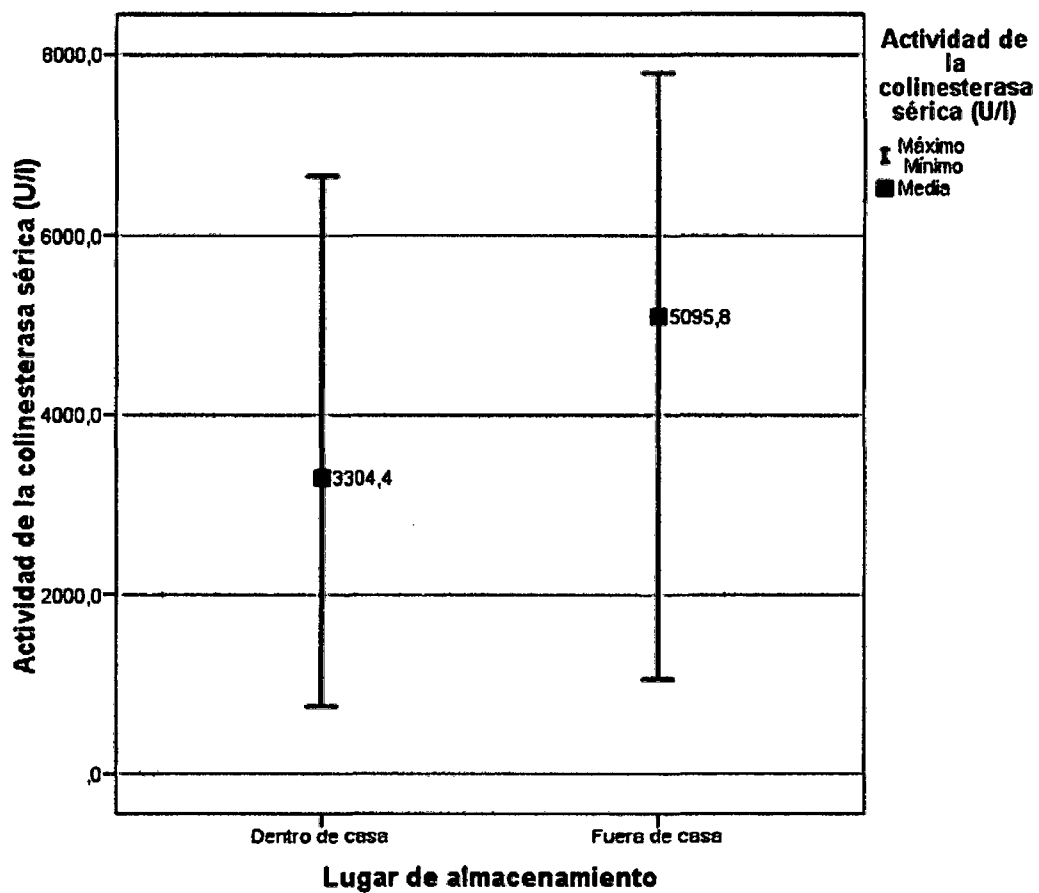
**Figura 10.** Variación de la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el tiempo de exposición, del distrito de Pichari, Cusco-2015.



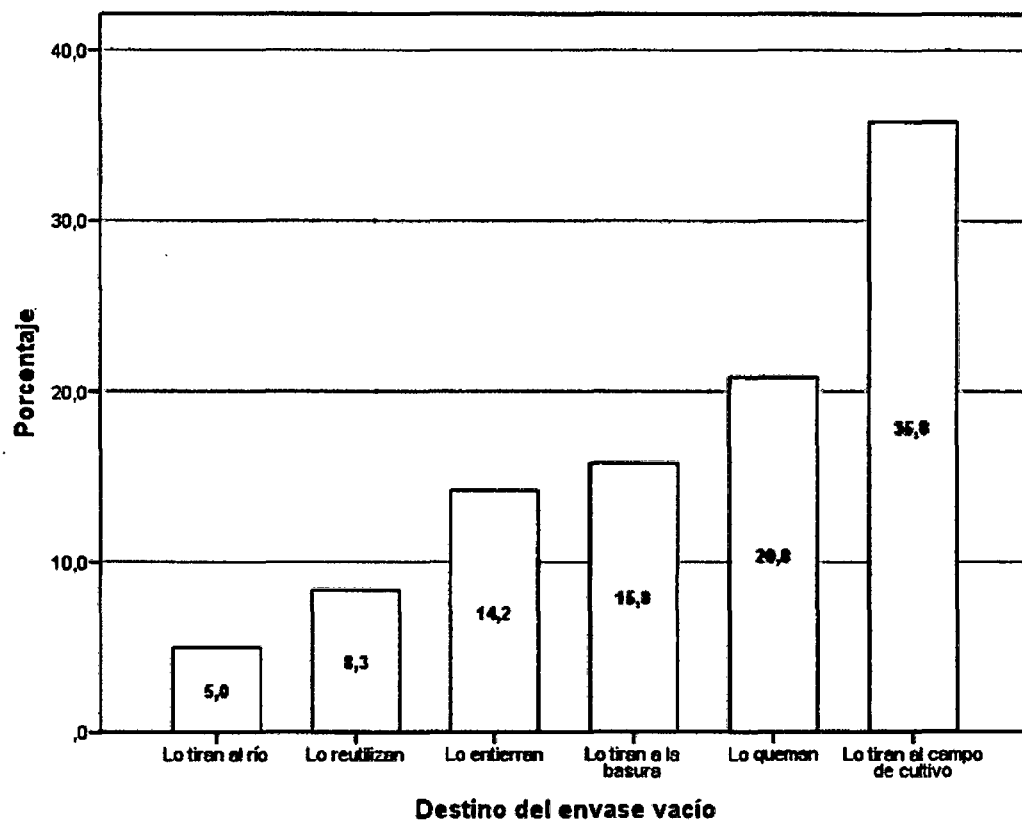
**Figura 11.** Variación de la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el grado de instrucción, del distrito de Pichari, Cusco-2015.



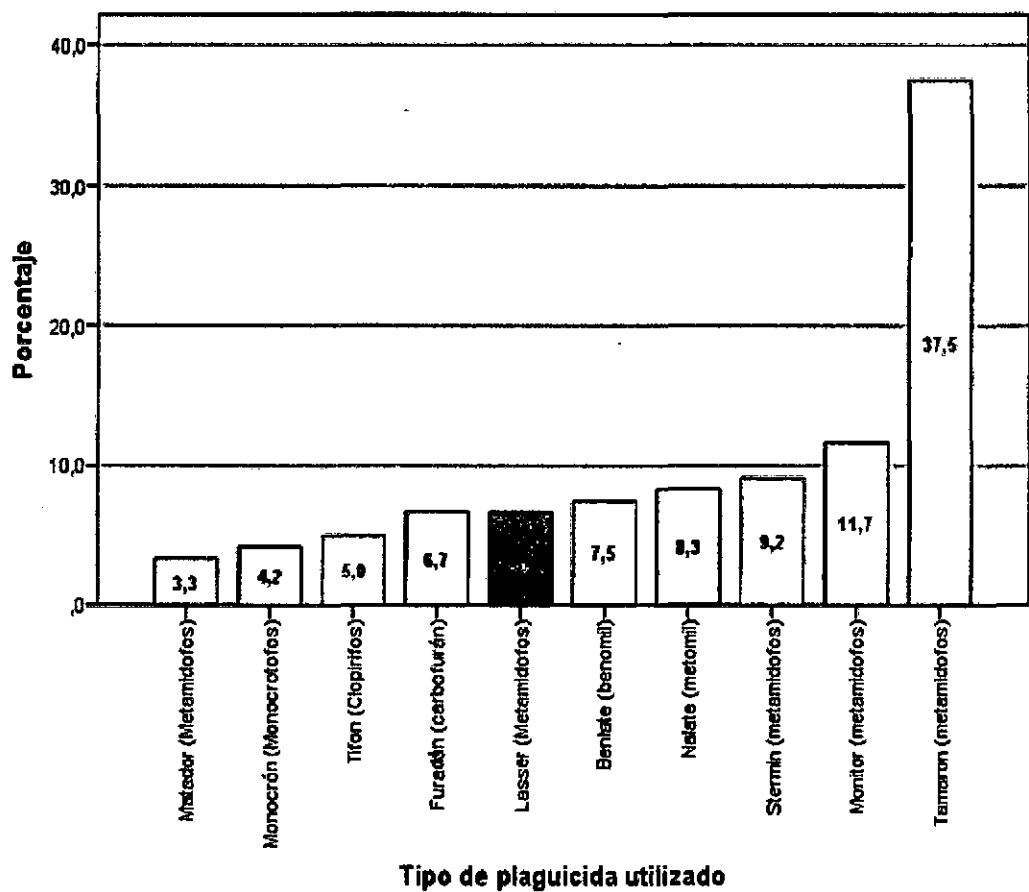
**Figura 12.** Variación de la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el uso de medidas de protección, del distrito de Pichari, Cusco-2015.



**Figura 13.** Variación de la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el lugar de almacenamiento de los plaguicidas, del distrito de Pichari, Cusco-2015.



**Figura 14.** Frecuencia de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos según el destino que dan a los envases vacíos de los plaguicidas en el distrito de Pichari, Cusco 2015.



**Figura 15.** Frecuencia de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos según el tipo de plaguicida utilizado en el distrito de Pichari, Cusco 2015.

## V. DISCUSIÓN

Después del análisis de las 120 muestras tomadas a agricultores que trabajan con plaguicidas inhibidores de la colinesterasa y de las 25 muestras tomadas a personas no expuestas a los plaguicidas (grupo control) se determinó lo siguiente:

En la Figura 6, de acuerdo a la prueba de Mann-Whitney (Anexo 10), se observaron diferencias de medias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en los niveles de actividad de la colinesterasa sérica entre los agricultores que trabajan con plaguicidas organofosforados y carbamatos (4155,3 U/l) y las personas no expuestas (6337,6 U/l); ya que los agricultores expuestos a los plaguicidas organofosforados y carbamatos, estadísticamente presentan valores medios menores que las personas no expuestas. Lo determinado indica que la exposición a los plaguicidas organofosforados y carbamatos afecta considerablemente los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en los agricultores expuestos a estos plaguicidas. Este resultado concuerda con lo obtenido por Auquilla<sup>27</sup>, quien también señaló que la exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos está afectando los niveles de colinesterasa y por ende la salud de los agricultores.

En la Figura 7, se encontró que el 34,2% del total de agricultores (41 casos) tienen sus niveles de actividad de la colinesterasa sérica por debajo de lo normal (3200 U/l – 9000 U/l) mientras que el 65,8% (79 casos) de ellos tienen sus niveles dentro de un rango normal (Anexo 11), este resultado se aproxima a lo obtenido en un estudio realizado por Milla y Palomino<sup>40</sup> en la localidad de Carapongo (Perú). Los valores observados se deberían a las malas condiciones de trabajo y el poco conocimiento que los agricultores tienen sobre el correcto uso de los plaguicidas nocivos para la salud. Por otro lado todas las personas del grupo control (25 casos) poseen sus niveles de actividad de colinesterasa sérica

dentro de los niveles normales, lo cual es de esperarse ya que todos ellos no están expuestos a los plaguicidas.

En la Figura 8, de acuerdo a los resultados obtenidos, el valor medio de la actividad de la colinesterasa sérica en mujeres (3776,3 U/l) es menor que en los varones (4260,1 U/l); sin embargo, de acuerdo a la prueba de Mann-Whitney (Anexo 12), no existe una diferencia de medias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) en los niveles de actividad de la colinesterasa sérica entre las mujeres y varones agricultores expuestos a los plaguicidas organofosforados y carbamatos, ya que estadísticamente ambos sexos presentan valores medios semejantes, lo cual indica que los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en personas expuestas a plaguicidas organofosforados y carbamatos no está relacionado con el sexo de las personas en estudio. Layme<sup>11</sup>, en un estudio realizado en el valle de Compañía del departamento de Ayacucho, determinó que el sexo de las personas no está relacionado con la inhibición de los niveles de la colinesterasa sérica.

