

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**



**DETERMINACIÓN DEL NIVEL DE BILIRRUBINA COMO PARÁMETRO DE  
RIESGO A LA EXPOSICIÓN DE PLAGUICIDAS EN AGROSERVIDORES.**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PRESENTADO POR:**

**JAQUELINE MAYTE HERNÁNDEZ LÓPEZ  
MARTA LETICIA REYES BOJÓRQUEZ**

**PARA OPTAR AL GRADO DE  
LICENCIADA EN QUÍMICA Y FARMACIA**

**16 DE FEBRERO  
DE 1941  
ABRIL DE 2003**

**SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTROAMÉRICA**



**© 2001, DERECHOS RESERVADOS**

**Prohibida la reproducción total o parcial de este documento,  
sin la autorización escrita de la Universidad de El Salvador**

**SISTEMA BIBLIOTECARIO, UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

# **UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

DRA. MARÍA ISABEL RODRÍGUEZ

RECTOR

LIC. LIDIA MARGARITA MUÑOZ VELA

SECRETARIO GENERAL

## **FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

LIC. MARÍA ISABEL RAMOS DE RODAS

DECANO

LIC. ANA ARELY CACERES MAGAÑA

SECRETARIO

**ASESOR**

DRA. GLORIA RUTH CALDERÓN

**JURADO CALIFICADOR**

DR. CARLOS ALBERTO GALDÁMEZ

DRA. LILIAN NAVARRETE DE AYALA

LIC. DINORA DEL CARMEN RODRÍGUEZ DE LAÍNEZ

## **DEDICATORIA**

A Dios Todopoderoso: Por darme la sabiduría necesaria para superar todos los obstáculos y así poder llegar a la culminación de mi carrera.

A mis Padres: Jorge Alberto Reyes y Odilia Bojórquez de Reyes por brindarme su amor, cariño y comprensión guiándome por el buen camino todos los días de mi vida hasta llegar al término de mi profesión.

A mis Hermanos: Lily, Caty, Coqui, Olgui, Eunice, Dany, Abigail y Paty por darme un apoyo incondicional en el desarrollo de mis estudios y a la vez permitirme bellos momentos de felicidad.

A mi Esposo: Fernando Gómez por brindarme su amor y apoyarme en la realización del trabajo de graduación.

A mi Compañera de Tesis: Mayte Hernández por su dedicación, esfuerzo y cariño para lograr así nuestro fin.

A los Miembros de la Iglesia de Dios: Por ofrecerme su apoyo moral y espiritual en cada momento.

Marta Leticia Reyes Bojórquez.

## DEDICATORIA

A mi Señor Jesucristo por darme la sabiduría necesaria en todo momento y permitirme llegar a ser una profesional.

A mis Padres: Francisco Hernández y Elia de Hernández, quienes me dieron ánimo, consejo, apoyo y sobre todo amor para llegar a obtener mi título.

A mis Hermanos: Giovanni, Marvin y Nelly que me dieron ayuda, apoyo incondicional a cada momento.

A Carlos Alberto Hernández por su amor y apoyarme en la finalización de mi trabajo de graduación.

A Hermanos y Amigos de Iglesia Pentecostal Unida, en especial a Sonia de Hernández por darme siempre ánimo para seguir y terminar mis estudios, y a Ruth Cortez por brindarme de su tiempo y ayuda desinteresadamente.

A Leticia Reyes por comprender cuando se presentaban momentos difíciles en el transcurso de la realización de la presente investigación.

Y a todos aquellos de una u otra manera se vieron involucrados en el desarrollo de la presente investigación.

Jacqueline Mayte Hernández.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios Todopoderoso damos infinitas gracias por permitirnos terminar nuestro trabajo de graduación y ser profesionales.

A Dra. Gloria Ruth Calderón por brindarnos de su ayuda y conocimientos en todo momento para la realización de la presente investigación.

A nuestro jurado calificador por darnos de su tiempo y hacer las correcciones necesarias y poder presentar una buena investigación.

A Lic. Odette Rauda por darnos su ayuda y confianza en la realización de la investigación.

A la Organización Panamericana de la Salud (OPS) por financiar la presente investigación.

Al Ministerio de Agricultura y Ganadería (MAG), y a través de la Dirección de Registro y Fiscalización (DRF) por medio del Ing. Rosevelt González quien nos proporcionó el nombre de los agroservicios y transporte para trasladarnos a los Departamentos en estudio. Y al Sr. Oswaldo Vielman por tener paciencia y ayudarnos en la toma de la muestras.

# ÍNDICE

	<b>N° DE PÁG.</b>
<b>CONTENIDO</b>	
INTRODUCCIÓN	XIV
OBJETIVOS	17
<b>CAPITULO I</b>	
FUNDAMENTO TEÓRICOS	
1. Diagnóstico sobre el funcionamiento de los agroservicios	19
1.1 Funcionamiento y Registro	20
1.2 Compra – Venta	22
1.3 Ubicación de Producto	23
1.4 Desechos	26
1.5 Medidas de Seguridad	27
1.6 Comercialización de Productos	30
2. Sintomatología Presentada por Intoxicación por Plaguicidas	
Organofosforados	32
2.1 Síntomas y Signos Frecuentes	32
2.1.1 Acción Muscarínica	32
2.1.2 Acción Nicotínica	33
2.1.3 Acción Neurotóxica	34