En la Figura 9, de acuerdo a la prueba de Kruskal-Wallis (Anexo 13) existe una diferencia de medias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en los niveles de actividad de la colinesterasa sérica entre las edades de los agricultores expuestos a los plaguicidas organofosforados y carbamatos. En agricultores con edades entre 16 y 25 años el nivel promedio de actividad de colinesterasa sérica fue de 5044,9 U/l, mientras que en aquellos con edades mayores a los 56 años el nivel promedio de actividad de colinesterasa sérica fue de 3071,3 U/l. Estadísticamente presentan valores medios diferentes, siendo los agricultores que tienen mayor edad, los que presentan menores valores de actividad de colinesterasa sérica, esto se debería a que a mayor edad, mayor es el tiempo de exposición y por consiguiente menor sería el nivel de actividad de la colinesterasa sérica; lo cual indica que los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en personas expuestas a plaguicidas organofosforados y carbamatos está relacionado con la edad de las personas en estudio. Estos resultados concuerdan con lo obtenido por Milla y Palomino<sup>40</sup> en la localidad de Carapongo (Perú), pero difieren de los resultados obtenidos por Layme<sup>11</sup>, quien señala que no existe una relación entre los niveles de actividad de la colinesterasa sérica y la edad de los agricultores.

En la Figura 10, según la prueba de Kruskal-Wallis (Anexo 14) existe una diferencia de medias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en los niveles de

actividad de la colinesterasa sérica entre los tiempos de exposición de los agricultores expuestos a los plaguicidas organofosforados y carbamatos. En agricultores con tiempo de exposición de menos de 11 años el nivel promedio de actividad de colinesterasa sérica fue de 4559,7 U/l, mientras que en aquellos con tiempo de exposición de más de 40 años el nivel promedio de actividad de colinesterasa sérica fue de 2592,7 U/l; sin embargo, en este último intervalo de tiempo de exposición se observó un ligero incremento con respecto al intervalo anterior de 31 a 40 años (2119,6 U/l). Estadísticamente presentan valores medios diferentes, siendo los agricultores que tienen mayor tiempo de exposición, los que presentan menores valores de actividad de colinesterasa sérica; lo cual indica que los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en personas expuestas a plaguicidas organofosforados y carbamatos está relacionado con el tiempo de exposición de los agricultores expuestos. Lo más resaltante es que estos resultados coinciden con otras investigaciones realizadas por Milla y Palomino<sup>40</sup>, Layme<sup>11</sup> y Rodríguez et al<sup>5</sup>; quienes señalan que a menor tiempo de exposición a los plaguicidas menor es el riesgo de alteración de los niveles de la enzima.

En la Figura 11, de acuerdo a la prueba de Kruskal-Wallis (Anexo 15) se observó una diferencia de medias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en los niveles de actividad de la colinesterasa sérica entre los agricultores analfabetos, agricultores con grado de instrucción primaria y agricultores con grado de instrucción secundaria expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos. En agricultores analfabetos el nivel promedio de actividad de colinesterasa sérica fue de 2815,5 U/l, mientras que en aquellos con grado de instrucción secundaria el nivel promedio de actividad de colinesterasa sérica fue de 4907,3 U/l. Estadísticamente presentan valores medios diferentes, siendo los agricultores que tienen mayor grado de instrucción, los que presentan mayores valores de actividad de colinesterasa, lo cual indica que los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en personas expuestas a plaguicidas organofosforados y carbamatos está relacionado con el grado de instrucción de las personas en estudio. Esto se debería a que mientras el agricultor tenga una mejor preparación más cuidado tiene al usar los plaguicidas, ya que posee nociones básicas sobre lo peligroso que son estos plaguicidas para la salud. Este resultado coincide con el trabajo realizado por Layme<sup>11</sup>, quien reportó que el grado de instrucción influye en la inhibición de la enzima colinesterasa.

En la Figura 12, según la prueba de Mann-Whitney (Anexo 16) se observó una diferencia de medias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en los niveles de actividad de la colinesterasa sérica entre los agricultores que usan medidas de protección adecuada (5322,5 U/l) y los agricultores que emplean medidas de protección inadecuada (3783,3 U/l). Estadísticamente presentan valores medios diferentes, siendo los agricultores que usan adecuadamente las medidas de protección los que tienen el mayor valor medio de actividad de colinesterasa sérica; esto se debería a que mientras mejor equipados estén los agricultores para protegerse de los efectos tóxicos de los plaguicidas, mayor será su nivel de actividad de la colinesterasa sérica. Este resultado significa que efectivamente existe relación entre los niveles de actividad de la colinesterasa sérica de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, y las medidas de protección empleadas; concordando con lo señalado por Amaya et al<sup>43</sup>, quienes reportaron que la falta de uso o el uso inadecuado de los elementos de protección actúan como factor de riesgo para presentar intoxicación por plaguicidas o en el caso de exposición.

En la Figura 13, de acuerdo a la prueba de Mann-Whitney (Anexo 17) se observó una diferencia de medias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en los niveles de actividad de la colinesterasa sérica entre los agricultores que almacenan los plaguicidas dentro de la casa (3304,4 U/l) y los agricultores que almacenan fuera de la casa (5095,8 U/l). Estadísticamente presentan valores medios diferentes, siendo los agricultores que almacenan los plaguicidas dentro de la casa los que presentan menores niveles de actividad de colinesterasa sérica; lo cual indica que los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en personas expuestas a plaguicidas organofosforados y carbamatos está relacionado con el lugar de almacenamiento de dichos productos. Esto se debería a que los agricultores que almacenan los plaguicidas lejos del lugar donde habitan se encuentran menos expuestos a estas sustancias cuando no están fumigando. Este resultado coincide con el trabajo realizado por Layme<sup>11</sup>, quien reportó que efectivamente existe una relación entre los niveles de colinesterasa sérica de los agricultores expuestos a los plaguicidas organofosforados y carbamatos y el lugar de almacenamiento de estas sustancias.

En la figura 14, en cuanto a la disposición final que dan los agricultores a los envases vacíos de plaguicidas se encontró que el principal destino es el campo de cultivo según lo señalado por el 35,8% (43 casos) de los agricultores;

seguidamente el 20,8% (25 casos) de los agricultores manifestaron quemar los envases vacíos. Así mismo un menor número de agricultores 5,0% (6 casos) señalaron tirar los envases vacíos al río, siendo este el destino de menor incidencia (Anexo 18); concordando estos datos con lo obtenido por Montoro et al<sup>44</sup>, quienes reportaron que el 37% de los agricultores de Concepción y el 50% de los de Chupaca abandonan los envases vacíos en los campos de cultivo, y un menor porcentaje de agricultores 7% de Concepción y el 9% de los de Chupaca señalaron tirar los envases vacíos a los canales de riego. Como se pudo observar, se carece de un sistema de recojo de envases de plaguicidas en esta zona; sin embargo, el Reglamento para Reforzar las Acciones de Control Post Registro de Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola, aprobado por Decreto Supremo N° 008-2012-AG, publicado el 03 de junio de 2012, señala en el artículo 20° que los establecimientos comerciales registrados deben formar parte obligatoriamente de un programa de destino final de los envases de plaguicidas de uso agrícola.<sup>45</sup> No obstante, existen algunas iniciativas que empiezan a priorizar este problema en nuestro país desde el sector privado, autoridades locales y la sociedad civil; pero que aún no se observan en esta zona de estudio y seguramente como ocurre en otras zonas rurales de nuestro país. Los efectos nocivos de los plaguicidas sobre el medio ambiente como consecuencia de la inadecuada eliminación de los envases vacíos, repercutirán directamente sobre la forma de vida y la salud de los agricultores y sus familias.

En la Figura 15, en cuanto al tipo de plaguicida utilizado, se encontró que el 37,5% (45 casos) de los agricultores usaron Tamarón, plaguicida del grupo de los organofosforados; así mismo el 11,7% (14 casos) y 9,2% (11 casos) de los agricultores utilizaron Monitor y Stermin respectivamente, plaguicidas que también pertenecen al grupo de los organofosforados. Por otro lado un número menor de agricultores 8,3% (10 casos) usaron Nalate, plaguicida que pertenece al grupo de los carbamatos (Anexo 19). Como puede observarse el metamidofos es el de mayor frecuencia de consumo con diferencias en la presentación (Tamarón, Monitor, Stermin, Lasser y Matador). Este resultado concuerda con lo obtenido por Montoro et al<sup>44</sup>, quienes señalaron que el 44,6% de los agricultores de Concepción y el 39,5% de los de Chupaca usan el Tamarón. Considerando lo propuesto por la OMS los productos más utilizados por los agricultores del distrito de Pichari son clasificados como altamente peligrosos, lo cual representa un peligro para la humanidad y el ambiente.

## VI. CONCLUSIONES

1. Los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en los agricultores expuestos a los plaguicidas organofosforados y carbamatos del distrito de Pichari de la provincia La Convención del departamento de Cusco se encontraron por debajo de los valores normales; que representó un 34,2% de los agricultores expuestos.
2. El nivel promedio de actividad de la colinesterasa sérica de los agricultores expuestos a los plaguicidas organofosforados y carbamatos fue de 4155,3 U/l y del grupo de control fue de 6337,6 U/l; siendo la diferencia de medias estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).
3. Existe relación entre la disminución de los niveles de actividad de la colinesterasa sérica de los agricultores expuestos y la edad, tiempo de exposición, grado de instrucción, uso de medidas de protección al momento de fumigar, y lugar de almacenamiento de los plaguicidas; siendo esta relación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, no se encontró una relación con el sexo de los agricultores expuestos a los plaguicidas.

## **VII. RECOMENDACIONES**

1. Desarrollar estrategias de capacitación permanente, dirigida a usuarios directos de los plaguicidas como son los agricultores, que informe y sensibilice sobre los peligros del uso de plaguicidas, tanto para la salud como para el ambiente; así como también sobre la forma adecuada de manejo y uso de elementos de protección personal que siempre se deben usar al tener contacto con estos químicos, incluyendo el manejo seguro de envases de plaguicidas.
2. Implementar programas de salud dirigidos a la realización de exámenes médicos periódicos a los trabajadores agrícolas con el fin de conocer si existe algún signo o sintomatología de intoxicación relacionado con la exposición directa o indirecta a los plaguicidas; así mismo, medir los niveles de colinesterasa sérica durante cada periodo de exposición a los plaguicidas.
3. Involucrar a las autoridades sectoriales y municipales para implementar otra alternativa de control de plagas o utilizar la forma más idónea y menos riesgosa de plaguicidas para los agricultores y su entorno laboral, familiar y social durante la aplicación de estas sustancias químicas. Además se debe hacer cumplir las leyes referentes a la comercialización y uso de plaguicidas.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), Corporación Andina de Fomento (CAF). Perú nota de análisis sectorial agricultura y desarrollo rural [monografía en internet]. Roma: FAO/CAF; 2008 [acceso 16 de agosto de 2014]. Disponible en: <http://www.fao.org/3/a-ak169s.pdf>
2. Ministerio de la Protección Social. Guía de Atención Integral en Salud Ocupacional Basada en la Evidencia para Trabajadores Expuestos a Plaguicidas Inhibidores de la Colinesterasa (Organofosforados y Carbamatos) (GATISO-PIC) [monografía en internet]. Colombia: Ministerio de la Protección Social; 2007 [acceso 20 de agosto de 2014]. Disponible en: [http://www.susalud.com/guias/quia\\_gatiso\\_exposicion\\_organofosforado.pdf](http://www.susalud.com/guias/quia_gatiso_exposicion_organofosforado.pdf)
3. Cárdenas O, Silva E, Ortiz JE. Uso de plaguicidas inhibidores de acetilcolinesterasa en once entidades territoriales de salud en Colombia, 2002-2005. Biomédica [revista en internet] 2010. [acceso 14 de agosto de 2014]; 30(2). Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v30n1/v30n1a12.pdf>
4. Cuaspu J, Vargas B. Determinación de colinesterasa eritrocitaria en trabajadores agrícolas expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos. Revista de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Central del Ecuador [revista en internet] 2010. [acceso 18 de agosto de 2014]; 1(1). Disponible en: <http://dspace.unl.edu.ec/jspui/handle/123456789/6322>
5. Rodríguez C, Garzón M, Parra R, Mojica G. Concentración de colinesterasa eritrocitaria en cultivadores de tomate en invernadero expuestos a plaguicidas organofosforados en villa de Leyva de julio de 2007 a julio de 2008. Rev. salud. Hist. Sanid. [revista en internet] 2010. [acceso 11 de abril de 2013]; 5(1). Disponible en: <http://virtual.uptc.edu.co/revistas/index.php/shs/article/viewFile/340/288>
6. Hernández M, Jiménez C, Jiménez F, Arceo M. Caracterización de las intoxicaciones agudas por plaguicidas: perfil ocupacional y conductas de uso de agroquímicos en una zona agrícola del estado de México, México. Rev. Int. Contam. Ambient. [revista en internet] 2007. [acceso 10 de marzo de 2015]; 23(4). Disponible en: <http://www.journals.unam.mx/index.php/rica/article/view/21633>
7. Estebes E. Niveles de colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas [Tesis Magíster en Epidemiología - internet]. Maracaibo: Universidad del Zulia. Facultades de Medicina, Odontología y Ciencias Económicas y Sociales; 2012 [acceso 28 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.serbi.luz.edu.ve/index.php/biblioteca-digital>
8. Pineda J. Plaguicidas: Monitoreo efectivo de la exposición a carbamatos y organofosforados. Cienc Trab. [revista en internet] 2007. [acceso 16 de abril de 2013]; 9(26). Disponible en: [http://lodep.es/ficheros/documentos/21\(2\).pdf](http://lodep.es/ficheros/documentos/21(2).pdf)
9. Larrea M. Evaluación del daño genotóxico por exposición a plaguicidas en agricultores del municipio de Luribay [Tesis Licenciada en Bioquímica - internet]. La Paz: Universidad Mayor de San Andrés. Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas; 2007 [acceso 20 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.revistasbolivianas.org.bo/cgi-bin/wxis.exe/iah/>
10. Nayhua L. Situación epidemiológica de las intoxicaciones agudas por plaguicidas en Perú, Junio, 2014. Bol. Epidemiol. [revista en internet] 2014. [acceso 16 de noviembre de 2014]; 23(36). Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/boletin.php>