3. Funcionamiento Hepático y su Relación con Plaguicidas	38
3.1 Acción de las Enzimas Microsómicas Hepáticas	40
3.2 El Papel de la Bilirrubina en el Comportamiento Hepático	44
3.2.1 Origen de la Bilirrubina	44
3.2.2 Metabolismo y Excreción de Bilirrubina	50

## **CAPÍTULO II**

### METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

1. Investigación de Campo	56
1.1 Diseño de Muestreo	56
1.2 Entrevista Utilizada	59
2. Parte Experimental	
2.1 Obtención de la muestra	61
2.2 Análisis Químico	61
2.2.1 Preparación de la Muestra	62
2.2.2 Análisis de la Muestra Testigo y Blanco	63

## **CAPÍTULO III**

### RESULTADOS Y ANÁLISIS

1. Resultados Generales de Bilirrubina	
1.1 Resultados Promedios de Bilirrubina Total	68



2. Relación de Resultados de Bilirrubina con Respuesta de Entrevista	74
2.1 Población Según Edad	78
2.2 Población Según Tiempo de Trabajo	80
2.3 Uso del Equipo de Protección y Seguridad	82
2.4 Sintomatología por Departamento	83
<b>CAPÍTULO IV</b>	
CONCLUSIONES	88
<b>CAPÍTULO V</b>	
RECOMENDACIONES	91
<b>CAPÍTULO VI</b>	
RESUMEN	94
<b>CAPÍTULO VII</b>	
BIBLIOGRAFÍA	97
GLOSARIO	100
<b>ANEXOS</b>	103

# INTRODUCCIÓN

## INTRODUCCIÓN

El hígado desarrolla indiscutiblemente una función primordial en el organismo humano, razón por la cual se considera el órgano más importante de todo el metabolismo y en especial del metabolismo proteico. El aumento progresivo de las afecciones hepáticas, ya sean de origen toxico o infeccioso, así su diagnóstico en la práctica médica, cobran cada día una importancia mayor. Para explicar esta función alterada de este órgano es necesario practicar una serie de análisis que permiten valorar, el tipo y el estadio y la intensidad del proceso patológico.

La determinación de la bilirrubina total es parte de las pruebas de la función hepática siempre y cuando se reconozcan sus limitaciones, puede ser útil para detectar enfermedades hepatobiliares, valoración diagnóstica y vigilancia de la evolución del padecimiento.

En El Salvador el número de casos y tasa anual de intoxicaciones por plaguicidas a partir de 1996 al 2000 ha sufrido un incremento de 506 casos y una tasa de 0.092 a 2349 casos con una tasa de 0.417, en el reporte de casos los plaguicidas organofosforados y carbamatos han representando el número mayor (2555 y 1558 durante el año 2000)

Los plaguicidas organofosforados se absorben con facilidad por inhalación, ingestión y penetración dérmica, la aparición del envenenamiento dependen de la proporción en que se absorbe el plaguicida. La degradación de estos, ocurre principalmente por hidrólisis hepática, variando el grado de hidrólisis de un compuesto a otro.

Muchos organofosforados se convierten con facilidad de tiones (P = S) a axones (P = O). La conversión ocurre en el ambiente bajo la influencia de oxígeno y luz, y en los organismos, principalmente por la acción de los microsomas hepáticos. Algunos de estos plaguicidas pueden formar productos secundarios que inhiben en gran proporción las enzimas hepáticas que participan en su degradación, lo que aumentan su toxicidad.

Los aspectos antes mencionados nos dan la pauta para determinar mediante el análisis de bilirrubina en personas expuestas a plaguicidas el posible efecto que estos pueden tener en el funcionamiento del hígado.

Para realizar la presente investigación se contó con la colaboración de la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS) y la División de registro y Fiscalización (DRF/MAG) y la cual fue en agroservicios de los departamentos de Ahuachapán, La Libertad, Santa Ana y Sonsonate.

## **OBJETIVOS**

## **1. OBJETIVO GENERAL.**

Determinar el nivel de bilirrubina total como parámetro de riesgo a la exposición de plaguicidas en agroservidores.

## **2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

**2.1.** Relacionar mediante el análisis de bilirrubina el posible efecto que los plaguicidas pueden ocasionar en el funcionamiento hepático.

**2.2.** Comparar los resultados obtenidos con los parámetros existentes de los valores normales de bilirrubina.

**2.3.** Proponer medidas de seguridad y control en el manejo adecuado de plaguicidas.

**2.4.** Dar a conocer los resultados a las instituciones involucradas en el estudio.

**CAPÍTULO I**  
**FUNDAMENTOS TEÓRICOS**

## **FUNDAMENTO TEÓRICO**

### **1. DIAGNÓSTICO SOBRE EL FUNCIONAMIENTO DE LOS AGROSERVICIOS.**

En El Salvador se encuentran legalmente registrados 700 Agroservicios, autorizados por la Dirección General de Sanidad Vegetal y Animal. Estos establecimientos son los encargados de la venta de insumos agropecuarios, dichos productos deben estar debidamente registrados y autorizados, que tengan su etiqueta original y que cumplan con lo especificado en la misma.

Para que estos establecimientos funcionen deben contar con un profesional en la materia, el cual es responsable de la calidad de los productos en venta.

Las instituciones responsables de la seguridad e higiene del trabajo son Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social y Ministerio de Trabajo y Previsión Social. Para obtener el permiso de funcionamiento del agroservicio los trámites necesarios se realizan en el Ministerio de Agricultura y Ganadería.



### **1.1. FUNCIONAMIENTO Y REGISTRO.**

Le corresponde al Ministerio de Agricultura y Ganadería a través de la Dirección General de Sanidad Vegetal y Animal y de la División de Registro y Fiscalización, otorgar el permiso correspondiente para el funcionamiento de los agroservicios, para ello el interesado deberá presentarse al Ministerio de Agricultura y Ganadería con el formulario (ver anexo No. 1), solicitud y fotocopia del título del profesional que será el regente del agroservicio. Además cancelar el permiso por un valor de ¢ 400.00 más IVA, también es obligación recibir la charla que imparte la División de Registro y Fiscalización con el nombre de "Uso Seguro de los Plaguicidas". Posterior a esto, un representante del Ministerio de Agricultura y Ganadería realiza una inspección al local en la que se toman en cuenta los siguientes aspectos (ver anexo No. 2) revisados los trámites antes mencionados y con respuestas afirmativas se hace entrega del certificado que hace constar que se ha otorgado el permiso correspondiente.

El segundo paso es la realización del registro del nombre que tendrá el agroservicio el cual es realizado en el Ministerio de Hacienda, para luego pedir autorización a la Alcaldía de la localidad.

**Cuadro No. 1**

**Instituciones Responsables en cuanto a Disposiciones Legales de Funcionamiento.**

<b>Institución Responsable</b>	<b>Ley, Reglamento, Norma</b>	<b>Objetivo</b>
Ministerio de Agricultura y Ganadería /Dirección General de Sanidad Vegetal y Animal	Ley sobre control de plaguicidas, fertilizantes y productos para uso agropecuario Decreto Legislativo N° 315	Controlar la producción, comercialización, distribución, importación, exportación y el empleo de productos agropecuarios.
Ministerio de Agricultura y Ganadería /Dirección General de Sanidad Vegetal y Animal	Ley de Sanidad Vegetal y Animal Decreto Legislativo N° 524	Emitir normas relacionadas a la Sanidad Vegetal y Animal
Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social	Código de Salud	Seguridad e higiene del trabajador, hace referencia a las Normas de Seguridad en el funcionamiento de los establecimientos.
Ministerio de Trabajo Y Previsión Social	Código de Trabajo artículo N° 314	El patrono debe facilitar el equipo de protección personal, así como también las instalaciones y condiciones ambientales, para proteger la vida y la salud del trabajador.
Ministerio de Trabajo y Previsión Social	Código de Trabajo con sus reformas Capítulo I Riesgos Profesionales	Armonizar las relaciones entre patrono y trabajador, estableciendo sus derechos, obligaciones basados en principios que mejoren la calidad de vida de los trabajadores.

## **1. 2. COMPRA – VENTA.**

Las compras se hacen por importación y compra local, también se hace necesario un contrato con las casas proveedoras. La importación se realiza a través de dos vías: Al Contado y Carta de Crédito.

En caso de productos nuevos la casa proveedora los distribuye al agroservicio dando cierto tiempo para la venta; transcurrido éste se cancela solo el producto vendido y lo demás se regresa al proveedor. La mayoría de las agroservicios adquiere los productos de empresas distribuidoras y a veces entre los mismos agroservicios.

La adquisición de plaguicidas en la mayoría de establecimientos, se realizan casi siempre cuando éste se agota, dependiendo de la clase y demanda del producto por lo cual ciertos productos se adquieren semanalmente y otros en intervalos más largos, en pocas ocasiones son suministrados una vez al año.

Algunos de los aspectos que se toman en cuenta para la compra de los productos está la demanda, la calidad, plagas dominantes y productos que se espera vender.

Si al transportar el producto al agroservicio éste sufre daño, la empresa distribuidora se hace responsable del cambio del producto. Pero si el daño ocurre en el

agroservicio, la responsabilidad es del agroservidor; sólo en casos particulares las empresas distribuidoras se hacen cargo de los productos dañados.

En la venta del producto se debe tener en cuenta su fecha de vencimiento, vendiendo primero el mas viejo antes de colocar a la venta los de reciente adquisición.

Los plaguicidas que no se venden durante la temporada, unos se almacenan para venderlos el siguiente año, otros se venden gradualmente o se devuelven a los empresas distribuidoras.

### **1. 3. UBICACIÓN DE PRODUCTOS.**

Los productos se encuentran dispuestos en estantes metálicos de acuerdo a su acción de biocida. Así tenemos:

Parte posterior polvos y gránulos

Parte superior media foliares y coadyuvantes

Parte media funguicidas, insecticidas, nematicidas

Parte baja herbicida

Para productos de mayor peso se utilizan tarimas

(ver figura 1 y 2)