11. Layme Y. Niveles de actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos en el valle de Compañía. Ayacucho 2010 [Tesis Químico Farmacéutica]. Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Facultad de Ciencias Biológicas; 2010.
12. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). Código Internacional de Conducta Para la Distribución y Utilización de Plaguicidas [monografía en internet]. Roma: FAO; 2006 [acceso 20 de agosto de 2014]. Disponible en: <http://www.fao.org/3/a-a0220s.pdf>
13. Henao S, Corey G. Plaguicidas inhibidores de las Colinesterasas. [libro en internet]. México: Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, Programa de salud ambiental, POS y OMS; 1991 [acceso 10 de noviembre de 2012]. Disponible en: [http://www.bvsde.opsoms.org/bvsair/e/repindex/rep92/cdeco/autor\\_per.html](http://www.bvsde.opsoms.org/bvsair/e/repindex/rep92/cdeco/autor_per.html)
14. World Health Organization (WHO). The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2009 [monografía en internet]. Geneva: WHO; 2010 [acceso 20 de abril de 2015]. Disponible en: [http://www.who.int/ipcs/publications/pesticides\\_hazard\\_2009.pdf](http://www.who.int/ipcs/publications/pesticides_hazard_2009.pdf)
15. Ramírez J, Lacasaña M. Plaguicidas: clasificación, uso, toxicología y medición de la exposición. Arch Prev Riesgos Labor [revista en internet] 2001. [acceso 26 de noviembre de 2012]; 4(2). Disponible en: <http://www.scsmt.cat/Upload/TextCompleto/2/1/216.pdf>
16. Flores ME, Segura JE. Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico. Rev Mex Neuroci [revista en internet] 2005. [acceso 20 de noviembre del 2012]; 6(4). Disponible En: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2005/rmn054f.pdf>
17. Vidal CJ. Colinesterasas séricas. Murcia: Universidad de Murcia; 1981.
18. Kaplan L, Pesce A. Química clínica - técnicas de laboratorio - fisiopatología - métodos de análisis. Argentina: Médica Panamericana; 1986.
19. Cárdenas O, Silva E, Morales L, Ortiz J. Estudio epidemiológico de exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos en siete departamentos colombianos, 1998-2001. Biomédica [revista en internet] 2005. [acceso 14 de agosto de 2014]; 25(1). Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v25n2/v25n2a03.pdf>
20. Jeyaratnam L, Maroni M. Toxicology. 2ª ed. México: Ediciones Panamericana; 1994.
21. Dueñas A, Castrodeza J, Lozano R. Organofosforados en intoxicaciones agudas en medicina de urgencia y cuidados críticos. Barcelona: Masson; 1999.
22. Gisbert C. Medicina legal y toxicología. 5ª ed. Barcelona: Masson; 1998.
23. Sotomayor V. Efectos de los plaguicidas organofosforados sobre la expresión génica de embriones de *Rhinella arenarum*. Mecanismos de acción y vías de señalización [Tesis Doctoral - Internet]. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales; 2011 [acceso 19 de julio de 2014]. Disponible en: [http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_4817\\_Sotomayor.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_4817_Sotomayor.pdf)
24. Henao S, Corey G. Plaguicidas organofosforados y carbámicos. [libro en internet]. México: Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, Programa de salud ambiental, POS y OMS; 1986 [acceso 10 de noviembre de 2012]. Disponible en: [http://www.bvsde.opsoms.org/bvsair/e/repindex/rep92/cdeco/autor\\_per.html](http://www.bvsde.opsoms.org/bvsair/e/repindex/rep92/cdeco/autor_per.html)

25. González G. Intoxicación por plaguicidas: Casuística del Hospital Universitario del Caribe y de la Clínica Universitaria San Juan de Dios de Cartagena. 2009 – 2010 [Tesis Magíster en Toxicología - Internet]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina; 2011 [acceso 24 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/4258/1/598928.2011.pdf>
26. Riviere JE. Dermal absorption/toxicity of organophosphates and carbamatos [libro en internet]. New York: Academic Press; 2006 [acceso 10 de noviembre de 2014]. Disponible en: <https://www.mysciencework.com/publication/show/3861237/dermal-absorption-toxicity-of-organophosphates-and-carbamates-chapter-30>
27. Auquilla B. Efectos colinesterásicos y contaminación del agua causados por el uso de plaguicidas en zonas agrícolas del Cantón de Santa Isabel [Tesis Magíster en Toxicología - Internet]. Cuenca: Universidad de Cuenca; 2015 [acceso 20 de julio de 2015]. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/21291/1/TESIS.pdf>
28. Fernández DG, Mancipe LC, Fernández DC. Intoxicación por organofosforados. rev. fac. med. [revista en internet] 2010. [acceso 26 de noviembre del 2012]; 18 (1). Disponible en: [www.scielo.org.co/pdf/med/v18n1/v18n1a09.pdf](http://www.scielo.org.co/pdf/med/v18n1/v18n1a09.pdf)
29. Plazas D, Olarte M. Intoxicación por inhibidores de la colinesterasa (organofosforados y carbamatos) en niños y adolescentes: revisión de la literatura y guía de manejo. Acta colombiana de cuidado intensivo [revista en internet] 2011. [acceso 18 de marzo de 2015]; 11 (1). Disponible en: <http://repository.urosario.edu.co/handle/10336/2303>
30. García R, Repetto M. Toxicología de los plaguicidas. España: Universidad de Sevilla; 2003.
31. Córdoba D. Toxicología. 4ª ed. Colombia: Manual Moderno; 2001.
32. Ferrer A. Intoxicación por plaguicidas. Anales Sis San Navarra [revista en internet] 2003. [acceso 16 de marzo de 2015]; 26 (1). Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v26s1/nueve.pdf>
33. Santiago S, González H, López F, Peña V, Terán L, Cuello C et al. Guía de Práctica Clínica: Prevención primaria, diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de la intoxicación por agroquímicos en el primer nivel de atención [monografía en internet]. México: Secretaría de Salud; 2008 [acceso 18 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://dcs.ugroo.mx/paginas/guiasclinicas/gpc/docs/SSA-100-08-ER.pdf>
34. Instituto de Nutrición de Centroamérica y Panamá (INCAP), Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud (UNED), Organización Panamericana de la Salud (OPS). Curso a distancia sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de intoxicaciones agudas causadas por plaguicidas [libro en internet] Costa Rica: INCAP/UNED/OPS; 1996 [acceso 22 de noviembre de 2014]. Disponible en: <http://www.bvsde.paho.org/tutorial2/e/temas.html>
35. Morán I, Martínez J, Marruecos L, Nogué S. Toxicología clínica. Madrid: Magallanes; 2011.
36. Organización Internacional de Trabajo (OTI). Guía sobre seguridad y salud en el uso de productos agroquímicos [monografía en internet]. Ginebra: Oficina internacional de trabajo; 1993 [acceso 17 de agosto de 2014]. Disponible en: <http://labordoc.ilo.org/record/289318?ln=en>
37. Ministerio de Vivienda, Construcción y Saneamiento. Plan de desarrollo urbano Pichari 2007-2016 [monografía en internet]. Lima: Ministerio de

- Vivienda, Construcción y Saneamiento; 2007 [acceso 14 de abril de 2014]. Disponible en: [http://eudora.vivienda.gob.pe/OBSERVATORIO/PAZYDESARROLLO/2007/CUSCO\\_LACONVENCION/PDU\\_PICHARI.pdf](http://eudora.vivienda.gob.pe/OBSERVATORIO/PAZYDESARROLLO/2007/CUSCO_LACONVENCION/PDU_PICHARI.pdf)
38. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Perú: Estimaciones y proyecciones de población por sexo, según departamento, provincia y distrito, 2000-2015 [base de datos en internet]. Lima: Dirección Técnica de Demografía e Indicadores Sociales del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI); 2009 [acceso 12 de noviembre de 2012]. Disponible en: <http://www.inei.gob.pe/estadisticas/censos/>
  39. Kageyama L. Manual de muestreo poblacional : Aplicación en salud ambiental [libro en Internet]. México: Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, Programa de salud ambiental, POS y OMS; 1996 [acceso 10 de noviembre de 2012]. Disponible en: [http://www.bvsde.opsoms.org/bvsair/e/repindex/rep92/cdeco/autor\\_per.html](http://www.bvsde.opsoms.org/bvsair/e/repindex/rep92/cdeco/autor_per.html)
  40. Milla O, Palomino W. Niveles de colinesterasa sérica en agricultores de la localidad de Carapongo (Perú) y determinación de residuos de plaguicidas inhibidores de la acetilcolinesterasa en frutas y hortalizas cultivadas [Tesis Químico Farmacéutico - Internet]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2002 [acceso 12 de noviembre de 2012]. Disponible en: [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/1100/1/Palomino\\_hw.pdf](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/1100/1/Palomino_hw.pdf)
  41. Wiener Laboratorios S.A.I.C. Colinesterasa. Argentina: Wiener Lab; 2015.
  42. Iovine E. El Laboratorio en la Clínica: Metodología analítica, fisiopatología e interpretación semiológica. 3ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 1985.
  43. Amaya E, Roa A, Camacho J, Meneses S. Valoración de factores de riesgo asociados a los hábitos de manejo y exposición a organofosforados y carbamatos en habitantes y trabajadores de la vereda de Bateas del municipio de Tibacuy, Cundinamarca, Colombia. Nova- Publicación Científica en Ciencias Biomédicas [revista en internet] 2008. [acceso 19 de abril de 2013]; 6(10). Disponible en: [http://www.unicolmayor.edu.co/invest\\_nova/NOVA/NOVA10\\_ARTORIG4\\_BATEAS.pdf](http://www.unicolmayor.edu.co/invest_nova/NOVA/NOVA10_ARTORIG4_BATEAS.pdf)
  44. Montoro Y, Moreno R, Gomero L, Reyes M. Características de uso de plaguicidas químicos y Riesgos para la salud en agricultores de la sierra Central del Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública [revista en internet] 2009. [acceso 18 de marzo de 2015]; 26 (4). Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v26n4/a09v26n4>
  45. Decreto Supremo N° 008-2012-AG. Aprueban el Reglamento para Reforzar las Acciones de Control Post Registro de Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola. Diario oficial el Peruano, N°11865, (2012-06-03).

## **ANEXOS**

Anexo 1. Principales plaguicidas organofosforados de uso doméstico.

NOMBRE COMÚN	NOMBRE COMERCIAL
Azametiphos	Snip
Coumaphos	Asuntol, Cumafos
Phorate	Thimet
Demetón-s-metil	Systox
Diazinón	Basudín
Disulfotón	Disyston
Metamidofos	Tamarón
Monocrotophos	Azodrin
Malathion	Belatión
Metilparatión	Metilparation, Folidol-M
P-nitrofeniltiofosfato	Baythion
Terbuphos	Counter

Fuente: Henao y Corey.<sup>24</sup>

Anexo 2. Principales plaguicidas organofosforados utilizados en la agricultura.

Tipo	Nombre Común	Nombre Comercial
<b>I. No Sistémicos</b>		
Dialquifosfatos	Diclorvos	"Lainsec", "Vapona"
Dimetil Tionofosfatos Fenólicos	Fenitrotión	"Sumithion", "Folithion"
	Metilparatión	"Folidol-M", "Metacide"
Dietil Tionofosfato Fenólicos	Paratión	"Folidol"
Dialquil Tionofosfatos	Clorpinfos	"Dursban", "Lorsban"
Heterocíclicos	Diazinón	Basudin", "Diacide", "Diazil".
	Dimetil Ditiiofosfatos	Fentoato
Dimetil Ditiiofosfatos	Malation	"Malathion", "Cythion"
	Metilazinfos	"Guthion", "Gusathion"
	Carbofenotión	"Garrath", "Trithion"
Fosfonatos	Leptofos	"Phosvel", "Abar"
	Triclorfón	"Dipetrex", "Neguron", "Dylox"
	<b>II. Sistémicos</b>	
Tiofosforil Dialquil Tioteres	Disulfón	"Disyston"
	Forato	"Thimet"
Tiofosforil Dialquil Sulfóxidos	Metiloxidemotón	"metasystox"
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"
<b>IV. Acaricidas Organofosforados</b>		
Formetanato	Carbol	"Dicarzol"

Fuente: Henao y Corey.<sup>24</sup>

### Anexo 3. Formato de consentimiento informado

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Proyecto de Investigación** : NIVELES DE ACTIVIDAD DE LA COLINESTERASA SÉRICA EN AGRICULTORES EXPUESTOS A PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS DEL DISTRITO DE PICHARI. CUSCO 2015.

**Investigador principal** : JANAMPA CAMPOSANO, Deysi.

Esta investigación se encuentra aprobada por la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga y se ejecutará en el laboratorio de Bioquímica de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica; por lo que le invitamos a participar voluntariamente en este estudio, cuyo objetivo principal es evaluar los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en un grupo de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos en el distrito de Pichari de la provincia La Convención del departamento Cusco. Los valores pueden encontrarse disminuidos por la exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos; este hecho trae consigo una serie de efectos sobre el organismo: dolor de cabeza, problemas de la vista, salpullido, debilidad, confusión, dificultad para caminar, diarrea, problemas para respirar, náuseas, vómitos, entre otros; recayendo principalmente sobre el sistema nervioso central, que puede llevar a la muerte si no existe una rápida intervención, de ahí la importancia del monitoreo de la colinesterasa sérica en los agricultores.

Si usted acepta participar en esta investigación, nosotros le haremos algunas preguntas y anotaremos sus respuestas en esta hoja de encuesta.

Se le realizará una encuesta personal para tener conocimiento si padece de enfermedades que alteren los niveles de colinesterasa o esté ingiriendo algún tipo de medicamento o afirma no contar con buena salud, luego del cual se le tomará una muestra de sangre en un tubo adicional (5 ml) para saber si usted presenta niveles de colinesterasa disminuidos o normales. La toma de muestra de sangre puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y le puede ocasionar un pequeño hematoma o una leve infección, que desaparecen en pocos días. No realizaremos otros análisis que no le hayamos informado, ni guardaremos las muestras una vez terminada la investigación.

Todos los exámenes de laboratorio serán gratuitos, no le ocasionarán gastos.

Es posible que de su participación en esta investigación no obtenga un beneficio directo. Sin embargo la determinación anormal de los niveles de la colinesterasa sérica podrá beneficiar a usted y a otros agricultores, ya que tendrán conocimiento para un mejor manejo en el uso de los plaguicidas, y así contribuir a un mejor conocimiento de la exposición a los plaguicidas. Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si usted decide no participar puede retirarse sin brindar ninguna explicación y no habrá ninguna represalia.

La información que usted nos brinde y sus resultados obtenidos en esta investigación solamente lo conocerá la Srta. Janampa Camposano, Deysi, quien le hará entrega de sus resultados personalmente.

Si su resultado se encuentra fuera de los valores normales, usted recibirá una consejería en el que se le explicará la importancia del uso de equipos de protección.

Si requiere mayor información o tenga otras dudas al respecto, puede comunicarse con el investigador: Janampa Camposano, Deysi Teléfono 999400968, o con el Asesor Mg. José M. Díez Macavilca teléfono 995958110

Si usted está de acuerdo con la investigación, debe otorgar su consentimiento informado por escrito, firmando al pie del documento.

\_\_\_\_\_  
Firma y huella del paciente o sujeto  
voluntario en el estudio

Fecha:

\_\_\_\_\_  
Firma y huella del investigador

Fecha:

Anexo 4. Hoja de encuesta.

**ENCUESTA PERSONAL**

**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?

Implementos	Si	No
Sombrero o gorra		
Pañuelo		
Máscara o protector de ojos		
Zapatos o botas		
Guantes		
Delantal		
Espaldar		
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. ¿Consumo alimentos, fuma, y/o toma bebidas alcohólicas en el mismo lugar de 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? Ejemplo
- 

- 4.3. ¿Sabe reconocer una intoxicación por plaguicida?
- 

- 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
- 5.2. ¿Ha recibido tratamiento médico por algún problema de salud relacionado a plaguicidas?  
a) Si                      b) No
- 5.3. ¿Qué medicamentos está tomando actualmente?
- 

- 5.4. 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( )	Hipertensión arterial ( )	Perturbación mental ( )
Rinorrea ( )	Calambres ( )	Somnolencia ( )
Hiperemia de mucosas( )	Mialgias ( )	Calambres ( )
Disnea ( )	Debilidad general ( )	Depresión Central Respiratoria y Circulatoria ( )
Dolor torácico ( )	Parálisis flácida ( )	Confusión ( )
Tos ( )	Fasciculaciones ( )	Coma ( )
Cianosis ( )		Convulsión ( )
Bronco constricción ( )		Ataxia ( )
Anorexia ( )		
Nauseas ( )		
Cólicos ( )		
Tenesmo ( )		
Sialorrea ( )		
Micción involuntaria ( )		
Disuria ( )		
Sudoración ( )		

5.5. 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		

Niveles de actividad de la colinesterasa sérica: \_\_\_\_\_ U/l

Fuente: Milla y Palomino.<sup>40</sup>

Anexo 5. Enfermedades y condiciones que modifican los niveles de la actividad colinesterásica plasmática.

---

DISMINUCIÓN DE LA ACTIVIDAD	
a) Enfermedad o condición:	b) Tratamientos:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anemias crónicas</li><li>• Carcinoma</li><li>• Desnutrición</li><li>• Diálisis renal</li><li>• Enfermedades crónicas debilitantes</li><li>• Enfermedades del colágeno</li><li>• Enfermedades hepáticas (hepatitis aguda, cáncer hepático)</li><li>• Enfermedades trofoblásticas</li><li>• Epilepsia</li><li>• Fiebre reumática</li><li>• Hiperpirexia</li><li>• Infarto del miocardio</li><li>• Infecciones agudas</li><li>• Mixedema</li><li>• Quemaduras</li><li>• Síndrome de shock tóxico</li><li>• Tétanos</li><li>• Tuberculosis</li><li>• Uremia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anticonceptivos orales</li><li>• Derivación cardiopulmonar</li><li>• Ciclofosfamida</li><li>• Clorpromacina</li><li>• Corticoides</li><li>• Drogas anticáncer</li><li>• Estrógenos</li><li>• Fisostigmina</li><li>• Inhibidores de la monoaminoxidasa</li><li>• Ioduro de ecotiopate</li><li>• Neostigmina</li><li>• Plasmaféresis</li><li>• Propanidad</li><li>• Propanolol y beta bloqueadores</li></ul>
	c) Otro:
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rayos X</li></ul>

---

AUMENTO DE LA ACTIVIDAD	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Alcoholismo</li><li>• Artritis</li><li>• Asma bronquial</li><li>• Bocio nodular</li><li>• Diabetes</li><li>• Esquizofrenia</li><li>• Estados de ansiedad</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperlipemia</li><li>• Hipertensión esencial</li><li>• Nefrosis</li><li>• Obesidad</li><li>• Psoriasis</li><li>• Tirotoxicosis</li></ul>

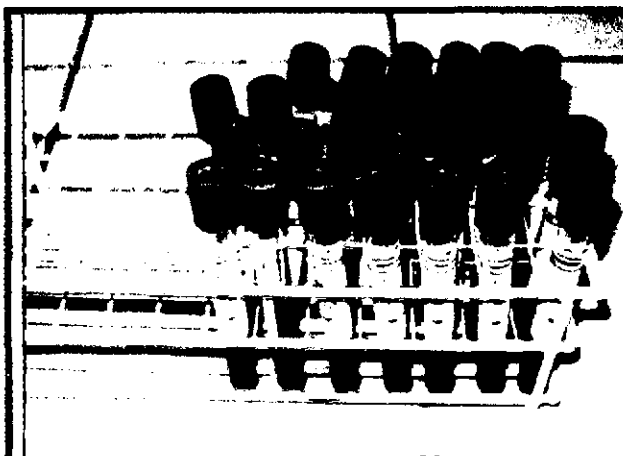
---

Fuente: Henao y Corey.<sup>13</sup>

Anexo 6. Recolección de datos y toma de muestras biológicas en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos del distrito de Pichari, Cusco 2015.



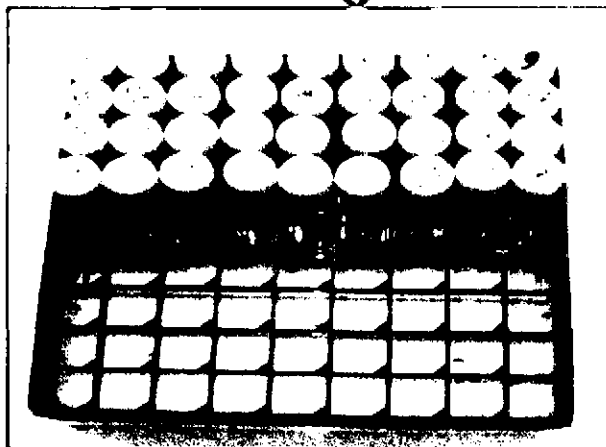
Anexo 7. Obtención de la muestra de suero en el Centro de Salud del distrito de Pichari, Cusco 2015.



Muestras sanguíneas recolectadas.


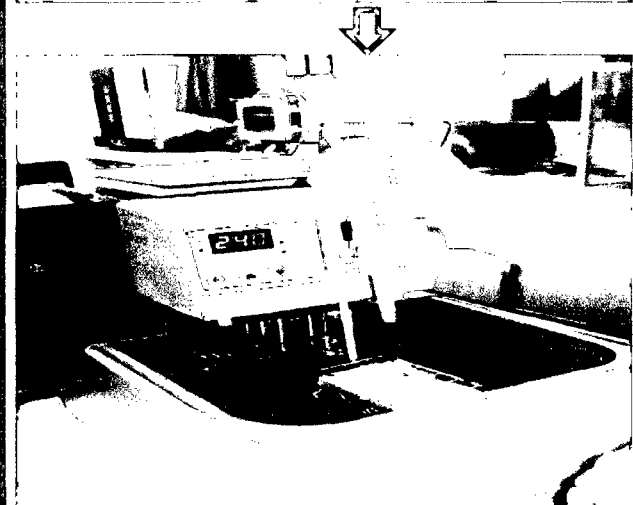
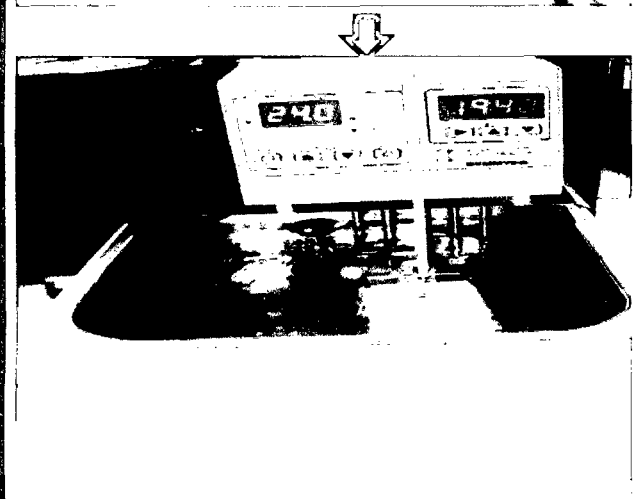


Separación del suero de los elementos formes después de centrifugar las muestras.