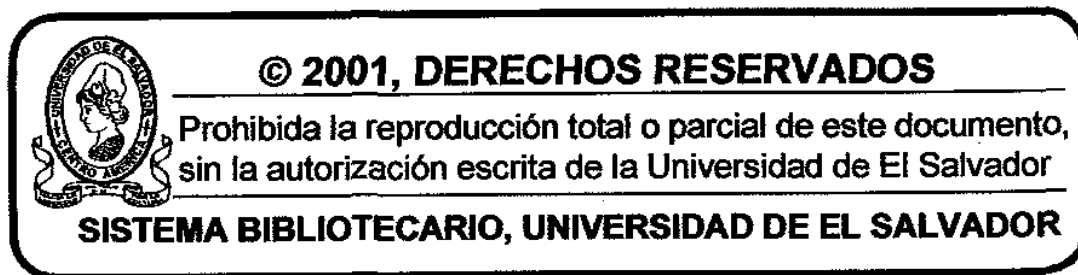




Figura No. 1



Figura No. 2

#### 1. 4. DESECHOS.

Los desechos químicos no pueden desecharse por chorro de agua, en el sistema de drenaje, en el alcantarillado o en las corrientes de aguas, por lo que algunos agroservicios utilizan la disposición en el suelo (mediante enterramiento) el cual puede utilizarse para cantidades relativamente pequeñas, procedentes de derrames y para envase pequeño. La eliminación se hace en sitios supervisados como una alternativa cuidando la no contaminación de las corrientes de agua. (figura 3)

Todos los desechos de plaguicidas y los envases perforados o aplastados que se eliminan por disposición en el suelo, tienen que ser cubiertos inmediatamente para que no haya riesgo para las personas y animales.



*Recoger los desechos contaminados en recipientes especiales para su eliminación segura.*

Fig. 3 Eliminación de desechos

## 1. 5. MEDIDAS DE SEGURIDAD.

La exposición a plaguicidas puede causar efectos dañinos que para prevenir o reducir la exposición a ellos se hace necesario utilizar el equipo de protección personal que es la ropa y aparatos y también seguir las instrucciones sobre equipo de protección personal que aparecen en la etiqueta; este equipo también incluye overoles o trajes protectores, calzado, guantes, delantales, respiradores y anteojos. (figura 4)

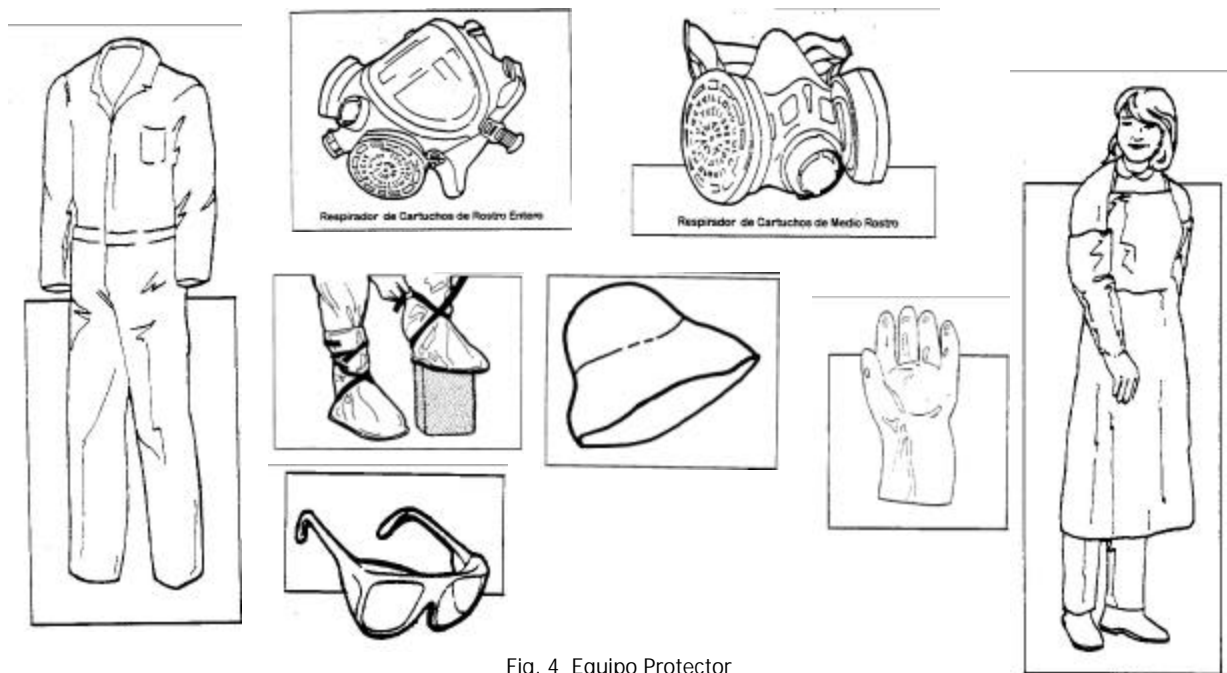


Fig. 4 Equipo Protector

El equipo de protección personal debe ser resistente a productos químicos, estos son fabricados de plástico o de hule, no todos los materiales son resistentes a un plaguicida en particular ni protegerán durante el mismo tiempo, algunos materiales resistirán al plaguicida por un tiempo más largo, otros permitirán que el plaguicida atraviese el material y llegue



bastante rápido a la piel, los materiales delgados como guantes delgados las cubiertas para zapatos o delantales pueden dar toda la protección necesaria para tareas hechas en unos cuantos minutos. Los trabajos más duraderos usualmente requieren de artículos hechos de materiales más gruesos, generalmente la mejor selección de materiales para trajes y capuchas resistentes a productos químicos en todo caso es:

- Hule o plástico como butíl neopreno o cloruro de polivinilo (PVC)
- Tela no tejida cubierta con plástico u otro material impermeable

Pero el mejor es: el primero de los mencionados anteriormente.

Los overoles deben de hacerse de materiales gruesos como: algodón, poliéster, mezcla de algodón y fibra sintética u otra tela no tejida. El cierre del cuello de las camisas debe ir completamente cerrado para proteger la parte baja del cuello.

Protección de manos y pies: Los manejadores de plaguicidas reciben la mayor exposición de plaguicidas en sus manos antebrazos y pies debido a ello se hace necesario el uso de guantes y botas o calzado especial para evitar daños. Algunos aspectos y cuidados que se toman en cuenta para uso de estos materiales son los siguientes:

- Deben estar nuevos y o recién lavados con detergente o solvente como acetona.
- No escogerlos sólo porque están cerca, pueda que ya tengan plaguicida en su interior y no le protegerán
- Si entra plaguicida en guantes o calzado debe quitarse inmediatamente y lavar las manos y los pies y ponerse un par nuevos.

- Mantener varios pares de guantes y calzados disponibles para el momento de usar,
- Usarlos correctamente para evitar la contaminación

Protección de ojos: Los ojos son muy sensibles a los productos químicos y absorben rápidamente algunos plaguicidas dando ceguera temporal causada por un accidente por ello se hace necesario el uso de anteojos, caretas o lentes de seguridad con protector en la frente y a los lados siendo este el más seguro.

Protección del tracto respiratorio: El tracto respiratorio, los pulmones y otras partes del sistema respiratorio son mucho más absorbentes que la piel, los manejadores de plaguicidas deben usar correctamente los respiradores para que puedan estar protegidos para lo cual se hace necesaria una capacitación en los procedimientos correctos para seleccionar, ajustar, limpiar, desinfectar, inspeccionar y mantener el equipo respiratorio de protección.

### **Mantenimiento del Equipo de Protección**

Cuando se termina una actividad en la que se manejan plaguicidas o se estuvo expuesto a ellos, es necesario quitarse inmediatamente el equipo de protección, determinar si los artículos deben de desecharse adecuadamente o lavarlos para volver usar, lavar el exterior de las prendas resistentes a productos químicos antes de quitárselos, como por ejemplo las que no son planas como guantes, calzado. Los overoles deben lavarse dos veces

una para limpiar muy bien el exterior de la prenda y una segunda vez volviendo la prenda al revés. Colocar las prendas reusables en una bolsa o canasta plástica separadas de sus otras prendas personales y la ropa para lavar de la familia. No debe permitir que los guantes, botas, respiraderos y demás equipo contaminado se laven en arroyos, estanques u otros cuerpos de aguas.

Anteojos y respiraderos: desinfectelos sumergiéndolos durante dos minutos en una mezcla de dos cucharadas de blanqueador de cloro en un galón de agua caliente, enjuague bien para quitar el detergente y blanqueador séquelos bien o cuélguelos a secar en un área limpia, luego guardarlos en un área donde estén protegidos del polvo, luz solar, temperatura extremas, humedad excesiva, plaguicidas u otros productos químicos. Funciona bien para guardarlos una bolsa fuerte de plástico con zipper.

A parte de todo esto también es necesario poseer un botiquín para dar primeros auxilios; contar con extintores por algún tipo de incendios y equipos de limpieza para limpiar derrames menores si es necesario.

## 1. 6. COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS.

Según visitas realizadas a los agroservicios en su mayoría estos venden a pequeños agricultores cantidades mínimas de plaguicidas. Donde por lo general son trasegadas a las cantidades requeridas y son vendidas sin la debida precaución; en algunas ocasiones sin especificar el nombre del producto o señal de peligrosidad.

Según los agroservicios encuestados los tipos de plaguicidas que mas se comercializan son, según su nombre comercial:

**Insecticida:** Vydate (Oxamyl), Malathión (Mala thión)  
Tamarón (Metamidophos), Volatón (Baythion),  
Folidol (Parathion)

**Fungicidas:** Manzate (Mancoseb), Antracol (Propineb)  
Benlate (Benomyl)

**Herbicidas:** Latigo (Glifosato 9%), Batalla (Glifosato),  
Edonal (2, 4, D), Rival 68 SG (Glifosato)

**Doméstico:** Arrivo (Cipermetrina), Vapona (D-Devap)  
Solfac (ciflutrin), Cucarachicida (Ácido Bórico)  
K-othrine (Deltametrina), Blatticide

## **2. SINTOMATOLOGÍA PRESENTADA POR INTOXICACIÓN POR PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS.**

Los síntomas del envenenamiento agudo por organofosforados aparecen durante la exposición a ellos, en pocos minutos y horas dependiendo del método de contacto. La exposición por inhalación resulta en la aparición más rápida de síntomas tóxicos, seguida por la ruta gastrointestinal y finalmente por la ruta dérmica. Todos los síntomas y señales son colinérgicos en naturaleza y afectan los receptores muscarínicos, nicotínicos y del sistema nervioso central.