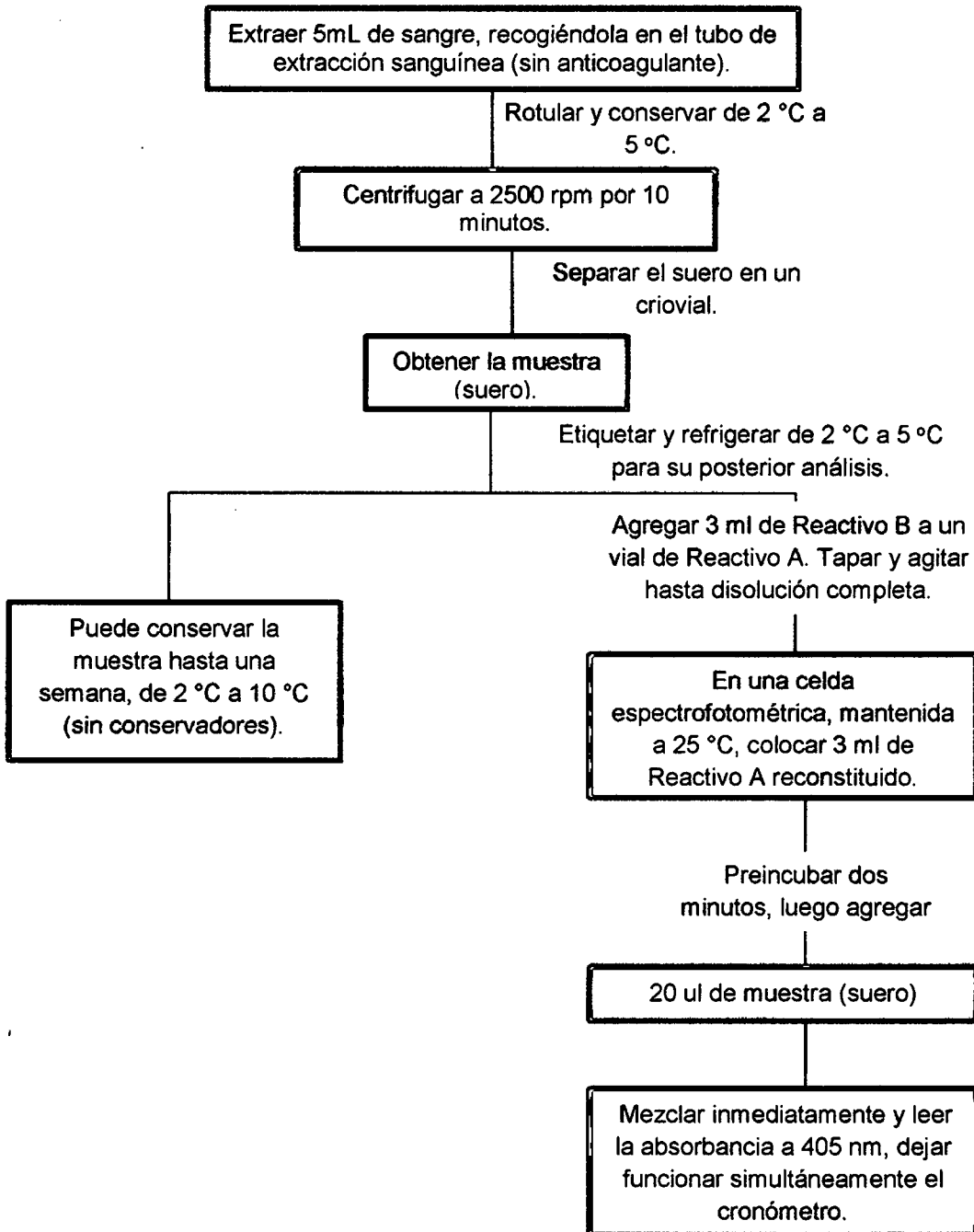


Obtención del suero.

Anexo 8. Determinación cuantitativa de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos del distrito de Pichari, Cusco 2015.

	<p>Reconstituyendo el reactivo A.</p>
	<p>Agregando el reactivo A en la celda espectrofotométrica.</p>
	<p>Preincubando a 25 °C el reactivo A, para luego agregar la muestra y leer en el espectrofotómetro.</p>

Anexo 9. Flujograma del procedimiento para determinar los niveles de actividad de la colinesterasa sérica.



Anexo 10. Prueba de Mann-Whitney para comparar la actividad de la colinesterasa sérica en personas expuestas (agricultores) y no expuestas a plaguicidas organofosforados y carbamatos del distrito de Pichari, Cusco-2015.

**Estadísticos de prueba<sup>a</sup>**

---

	Actividad de la colinesterasa sérica (U/l)
U de Mann-Whitney	312,000
W de Wilcoxon	7572,000
Z	-6,220
Sig. asintótica (bilateral)	,000

---

a. Variable de agrupación: Tipo de personas

Anexo 11. Frecuencia de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos según la normalidad de los niveles de actividad de la colinesterasa sérica del distrito de Pichari, Cusco-2015.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Normal	79	65,8	65,8	65,8
Disminuido	41	34,2	34,2	100
Total	120	100	100	

Anexo 12. Prueba de Mann-Whitney para comparar la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el sexo, del distrito de Pichari, Cusco-2015.

**Estadísticos de prueba<sup>a</sup>**

	Actividad de la colinesterasa sérica (U/l)
U de Mann-Whitney	1021,000
W de Wilcoxon	1372,000
Z	-1,281
Sig. asintótica (bilateral)	,200

a. Variable de agrupación: Sexo

Anexo 13. Prueba de Kruskal - Wallis para comparar la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según la edad, del distrito de Pichari, Cusco-2015.

**Estadísticos de prueba<sup>a,b</sup>**

	Actividad de la colinesterasa sérica (U/l)
Chi-cuadrado	20,478
gl	4,000
Sig. asintótica	0,000
a. Prueba de Kruskal Wallis	
b. Variable de agrupación: Edad (años)	

Anexo 14. Prueba de Kruskal - Wallis para comparar la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el tiempo de exposición, del distrito de Pichari, Cusco-2015.

**Estadísticos de prueba<sup>a,b</sup>**

	Actividad de la colinesterasa sérica (U/l)
Chi-cuadrado	21,365
gl	4,000
Sig. asintótica	0,000
a. Prueba de Kruskal Wallis	
b. Variable de agrupación: Tiempo de exposición (años)	

Anexo 15. Prueba de Kruskal - Wallis para comparar la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el grado de instrucción, del distrito de Pichari, Cusco-2015.

**Estadísticos de prueba<sup>a,b</sup>**

	Actividad de la colinesterasa sérica (U/l)
Chi-cuadrado	28,146
gl	2,000
Sig. asintótica	0,000

a. Prueba de Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación: Grado de instrucción

Anexo 16. Prueba de Mann-Whitney para comparar la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el uso de medidas de protección, del distrito de Pichari, Cusco-2015.

**Estadísticos de prueba<sup>a</sup>**

	Actividad de la colinesterasa sérica (U/l)
U de Mann-Whitney	568,000
W de Wilcoxon	4754,000
Z	-4,608
Sig. asintótica (bilateral)	,000

a. Variable de agrupación: Uso de medidas de protección

Anexo 17. Prueba de Mann-Whitney para comparar la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el lugar de almacenamiento de los plaguicidas, del distrito de Pichari, Cusco-2015.

**Estadísticos de prueba<sup>a</sup>**

	Actividad de la colinesterasa sérica (U/l)
U de Mann-Whitney	638,500
W de Wilcoxon	2654,500
Z	-6,082
Sig. asintótica (bilateral)	,000

a. Variable de agrupación: Lugar de almacenamiento

Anexo 18. Frecuencia de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos según el destino que dan a los envases vacíos de los plaguicidas en el distrito de Pichari, Cusco 2015.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Lo tiran al campo de cultivo	43	35,8	35,8	35,8
Lo tiran al río	6	5,0	5,0	40,8
Lo reutilizan	10	8,3	8,3	49,2
Lo entierran	17	14,2	14,2	63,3
Lo tiran a la basura	19	15,8	15,8	79,2
Lo queman	25	20,8	20,8	100,0
Total	120	100,0	100,0	

Anexo 19. Frecuencia de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos según el tipo de plaguicida utilizado en el distrito de Pichari, Cusco 2015.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Tamarón (metamidofos)	45	37,5	37,5	37,5
Monitor (metamidofos)	14	11,7	11,7	49,2
Stermin (metamidofos)	11	9,2	9,2	58,3
Nalate (metomil)	10	8,3	8,3	66,7
Benlate (benomil)	9	7,5	7,5	74,2
Furadán (carbofurán)	8	6,7	6,7	80,8
Lasser (Metamidofos)	8	6,7	6,7	87,5
Tifón (Clorpirifos)	6	5,0	5,0	92,5
Monocrón (Monocrotofos)	5	4,2	4,2	96,7
Matador (Metamidofos)	4	3,3	3,3	100,0
Total	120	100,0	100,0	

Anexo 20. Dictamen de aprobación de proyecto de tesis por el comité institucional de ética en investigación en salud de la Dirección Regional de Salud (DIRESA) Ayacucho, 2015.



"Año de la Diversificación Productiva y del Fortalecimiento de la Educación"



### **COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD**

Protocolo de Investigación: **"NIVELES DE ACTIVIDAD DE LA COLINESTERASA SÉRICA EN AGRICULTORES EXPUESTOS A PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS DEL DISTRITO DE PICHARI. CUSCO 2015"**

Presentado por: **Deysi Janampa Camposano**  
Bachiller de Farmacia y Bioquímica  
Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica  
Facultad de Ciencias Biológicas  
Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga

Reunidos los siguientes miembros del Comité Institucional de Ética en Investigación:

- Lic. Enf. **Obdulia Huamán Soldevilla** Miembro Titular
- Obst. **Wilder Rodríguez Bellido** Miembro Titular
- Med. Vet. **Sandra Aquije Álvarez** Secretaria Administrativa

Resuelven:

### **APROBAR POR UNANIMIDAD**

El proyecto en mención, por lo siguiente:

1. Se levantaron las observaciones realizadas en la primera revisión.
2. El Proyecto cumple todos los criterios científicos y éticos que una investigación en salud requiere.


Ayacucho, 20 de Julio del 2015

GOBIERNO REGIONAL DE AYACUCHO  
DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD  
  
Mg. **Rafael Ángel Valle**  
DIRECTORA

DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD

Anexo 21. MATRIZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES	METODOLOGÍA
Niveles de actividad de la colineste. rasa sérica en agriculto. res expues. tos a plaguici. das órgano. fosfora. dos y carbama. tos del distrito de Pichari. Cusco 2015.	¿Cuáles serán los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosfo. rados y carbamatos en el distrito de Pichari?	<p><b>Objetivo general</b></p> <p>-Evaluar los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en un grupo de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos en el distrito de Pichari de la provincia La Convención del departamento de Cusco.</p> <p><b>Objetivos específicos</b></p> <p>-Determinar los niveles de actividad de la enzima colinesterasa sérica en un grupo de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos.</p> <p>-Determinar la relación entre los niveles de actividad de la colinesterasa sérica y las características, hábitos y costumbres de los agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos.</p>	<p>2.1. Antecedentes</p> <p>2.2. Plaguicidas</p> <p>2.2.1. Definición</p> <p>2.2.2. Clasificación de los plaguicidas</p> <p>2.3. Acetilcolina</p> <p>2.4. Colinesterasa</p> <p>2.4.1. Clasificación de las colinesterasas</p> <p>2.5. Plaguicidas inhibidores de la colinesterasa</p> <p>2.5.1. Mecanismos de acción de los plaguicidas inhibidores de la colinesterasa</p> <p>2.6. Plaguicidas organofosforados</p> <p>2.7. Plaguicidas carbámicos</p> <p>2.8. Intoxicación aguda y crónica por inhibidores de colinesterasa</p> <p>2.9. Diagnóstico y prevención de la intoxicación por plaguicidas</p>	Los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en los agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos del distrito de Pichari se encuentran disminuidos.	<p><b>Variable independiente</b></p> <p>Personas expuestas a plaguicidas organofosforados y carbamatos.</p> <p><b>Indicador:</b></p> <p>Sexo</p> <p>Edad</p> <p>Tiempo de exposición</p> <p>Grado de instrucción</p> <p>Medidas de protección</p> <p>Lugar de almacenamiento</p> <p><b>Variable dependiente</b></p> <p>Niveles de Colinesterasa sérica</p> <p><b>Indicador:</b></p> <p>Valores normales =3200-9000U/l</p> <p><b>Variable control</b></p> <p>Personas expuestas a plaguicidas organofosforados y carbamatos.</p>	<p><b>Tipo de investigación</b></p> <p>Básica</p> <p><b>Nivel de investigación</b></p> <p>Cuasi experimental</p> <p><b>Método</b></p> <p>Descriptivo</p> <p><b>Diseño</b></p> <p>Descriptivo transversal</p> <p><b>Población</b></p> <p>Agricultores expuestos a los plaguicidas.</p> <p><b>Muestra</b></p> <p>De acuerdo al teorema del límite central e intervalos confiables se determinó un tamaño de muestra de 120 agricultores.</p> <p><b>Muestreo</b></p> <p>Por conveniencia</p> <p><b>Técnica:</b></p> <p>-Determinación cuantitativa de la actividad de la colinesterasa sérica mediante el método de ELLMAN modificado (técnica estandarizada por Wiener Lab.)</p>

  
**JOSE M. DIEZ**  
 CAVILCA

## Niveles de actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos del distrito de Pichari. Cusco 2015.

Bach. Deysi Janampa Camposano<sup>1</sup>, Mg. José Manuel Diez Macavilca<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Bachiller en Farmacia y Bioquímica.