En los carbamatos los síntomas y señales de envenenamiento están basados en la estimulación colinérgica excesiva. A diferencia del envenenamiento por organofosforados, los envenenamientos carbamáticos tienden a ser de más corta duración debido a que la inhibición del tejido nervioso Acetilcolinesterasa es reversible y los carbamatos son metabolizados más rápidamente. (6)

## **2.1 SÍNTOMAS Y SIGNOS FRECUENTES.**

### **2.1.1. ACCIÓN MUSCARÍNICA.**

Después de la exposición local a vapores, aerosoles, o después de su inhalación, casi siempre aparecen en primer lugar los efectos oculares y respiratorios. Entre los primeros están miosis notable, dolor ocular, congestión conjuntival, visión disminuida, espasmo ciliar y dolor en las cejas. Además de rinorrea e hiperhemia de las vías respiratorias superiores, los efectos en estas vías consisten en opresión del tórax y respiración sibilante, causadas por la combinación de broncoconstricción y aumento de las secreciones bronquiales. Ocurren síntomas gastrointestinales, con mayor prontitud después de la ingestión, que consisten en anorexia, náuseas, vómito, cólico y diarrea. En caso de absorción percutánea de la forma líquida, las primeras manifestaciones suelen ser sedación local y fasciculación muscular en la vecindad inmediata. La intoxicación grave se manifiesta por la salivación extrema, defecación y micción involuntarias, sudación, epífora, erección del pene, bradicardia e hipotención.

### **2.1.2. ACCIÓN NICOTÍNICA.**

A nivel de las uniones neuromusculares del músculo estriado suelen consistir en fatiga y debilidad generalizada, fasciculaciones involuntarias, fasciculaciones diseminada y por último, debilidad y parálisis graves. La consecuencia más grave de las acciones neuromusculares es la parálisis de los músculos respiratorios.

### **2.1.3. ACCIÓN NEUROTÓXICA.**

Los efectos consisten en confusión, ataxia, habla farfullante, pérdida de los reflejos, convulsiones generalizadas, coma y parálisis respiratoria central. Las acciones en los centros vasomotores y cardiovasculares de otros tipos en el bulbo raquídeo produce hipotensión.

Recopilando la información referente a la sintomatología presentada por organofosforados, Morgan (Diagnóstico y tratamiento de los envenenamientos con plaguicidas) refiere que los síntomas de envenenamiento agudo aparecen durante la exposición o dentro de las siguientes doce horas (generalmente cuatro horas) del contacto.

Los primeros síntomas más comunes son: dolor de cabeza, vértigos, debilidad, falta de coordinación, espasmo musculares, temblor, náusea, calambres abdominales, diarrea y sudoración. Puede ocurrir también visión borrosa o pérdida de la visión, confusión, opresión en el pecho, tos que produce flema, sibilancias y edema pulmonar. Otros síntomas como incontinencia, pérdida del conocimiento y convulsiones indican un envenenamiento muy severo. Son comunes la bradicardia, la salivación y el lagrimeo.

La psicosis tóxica, con un comportamiento maniaco extraño, ha llevado a falsos diagnósticos de alcoholismo agudo. La bradicardia puede raramente conducir a un paro cardíaco. La depresión respiratoria puede ser fatal. Una absorción diaria y continua de

organofosforados en dosis intermedias puede causar una enfermedad parecida a la gripe caracterizada por debilidad, anorexia y malestar general.

Las personas que han sufrido neuropatía periférica después de haber estado expuestas a organofosforados, mostraron casos clínicos diversos. La aparición de los síntomas fue generalmente lenta, algunas veces seguida de un período asintomático de varios días después de la exposición. Los principales síntomas fueron entumecimiento, hormigueo, dolor y debilidad en brazos y piernas. Algunos pacientes se recuperaron completamente en pocas semanas; otros pocos experimentaron atrofia muscular, que dejó un cierto grado de paresia y pérdida sensorial. (6)

### **Confirmación del Diagnóstico.**

**Advertencia:** Si se presentan claras indicaciones clínicas de envenenamiento por organofosforados, trate al paciente inmediatamente. No espere confirmación del laboratorio.

Un descenso de la pseudocolinesterasa en el plasma y/o de la actividad acetilcolinesterásica de los eritrocitos constituyen los índices bioquímicos más satisfactorios y generalmente disponibles de la absorción excesiva de organofosforados. Una cantidad mínima de organofosforados debe ser absorbida para deprimir la actividad de la colinesterasa en la sangre, pero la actividad desciende con dosis considerablemente menores que las



necesarias para causar envenenamiento sintomático. La depresión enzimática aparece por lo general inmediatamente después o dentro de las 12 a 24 horas de producirse una absorción significativa de organofosforados. La depresión de enzima en el plasma persiste generalmente por varios días hasta unas pocas semanas; la actividad enzimática de los eritrocitos permanece deprimida por más tiempo, algunas veces de 1 a 3 meses. Los niveles inferiores por lo general indican absorción excesiva de sustancias químicas inhibidores de la colinesterasa. Siempre que sea posible, la mejor confirmación de absorción de organofosforados se realiza comparando la muestra con los valores obtenidos antes de la exposición: un descenso del 25% o más es fuerte evidencia de una absorción excesiva.

En ciertas condiciones, las actividades colinesterásicas del plasma y de los eritrocitos se reducen en ausencia de inhibición química. Alrededor del 3% de los individuos tiene un nivel bajo de colinesterasa determinado genéticamente. Estas personas son particularmente vulnerables a la acción de los plaguicidas inhibidores de colinesterasa y a la droga denominada succinilcolina, administrada a menudo a pacientes quirúrgicos. Los pacientes con una enfermedad hepática avanzada, desnutrición, alcoholismo crónico y dermatomiositis muestran baja actividad de colinesterasa en plasma. Una cantidad de tóxicos, en especial el disulfuro de carbono, sales de benzalconio, compuestos orgánicos de mercurio, ciguatoxinas y solaninas pueden reducir la actividad pseudocolinesterásica en el plasma. La acetilcolinesterasa de los eritrocitos es menos afectada que la enzima plasmática debido a otros factores diferentes a los organofosforados. Sin embargo, se encuentra reducida en

algunas condiciones que dañan la membrana celular de los eritrocitos, como la anemia hemolítica. Los organofosforados son hidrolizados en el organismo a fosfatos alquílicos y fenoles que a menudo son determinados en la orina durante la absorción de plaguicidas y hasta 48 horas después. Estos análisis son útiles en la identificación del verdadero plaguicida al cual ha estado expuesto el trabajador. Los análisis para plaguicidas organofosforados con grupos de fosfatos alquílicos y fenoles pueden demostrar absorción en dosis menores que las requeridas para disminuir las actividades de la colinesterasa.

Por lo general no es posible probar la presencia de organofosforados intactos en la sangre excepto después de una exposición extremadamente severa, cual es la ingestión del plaguicida. Pocos organofosforados permanecen en la sangre sin hidrolizarse más de escasos minutos u horas, a menos que la cantidad absorbida sea extraordinariamente grande, o que las enzimas hepáticas hidrolizantes estén inhibidas. (12)

Debido a que la técnica de medición varía según los laboratorios, generalmente la estimación más segura de los valores mínimos normales la proporcionan los propios laboratorios.

Recopilando la información referente a la sintomatología presentada por Carbamato, Morgan (Diagnóstico y tratamiento de los envenenamientos con plaguicidas) refiere que los síntomas, confirmación del diagnóstico y tratamiento son similares a los expresados para

organofosforados, su diferencia radica en que la utilización de Pralidoxima (Protopam – Ayerst, 2 – PAM ) o la Obidoxima (Toxogonin, Merck) son de valor dudoso en casos de envenenamiento por carbamatos inhibidores de la colinesterasa. La atropina sola constituye casi siempre el antídoto adecuado. La pralidoxima está probablemente contraindicada específicamente en los envenenamientos por carbarilo. Si la víctima por envenenamiento por carbamatos muestra debilidad muscular severa, depresión respiratoria o ambos, o si el envenenamiento incluye una combinación de carbamatos y organofosforados, puede aplicarse muy cuidadosamente por vía intravenosa una solución diluida de pralidoxima (dosis total en 250 ml de solución glucosada al 5%). La infusión debe suspenderse si la condición del paciente empeora. La dosis de pralidoxima es: para adultos, 1.0 g; para niños menores de 12 años, 20 – 50 mg por kg de peso. Si no hay mejoría se repite la misma dosis al cabo de una hora, y posteriormente cada 8 a 12 horas. (12)

### **3. FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO Y SU RELACIÓN CON PLAGUICIDAS.**

La toxicología de los organofosforados refiere a que se absorben fácilmente por inhalación, ingestión y a través de la piel. La toxicidad depende hasta cierto punto de la proporción en que los organofosforados específicos se metabolizan en el organismo (principalmente por hidrólisis en el hígado), limitando así la cantidad de plaguicidas disponible para atacar la enzima acetilcolinesterasa en otros tejidos.

Muchos organofosforados experimentan fácilmente una conversión de *-tiones* a *-oxones* (reemplazo de azufre por oxígeno). En general, los oxones son mucho más tóxicos que los tiones. Esta conversión se produce, en el medio ambiente bajo la influencia de la luz solar y en el organismo, principalmente por acción de los microsomas de los hepatocitos. En última instancia, tanto los oxones como los tiones se inactivan mediante hidrólisis en la unión éster, produciendo fosfatos alquílicos y fenoles que son rápidamente excretados. Los productos de la hidrólisis presentan pequeño riesgo de intoxicación. Una o dos horas después de la absorción de organofosforados, dependiendo del organofosforado específico, una parte de la acetilcolinesterasa fosforilada puede ser desfosforilada (reactivada) por ciertos antidotos tipo oxima. Después de este lapso, cambia la naturaleza del puente enzima-fosforil haciendo irreversible la inactivación de la enzima. Entonces debe producirse la nueva enzima.

Existen otras propiedades poco comunes de organofosforados específicos que los pueden hacer más peligrosos de lo que los datos sobre toxicidad básica sugieren. En el malatión almacenado durante mucho tiempo se pueden formar otros productos que inhiben en gran proporción las enzimas hepáticas que operan en el catabolismo del malatión, aumentando así su toxicidad. Algunos organofosforados son excepcionalmente propensos a depositarse en el tejido graso, prolongando la necesidad de aplicar antidotos cuando el plaguicida almacenado es nuevamente liberado al torrente circulatorio. Es posible que haya otros factores, todavía desconocidos, que modifiquen la toxicidad de los organofosforados.

En referencia a los Carbamatos la combinación enzima – carbamilo se disocia más rápido que la enzima fosforilada producida por los insecticidas organofosforados. Esta labilidad tiende a mitigar la toxicidad de los carbamatos, pero también limita la utilidad de las determinaciones de enzima en sangre en el diagnóstico por envenenamiento. Los carbamatos se absorben por inhalación, ingestión y penetración a través de la piel. Son metabolizados activamente por el hígado y los productos de degradación se eliminan por el hígado y los riñones. (12)

### **3.1. ACCIÓN DE LAS ENZIMAS MICROSÓMICAS HEPÁTICAS.**

Cada vez más el ser humano está sujeto a la exposición de diversas sustancias químicas extrañas (Xenobióticos), sean medicamentos, aditivos en alimentos o contaminantes ambientales, etc. las principales clases de Xenobióticos de importancia médica son los fármacos, carcinógenos químicos y varios compuestos que han llegado a nuestro medio ambiente de una y otra manera, y ciertos insecticidas.