<sup>2</sup>Docente de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica.

### RESUMEN

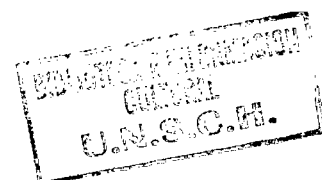
Con el fin de incrementar y mejorar la producción agrícola en nuestro país, se ha venido masificando el uso de plaguicidas organofosforados y carbamatos; sin embargo, las consecuencias de su uso son muy peligrosas tanto para la humanidad como para el ambiente. La intoxicación por estos agentes químicos puede causar enfermedades severas siendo uno de sus principales efectos en los organismos vivos la inhibición de las enzimas colinesterasas; dada la importancia del estudio de estas enzimas, se planteó evaluar los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en un grupo de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos en el distrito de Pichari, de la provincia La Convención, del departamento de Cusco. La cuantificación de los niveles de actividad de la colinesterasa sérica se realizó en 145 muestras biológicas (120 muestras de agricultores expuestos a plaguicidas y 25 muestras de un grupo de personas no expuestas a los plaguicidas) empleando el método de Ellman modificado (técnica estandarizada por Wiener Lab.) a 405 nm en suero con yoduro de S-butiltiocolina como sustrato y a una temperatura fija de 25 °C. Se encontró que un 34,2% de los agricultores expuestos a los plaguicidas presentaron niveles de actividad de la colinesterasa sérica por debajo de los valores normales (3200-9000 U/l); así mismo, se determinó que el nivel promedio de actividad de la colinesterasa sérica de los agricultores expuestos a los plaguicidas organofosforados y carbamatos fue de 4155,3 U/l muy por debajo del nivel promedio del grupo de control que fue de 6337,6 U/l, siendo la diferencia de medias estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Paralelamente, se determinó la relación entre la disminución de los niveles de actividad de la colinesterasa sérica de los agricultores expuestos y la edad, tiempo de exposición, grado de instrucción, uso de medidas de protección al momento de fumigar, y lugar de almacenamiento de los plaguicidas; existiendo una relación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

**Palabras clave:** Plaguicidas organofosforados y carbamatos, colinesterasa sérica.

### SUMMARY

In order to increase and improve agricultural production in our country it has been massing the use of organophosphates and carbamates pesticides; however, the consequences of its use are very dangerous for both humanity and the environment. Poisoning by these chemicals can cause severe illness and one of its main effects on living cholinesterase inhibiting enzymes agencies; given the importance of studying these enzymes, raised assess levels of serum cholinesterase activity in a group of farmers exposed to organophosphates and carbamates in Pichari district, province of La Convención, department of Cusco. Quantifying the levels of serum cholinesterase activity it was conducted in 145 biological samples (120 samples of farmers exposed to pesticides and 25 samples of a group of people not exposed to pesticides) using the modified method of Ellman (standardized technique for Wiener Lab.) at 405 nm in serum of S-butyrylthiocholine iodide as a substrate and a fixed temperature of 25 °C. It was found that 34,2% of farmers exposed to pesticides presented levels of serum cholinesterase activity below the normal values (3200-9000 U/l); Likewise, it was determined that the average level of serum cholinesterase activity of farmers exposed to organophosphate and carbamate pesticides was 4155,3 U/l well below the average level of the control group was 6337,6 U/l, the difference being statistically significant means ( $p < 0,05$ ). Meanwhile, the relationship between decreased levels of serum cholinesterase activity of the exposed farmers and age, exposure time, level of education, use of protective measures when spraying, and storage location of pesticides was determined; there is a statistically significant relationship ( $p < 0,05$ ).

**Key words:** organophosphates and carbamates pesticides, serum cholinesterase.



## INTRODUCCIÓN

La agricultura es una de las principales actividades económicas del Perú, en el cual es de vital importancia que en cada siembra 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.<sup>1</sup>

La actividad en la que el consumo de plaguicidas es mayor es la agricultura, donde la aplicación de estas sustancias es una práctica común para el control de plagas indeseadas, y evitar pérdidas significativas en la producción. Como la mayoría de plaguicidas no actúan selectivamente, su efecto tóxico afecta especies no blanco, como el mismo hombre. Factores como la frecuente exposición a los plaguicidas, su fácil acceso, el uso de tecnologías inseguras para su aplicación y su manipulación por parte de personas sin entrenamiento, entre otros, determinan un mayor riesgo de ocurrencia de intoxicaciones agudas; así mismo, diversos efectos crónicos derivados de la exposición recurrente a bajas dosis de estas sustancias.<sup>2</sup>

Estos efectos tóxicos se han convertido en un problema mundial, ya que en el mercado existen un gran número de plaguicidas, de los cuales los plaguicidas organofosforados y carbamatos, considerados como plaguicidas inhibidores de la colinesterasa, son los más utilizados a nivel mundial y a su vez los más tóxicos.<sup>3</sup>

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 central, que puede llevar a la muerte si no existe una rápida intervención.<sup>4</sup> Aunque ambos inhiben la colinesterasa, los plaguicidas organofosforados son considerados más tóxicos que los carbamatos. Esto se debe a que los compuestos organofosforados inhiben la enzima de manera irreversible mientras que los carbamatos lo hacen de manera reversible. Este hecho trae consigo una serie de efectos sobre el organismo, de ahí la importancia de su monitoreo biológico en los agricultores.<sup>3</sup>

Lo antes expuesto ha motivado a la realización de este trabajo de investigación, el cual forma parte de un estudio a nivel del departamento de Cusco para evaluar el

riesgo de la salud por el uso de plaguicidas inhibidores de la colinesterasa, considerándose para el estudio el distrito de Pichari, departamento de Cusco – Perú, zona eminentemente agrícola. Este trabajo permitió conocer los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en estos pobladores. Asimismo la realización de una encuesta a los agricultores permitió conocer el grado de relación entre sus niveles de actividad de la colinesterasa sérica y algunas de sus características, hábitos y costumbres.

Dada la importancia del estudio de la actividad de la enzima colinesterasa en los agricultores expuestos a plaguicidas, se planteó los siguientes objetivos:

### Objetivo general

- Evaluar los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en un grupo de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos en el distrito de Pichari de la provincia La Convención del departamento de Cusco.

### Objetivos específicos

- Determinar los niveles de actividad de la enzima colinesterasa sérica en un grupo de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos.

- Determinar la relación entre los niveles de actividad de la colinesterasa sérica y las características, hábitos y costumbres de los agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos.

## MATERIALES Y METODOS

### Lugar de ejecución

El trabajo investigación se desarrolló en el laboratorio de Bioquímica y Farmacoquímica de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de julio y agosto del 2015.

### Población

Agricultores expuestos a los plaguicidas organofosforados y carbamatos del distrito de Pichari, ubicado en la ceja de selva de la margen derecha del Río Apurímac entre los departamentos de Cusco, Ayacucho y Junín, al noreste de la capital de la provincia de la Convención. Su ámbito territorial está comprendido entre altitudes de 250 msnm a 3500 msnm.<sup>5</sup> Según lo indicado por el INEI la población estimada para el distrito de Pichari es de 19 867 habitantes, de los cuales 4280 individuos se encuentran dedicados a la agricultura y son de un bajo nivel socio-cultural y con bajos recursos económicos.<sup>6</sup>

### Muestra

De acuerdo al teorema del límite central e intervalos confiables<sup>7</sup> se determinó un tamaño de muestra de 120 agricultores de ambos sexos (94 varones y 26 mujeres), los cuales fueron muestreados por conveniencia. Para el grupo control se tomó 25 muestras de sangre de individuos de ambos sexos (17 varones y 8 mujeres), aparentemente sanos no expuestos a los plaguicidas, con labores diferentes a las agrícolas (alumnos de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga).

### Metodología empleada

#### Recolección de la muestra

Se reunió a los participantes y se les explicó la naturaleza y alcance de la investigación. Las personas que aceptaron participar voluntariamente firmaron un consentimiento informado antes de ser incorporadas a la investigación. Una vez obtenido su consentimiento, se les aplicó una encuesta personal con el fin de excluir a los que padecen de enfermedades que alteren los niveles de colinesterasa o tomen medicamentos y afirmen no contar con buena salud.

#### Toma de muestras biológicas en agricultores

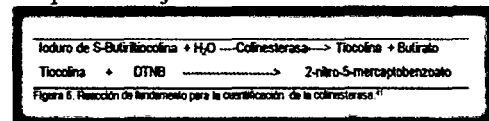
La extracción de la muestra de sangre de los 120 agricultores expuestos a los plaguicidas y del grupo no expuesto (grupo control) se realizó por punción venosa del antebrazo. De cada persona se extrajo 5 mililitros de sangre sin anticoagulante previa asepsia. Todas las muestras sanguíneas recolectadas fueron rotuladas y trasladadas en condiciones de temperatura controlada para una mejor conservación de la enzima (temperatura de 2 °C a 5 °C en un contenedor isotérmico) al laboratorio de análisis clínico del centro de salud de Pichari para ser centrifugadas a 2500 rpm durante 10 minutos, así se obtuvo el suero, el cual fue etiquetado y trasladado a una temperatura de 2 °C a 5 °C para su posterior análisis en el laboratorio de Bioquímica y Farmacoquímica de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Las lecturas espectrofotométricas y la determinación de nivel de actividad de la colinesterasa de las muestras de suero se llevaron a cabo en un plazo no mayor a las 48 horas posteriores a la toma de la muestra.

#### Determinación cuantitativa de la actividad de colinesterasa sérica - método

### de Ellman Modificado (técnica estandarizada por Wiener Lab.)

#### Fundamento

La enzima colinesterasa cataliza la hidrólisis de ésteres de colina, tal como la s-butiriltiocolina con máxima actividad a pH 7,7. Como sustrato se emplea el yoduro de S-butiriltiocolina que es escindido muy fácilmente por acción de la colinesterasa del plasma a tiocolina y butirato. La tiocolina liberada reacciona con el ácido 5,5' ditiobis-2-nitrobenzoico (DTNB) produciendo un compuesto de color amarillo, el 2-nitro-5-mercaptobenzoato, el cual en medio alcalino genera compuestos resonantes de color amarillo, esta reacción se aprecia en la Figura 5. 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.<sup>8,9</sup>



#### Método operatorio

#### Procedimiento con diferencia de tiempo fijo a 25 °C

En una cubeta mantenida a la temperatura de 25 °C, se colocó lo siguiente:

PRUEBA	
Reactivo	A 3 ml ( se preincubó por 2 minutos, luego se agregó)
Muestra (Suero)	20 ul

Inmediatamente se mezcló; se realizó la lectura de la absorbancia, dejando en funcionamiento simultáneamente el cronómetro. Se volvió a leer luego de 30, 60 y 90 segundos exactos. Seguidamente se determinó la diferencia promedio de absorbancia cada 30 segundos ( $\Delta A/30$  s). Se utilizó este promedio para los cálculos.<sup>8</sup>

#### Cálculo de los resultados

La fórmula para el cálculo de la actividad de la colinesterasa sérica está estandarizada por Valores de referencia de la colinesterasa sérica:

$$\text{Colinesterasa (U/l)} = \Delta A/30 \text{ s} \times 22\,710$$

Valores de referencia de la colinesterasa sérica:

A una temperatura de 25 °C=3200–9000 U/l

#### Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados en términos de media y frecuencias, a través de los estadísticos: Mann-Whitney y Kruskal-Wallis, para lo cual se consideró un nivel de significancia de  $p < 0,05$  para ambas pruebas.

**RESULTADOS**

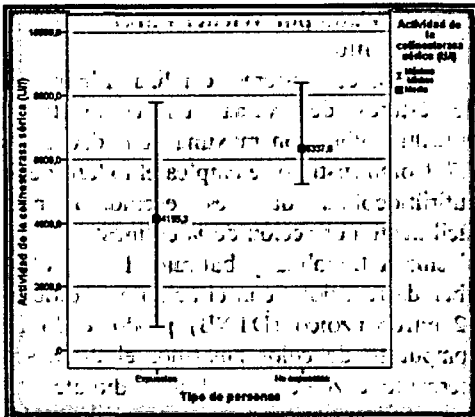


Figura 6. Variación de la actividad de la colinesterasa sérica en personas no expuestas y en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos del distrito de Pichari, Cusco-2015.

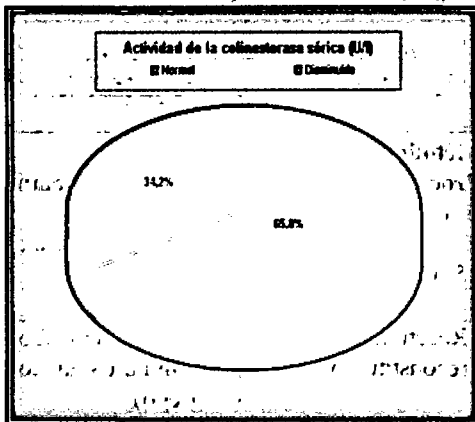


Figura 7. Frecuencia de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos según los niveles de actividad de la colinesterasa sérica del distrito de Pichari, Cusco-2015.

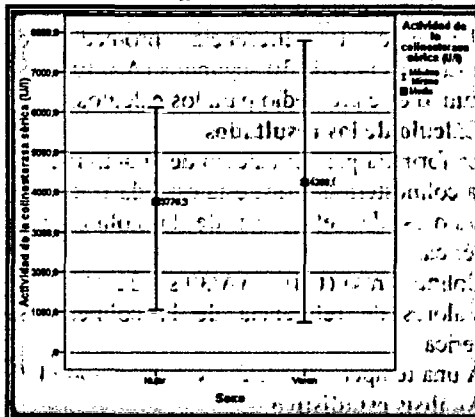


Figura 8. Variación de la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el sexo, del distrito de Pichari, Cusco-2015.

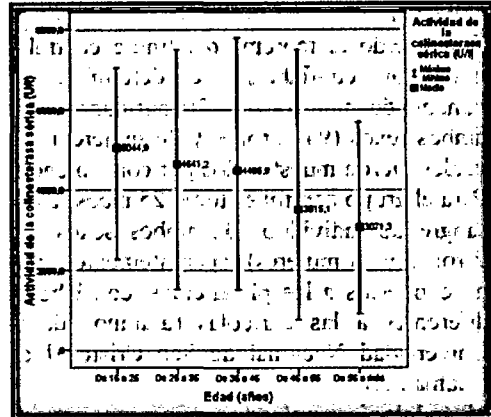


Figura 9. Variación de la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según la edad, del distrito de Pichari, Cusco-2015.

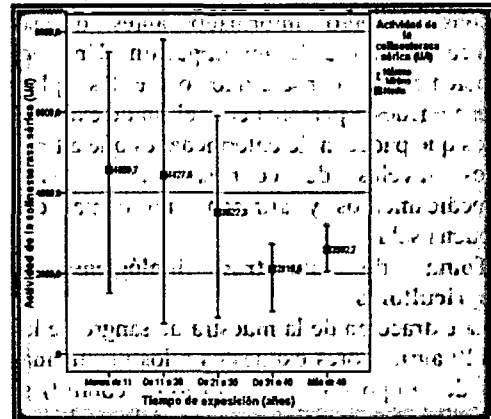


Figura 10. Variación de la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el tiempo de exposición, del distrito de Pichari, Cusco-2015.

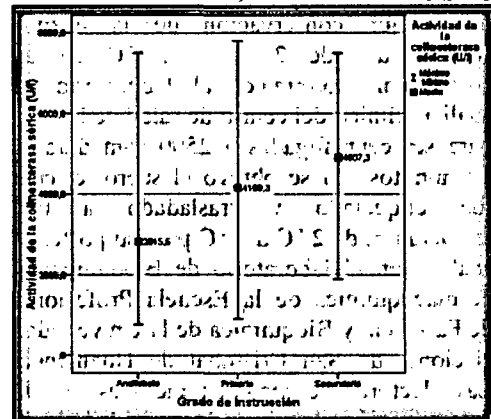
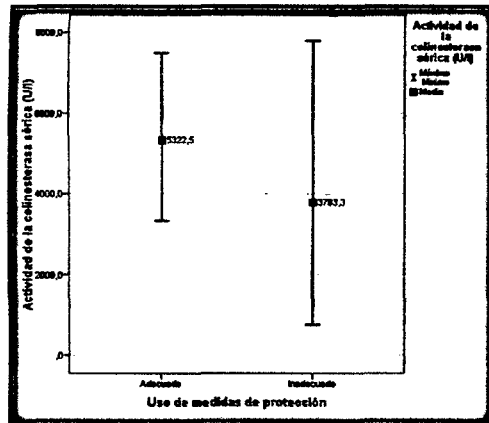
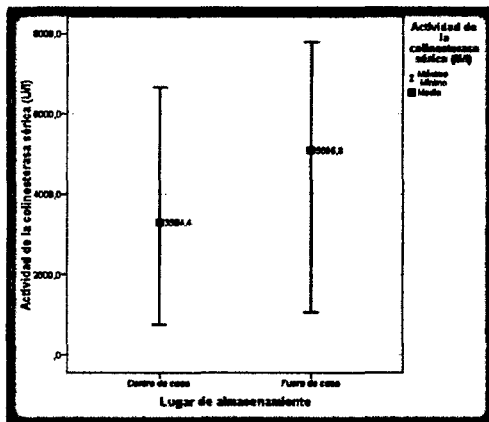


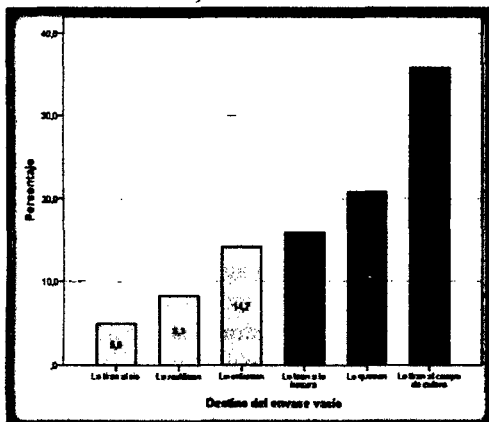
Figura 11. Variación de la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el grado de instrucción, del distrito de Pichari, Cusco-2015.



**Figura 12.** Variación de la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el uso de medidas de protección, del distrito de Pichari, Cusco-2015.

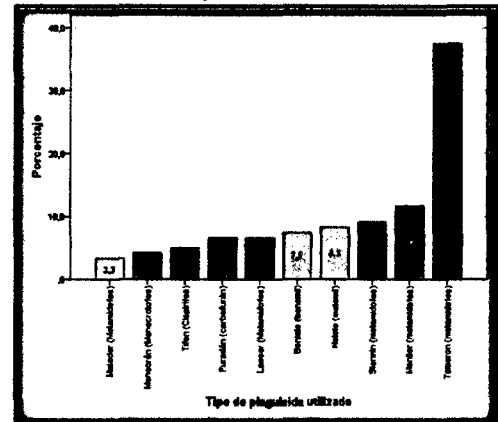


**Figura 13.** Variación de la actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, según el lugar de almacenamiento de los plaguicidas, del distrito de Pichari, Cusco-2015.



**Figura 14.** Frecuencia de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos según el destino que dan a los

envases vacíos de los plaguicidas en el distrito de Pichari, Cusco 2015.



**Figura 15.** Frecuencia de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos según el tipo de plaguicida utilizado en el distrito de Pichari, Cusco 2015.

### DISCUSIÓN

Después del análisis de las 120 muestras tomadas a agricultores que trabajan con plaguicidas inhibidores de la colinesterasa y de las 25 muestras tomadas a personas no expuestas a los plaguicidas (grupo control) se determinó lo siguiente:

En la Figura 6, de acuerdo a la prueba de Mann-Whitney, se observaron diferencias de medias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en los niveles de actividad de la colinesterasa sérica entre los agricultores que trabajan con plaguicidas organofosforados y carbamatos (4155,3 U/l) y las personas no expuestas (6337,6 U/l); ya que los agricultores expuestos a los plaguicidas organofosforados y carbamatos, estadísticamente presentan valores medios menores que las personas no expuestas. Lo determinado indica que la exposición a los plaguicidas organofosforados y carbamatos afecta considerablemente los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en los agricultores expuestos a estos plaguicidas. Este resultado concuerda con lo obtenido por Auquilla<sup>10</sup>, quien también señaló que la exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos está afectando los niveles de colinesterasa y por ende la salud de los agricultores.

En la Figura 7, se encontró que el 34,2% del total de agricultores (41 casos) tienen sus niveles de actividad de la colinesterasa sérica por debajo de lo normal (3200 U/l – 9000 U/l) mientras que el 65,8% (79 casos) de ellos tienen sus niveles dentro de un rango normal, este resultado se aproxima a

lo obtenido en un estudio realizado por Milla y Palomino<sup>11</sup> en la localidad de Carapongo (Perú). Los valores observados se deberían a las malas condiciones de trabajo y el poco conocimiento que los agricultores tienen sobre el correcto uso de los plaguicidas nocivos para la salud. Por otro lado todas las personas del grupo control (25 casos) poseen sus niveles de actividad de colinesterasa sérica dentro de los niveles normales, lo cual es de esperarse ya que todos ellos no están expuestos a los plaguicidas.

En la Figura 8, de acuerdo a los resultados obtenidos, el valor medio de la actividad de la colinesterasa sérica en mujeres (3776,3 U/l) es menor que en los varones (4260,1 U/l); sin embargo, de acuerdo a la prueba de Mann-Whitney, no existe una diferencia de medias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) en los niveles de actividad de la colinesterasa sérica entre las mujeres y varones agricultores expuestos a los plaguicidas organofosforados y carbamatos, ya que estadísticamente ambos sexos presentan valores medios semejantes, lo cual indica que los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en personas expuestas a plaguicidas organofosforados y carbamatos no está relacionado con el sexo de las personas en estudio. Layme<sup>12</sup>, en un estudio realizado en el valle de Compañía del departamento de Ayacucho, determinó que el sexo de las personas no está relacionado con la inhibición de los niveles de la colinesterasa sérica.

En la Figura 9, de acuerdo a la prueba de Kruskal-Wallis existe una diferencia de medias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en los niveles de actividad de la colinesterasa sérica entre las edades de los agricultores expuestos a los plaguicidas organofosforados y carbamatos. En agricultores con edades entre 16 y 25 años el nivel promedio de actividad de colinesterasa sérica fue de 5044,9 U/l, mientras que en aquellos con edades mayores a los 56 años el nivel promedio de actividad de colinesterasa sérica fue de 3071,3 U/l. Estadísticamente presentan valores medios diferentes, siendo los agricultores que tienen mayor edad, los que presentan menores valores de actividad de colinesterasa sérica, esto se debería a que a mayor edad, mayor es el tiempo de exposición y por consiguiente menor sería el nivel de actividad de la colinesterasa sérica; lo cual indica que los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en personas expuestas a plaguicidas organofosforados y carbamatos

está relacionado con la edad de las personas en estudio. Estos resultados concuerdan con lo obtenido por Milla y Palomino<sup>11</sup> en la localidad de Carapongo (Perú), pero difieren de los resultados obtenidos por Layme<sup>12</sup>, quien señala que no existe una relación entre los niveles de actividad de la colinesterasa sérica y la edad de los agricultores.

En la Figura 10, según la prueba de Kruskal-Wallis existe una diferencia de medias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en los niveles de actividad de la colinesterasa sérica entre los tiempos de exposición de los agricultores expuestos a los plaguicidas organofosforados y carbamatos. En agricultores con tiempo de exposición de menos de 11 años el nivel promedio de actividad de colinesterasa sérica fue de 4559,7 U/l, mientras que en aquellos con tiempo de exposición de más de 40 años el nivel promedio de actividad de colinesterasa sérica fue de 2592,7 U/l; sin embargo, en este último intervalo de tiempo de exposición se observó un ligero incremento con respecto al intervalo anterior de 31 a 40 años (2119,6 U/l). Estadísticamente presentan valores medios diferentes, siendo los agricultores que tienen mayor tiempo de exposición, los que presentan menores valores de actividad de colinesterasa sérica; lo cual indica que los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en personas expuestas a plaguicidas organofosforados y carbamatos está relacionado con el tiempo de exposición de los agricultores expuestos. Lo más resaltante es que estos resultados coinciden con otras investigaciones realizadas por Milla y Palomino<sup>11</sup>, Layme<sup>12</sup> y Rodríguez et al<sup>13</sup>, quienes señalan que a menor tiempo de exposición a los plaguicidas menor es el riesgo de alteración de los niveles de la enzima.

En la Figura 11, de acuerdo a la prueba de Kruskal-Wallis se observó una diferencia de medias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en los niveles de actividad de la colinesterasa sérica entre los agricultores analfabetos, agricultores con grado de instrucción primaria y agricultores con grado de instrucción secundaria expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos. En agricultores analfabetos el nivel promedio de actividad de colinesterasa sérica fue de 2815,5 U/l, mientras que en aquellos con grado de instrucción secundaria el nivel promedio de actividad de colinesterasa sérica fue de 4907,3 U/l. Estadísticamente presentan valores medios

diferentes, siendo los agricultores que tienen mayor grado de instrucción, los que presentan mayores valores de actividad de colinesterasa, lo cual indica que los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en personas expuestas a plaguicidas organofosforados y carbamatos está relacionado con el grado de instrucción de las personas en estudio. Esto se debería a que mientras el agricultor tenga una mejor preparación más cuidado tiene al usar los plaguicidas, ya que posee nociones básicas sobre lo peligroso que son estos plaguicidas para la salud. Este resultado coincide con el trabajo realizado por Layme<sup>12</sup>, quien reportó que el grado de instrucción influye en la inhibición de la enzima colinesterasa.

En la Figura 12, según la prueba de Mann-Whitney se observó una diferencia de medias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en los niveles de actividad de la colinesterasa sérica entre los agricultores que usan medidas de protección adecuada (5322,5 U/l) y los agricultores que emplean medidas de protección inadecuada (3783,3 U/l). Estadísticamente presentan valores medios diferentes, siendo los agricultores que usan adecuadamente las medidas de protección los que tienen el mayor valor medio de actividad de colinesterasa sérica; esto se debería a que mientras mejor equipados estén los agricultores para protegerse de los efectos tóxicos de los plaguicidas, mayor será su nivel de actividad de la colinesterasa sérica. Este resultado significa que efectivamente existe relación entre los niveles de actividad de la colinesterasa sérica de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, y las medidas de protección empleadas; concordando con lo señalado por Amaya et al<sup>14</sup>, quienes reportaron que la falta de uso o el uso inadecuado de los elementos de protección actúan como factor de riesgo para presentar intoxicación por plaguicidas o en el caso de exposición.

En la Figura 13, de acuerdo a la prueba de Mann-Whitney se observó una diferencia de medias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en los niveles de actividad de la colinesterasa sérica entre los agricultores que almacenan los plaguicidas dentro de la casa (3304,4 U/l) y los agricultores que almacenan fuera de la casa (5095,8 U/l). Estadísticamente presentan valores medios diferentes, siendo los agricultores que almacenan los plaguicidas dentro de la casa los que presentan menores niveles de

actividad de colinesterasa sérica; lo cual indica que los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en personas expuestas a plaguicidas organofosforados y carbamatos está relacionado con el lugar de almacenamiento de dichos productos. Esto se debería a que los agricultores que almacenan los plaguicidas lejos del lugar donde habitan se encuentran menos expuestos a estas sustancias cuando no están fumigando. Este resultado coincide con el trabajo realizado por Layme<sup>12</sup>, quien reportó que efectivamente existe una relación entre los niveles de colinesterasa sérica de los agricultores expuestos a los plaguicidas organofosforados y carbamatos y el lugar de almacenamiento de estas sustancias.

En la figura 14, en cuanto a la disposición final que dan los agricultores a los envases vacíos de plaguicidas se encontró que el principal destino es el campo de cultivo según lo señalado por el 35,8% (43 casos) de los agricultores; seguidamente el 20,8% (25 casos) de los agricultores manifestaron quemar los envases vacíos. Así mismo un menor número de agricultores 5,0% (6 casos) señalaron tirar los envases vacíos al río, siendo este el destino de menor incidencia; concordando estos datos con lo obtenido por Montoro et al<sup>15</sup>, quienes reportaron que el 37% de los agricultores de Concepción y el 50% de los de Chupaca abandonan los envases vacíos en los campos de cultivo, y un menor porcentaje de agricultores 7% de Concepción y el 9% de los de Chupaca señalaron tirar los envases vacíos a los canales de regadío. Como se pudo observar, se carece de un sistema de recojo de envases de plaguicidas en esta zona; sin embargo, el Reglamento para Reforzar las Acciones de Control Post Registro de Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola, aprobado por Decreto Supremo N° 008-2012-AG, publicado el 03 de junio de 2012, señala en el artículo 20° que los establecimientos comerciales registrados deben formar parte obligatoriamente de un programa de destino final de los envases de plaguicidas de uso agrícola.<sup>16</sup> No obstante, existen algunas iniciativas que empiezan a priorizar este problema en nuestro país desde el sector privado, autoridades locales y la sociedad civil; pero que aún no se observan en esta zona de estudio y seguramente como ocurre en otras zonas rurales de nuestro país. Los efectos nocivos de los plaguicidas sobre el medio ambiente como consecuencia de la inadecuada eliminación de los envases

vacíos, repercutirán directamente sobre la forma de vida y la salud de los agricultores y sus familias.

En la Figura 15, en cuanto al tipo de plaguicida utilizado, se encontró que el 37,5% (45 casos) de los agricultores usaron Tamarón, plaguicida del grupo de los organofosforados; así mismo el 11,7% (14 casos) y 9,2% (11 casos) de los agricultores utilizaron Monitor y Stermin respectivamente, plaguicidas que también pertenecen al grupo de los organofosforados. Por otro lado un número menor de agricultores 8,3% (10 casos) usaron Nalate, plaguicida que pertenece al grupo de los carbamatos. Como puede observarse el metamidofos es el de mayor frecuencia de consumo con diferencias en la presentación (Tamarón, Monitor, Stermin, Lasser y Matador). Este resultado concuerda con lo obtenido por Montoro et al<sup>15</sup>, quienes señalaron que el 44,6% de los agricultores de Concepción y el 39,5% de los de Chupaca usan el Tamarón. Considerando lo propuesto por la OMS los productos más utilizados por los agricultores del distrito de Pichari son clasificados como altamente peligrosos, lo cual representa un peligro para la humanidad y el ambiente.

#### CONCLUSIONES

1. Los niveles de actividad de la colinesterasa sérica en los agricultores expuestos a los plaguicidas organofosforados y carbamatos del distrito de Pichari de la provincia La Convención del departamento de Cusco se encontraron por debajo de los valores normales; que representó un 34,2% de los agricultores expuestos.
2. El nivel promedio de actividad de la colinesterasa sérica de los agricultores expuestos a los plaguicidas organofosforados y carbamatos fue de 4155,3 U/l y del grupo de control fue de 6337,6 U/l; siendo la diferencia de medias estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).
3. Existe relación entre la disminución de los niveles de actividad de la colinesterasa sérica de los agricultores expuestos y la edad, tiempo de exposición, grado de instrucción, uso de medidas de protección al momento de fumigar, y lugar de almacenamiento de los plaguicidas; siendo esta relación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, no se encontró una relación con el sexo de los agricultores expuestos a los plaguicidas.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), Corporación Andina de Fomento (CAF). Perú nota de análisis sectorial agricultura y desarrollo rural [monografía en internet]. Roma: FAO/CAF; 2008 [acceso 16 de agosto de 2014]. Disponible en: <http://www.fao.org/3/a-ak169s.pdf>
2. Ministerio de la Protección Social. Guía de Atención Integral en Salud Ocupacional Basada en la Evidencia para Trabajadores Expuestos a Plaguicidas Inhibidores de la Colinesterasa (Organofosforados y Carbamatos) (GATISO-PIC) [monografía en internet]. Colombia: Ministerio de la Protección Social; 2007 [acceso 20 de agosto de 2014]. Disponible en: [http://www.susahud.com/guias/guia\\_gatiso\\_exposicion\\_organofosforado.pdf](http://www.susahud.com/guias/guia_gatiso_exposicion_organofosforado.pdf)
3. Cárdenas O, Silva E, Ortiz JE. Uso de plaguicidas inhibidores de acetilcolinesterasa en once entidades territoriales de salud en Colombia, 2002-2005. Biomédica [revista en internet] 2010. [acceso 14 de agosto de 2014]; 30(2). Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v30n1/v30n1a12.pdf>
4. Cuaspu J, Vargas B. Determinación de colinesterasa eritrocitaria en trabajadores agrícolas expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos. Revista de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Central del Ecuador [revista en internet] 2010. [acceso 18 de agosto de 2014]; 1(1). Disponible en: <http://dspace.unl.edu.ec/jspui/handle/123456789/6322>
5. Ministerio de Vivienda, Construcción y Saneamiento. Plan de desarrollo urbano Pichari 2007-2016 [monografía en internet]. Lima: Ministerio de Vivienda, Construcción y Saneamiento; 2007 [acceso 14 de abril de 2014]. Disponible en: [http://eudora.vivienda.gob.pe/OBSERVATORIO/PAZYDESARROLLO/2007/CUSCO/LACONVENCION/PDU\\_PICHARI.pdf](http://eudora.vivienda.gob.pe/OBSERVATORIO/PAZYDESARROLLO/2007/CUSCO/LACONVENCION/PDU_PICHARI.pdf)
6. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Perú: Estimaciones y proyecciones de población por sexo, según departamento, provincia y distrito, 2000-2015 [base de datos en internet]. Lima: Dirección Técnica de Demografía e Indicadores Sociales del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI); 2009 [acceso 12 de noviembre de 2012].

Disponible en:

<http://www.inei.gob.pe/estadisticas/censos/>

7. Kageyama L. Manual de muestreo poblacional : Aplicación en salud ambiental [libro en Internet]. México: Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, Programa de salud ambiental, POS y OMS; 1996 [acceso 10 de noviembre de 2012].

Disponible en:

[http://www.bvsde.opsoms.org/bvsair/e/repindex/rep92/cdeco/autor\\_per.html](http://www.bvsde.opsoms.org/bvsair/e/repindex/rep92/cdeco/autor_per.html)

8. Wiener Laboratorios S.A.I.C. Colinesterasa. Argentina: Wiener Lab; 2015.

9. Iovine E. El Laboratorio en la Clínica: Metodología analítica, fisiopatología e interpretación semiológica. 3a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 1985.

10. Auquilla B. Efectos colinesterásicos y contaminación del agua causados por el uso de plaguicidas en zonas agrícolas del Cantón de Santa Isabel [Tesis Magister en Toxicología - Internet]. Cuenca: Universidad de Cuenca; 2015 [acceso 20 de julio de 2015].

Disponible en:

<http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/21291/1/TESIS.pdf>

11. Milla O, Palomino W. Niveles de colinesterasa sérica en agricultores de la localidad de Carapongo (Perú) y determinación de residuos de plaguicidas inhibidores de la acetilcolinesterasa en frutas y hortalizas cultivadas [Tesis Químico Farmacéutico - Internet]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2002 [acceso 12 de noviembre de 2012]. Disponible en: [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/1100/1/Palomino\\_hw.pdf](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/1100/1/Palomino_hw.pdf)

12. Layme Y. Niveles de actividad de la colinesterasa sérica en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos en el valle de Compañía. Ayacucho 2010 [Tesis Químico Farmacéutica]. Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Facultad de Ciencias Biológicas; 2010.

13. Rodríguez C, Garzón M, Parra R, Mojica G. Concentración de colinesterasa eritrocitaria en cultivadores de tomate en invernadero expuestos a plaguicidas organofosforados en villa de Leyva de julio de 2007 a julio de 2008. Rev. salud. Hist. Sanid. [revista en internet] 2010. [acceso 11 de abril de 2013]; 5(1). Disponible en: <http://virtual.uptc.edu.co/revistas/index.php/shs/article/viewFile/340/288>

14. Amaya E, Roa A, Camacho J, Meneses S. Valoración de factores de riesgo

asociados a los hábitos de manejo y exposición a organofosforados y carbamatos en habitantes y trabajadores de la vereda de Bateas del municipio de Tibacuy, Cundinamarca, Colombia. Nova-Publicación Científica en Ciencias Biomédicas [revista en internet] 2008. [acceso 19 de abril de 2013]; 6(10). Disponible en:

[http://www.unicolmayor.edu.co/invest\\_nova/NOVA/NOVA10\\_ARTORIG4\\_BATEAS.pdf](http://www.unicolmayor.edu.co/invest_nova/NOVA/NOVA10_ARTORIG4_BATEAS.pdf)

15. Montoro Y, Moreno R, Gomero L, Reyes M. Características de uso de plaguicidas químicos y Riesgos para la salud en agricultores de la sierra Central del Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública [revista en internet] 2009. [acceso 18 de marzo de 2015]; 26 (4). Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v26n4/a09v26n4>

16. Decreto Supremo N° 008-2012-AG. Aprueban el Reglamento para Reforzar las Acciones de Control Post Registro de Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola. Diario oficial el Peruano, N°11865, (2012-06-03).