Existen más de 200,000 compuestos químicos ambientales fabricados por el ser humano. Gran parte de estos compuestos están sujetos a metabolismo en el cuerpo humano, siendo el hígado el órgano principal en que esto ocurre y en ocasiones, un xenobiótico puede excretarse sin cambio.

El metabolismo de Xenobiótico puede dividirse en 2 fases:

Fase 1: A la reacción más común es una hidroxilación, catalizada por miembros de una clase de enzimas denominadas monooxigenasas o especies de citocromo P-450. Estas enzimas pueden también catalizar las reacciones de desaminación, desulfuración, epoxidación peroxigenación y reacciones de reducción.

En la fase 2: También ocurren reacciones hidrolíticas y reacciones no catalizadas por P-450. En la fase 2 los compuestos hidroxilados u otros producidos en la fase 1 se convierten por acción de enzimas específicas a varios metabolitos polares por conjugación con ácido glucurónico, sulfato, acetato, glutatión o ciertos aminoácidos o por metilación.

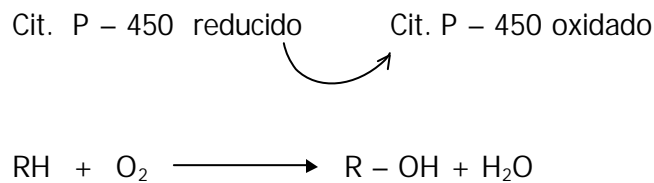
El propósito global de las dos fases del metabolismo de Xenobióticos es incrementar su solubilidad en agua (polaridad) y así facilitar su excreción del cuerpo.

La oxidación es reacción principal que ocurre en la fase 1. Las enzimas responsables se llaman monooxigenasas o especie de citocromo P - 450. La reacción catalizada por una monooxigenasa (o especie de citocromo P- 450) es:



RH = puede representar una variedad muy extensa de plaguicidas, carcinógenos, contaminantes ambientales.

Al citocromo P -450 se le considera el biocatalizador más versátil conocido. Se ha demostrado mediante el uso de  $O_2$ , que un átomo de oxígeno entra a  $R - OH$  y el otro al agua. Este destino doble del  $O_2$  explica el nombre de las monooxigenasas. La reacción por citocromo P - 450 puede representarse también como:



Las monooxigenasas principales en el retículo endoplasmático son las especies de citocromos P - 450. Su nombre deriva del hecho de que la enzima se descubrió al observar que las preparaciones de microsomas que habían sido reducidas por procesos químicos y luego expuestas a monóxido de carbono exhibían un máximo definido a 450 nanómetros. Esta enzima es extremadamente importante debido a que se ha calculado que alrededor del 50% de todos los fármacos ingeridos por pacientes se metabolizan por acción de especies de citocromo P -450. Además, la misma enzima actúa sobre varios carcinógenos y contaminantes ambientales.

### **Aspectos importantes respecto a las especies de citocromos P - 450.**

- Igual que hemoglobina son hemoproteínas.

- Son más abundantes en las membranas del retículo endoplásmico (fracción microsómica) del hígado en donde constituyen alrededor del 20% de la proteína membranal total. En las glándulas suprarrenales, mitocondrias y también en el retículo endoplasmático.
- Hay por lo menos 6 especies estrechamente relacionados de citocromo P – 450 presentes en el retículo endoplasmático hepático, cada una con especialidades amplias y algo traslapadas de sustratos, que actúan sobre una variedad muy extensa de medicamentos carcinógenos y otros xenobióticos.
- NADPH colabora en el mecanismo de reacción de citocromo P-450.
- El sistema citocromo P-450 también contiene lípidos.
- La mayor parte de las especies de citocromos P-450 son inducibles. La inducción de esta encima tiene implicaciones clínicas importantes, ya que es uno de los mecanismos bioquímicos de interacción farmacológica.
- Datos recientes han demostrado que especies individuales de citocromos P-450 existen con frecuencias en forma polimórficas, algunas de ellas con escasa actividad catalítica. (13)



## **3.2. EL PAPEL DE LA BILIRRUBINA EN EL COMPORTAMIENTO HEPÁTICO.**

### **3.2.1. ORIGEN DE LA BILIRRUBINA.**

La Bilirrubina puede considerarse como un producto de desecho del metabolismo de las hemoproteínas. Su formación, metabolismo y excreción es fundamental para la vida, ya que es la única forma que tiene el organismo de excretar los productos de degradación de las hemoproteínas. Esta se deriva principalmente de la hemoglobina y otras moléculas estructuralmente similares como la mioglobina, catalasa, citocromos y algunas enzimas microsomales los glóbulos rojos que han sufrido proceso de envejecimiento, son removidos de la circulación por las células fagocíticas del sistema retículo endotelial del vaso, hígado, médula ósea, en donde se libera la hemoglobina para ser degradada en forma inmediata. Se estima que cada día se forman aproximadamente 300 mg de bilirrubina a partir de la degradación de 7.0 gr de hemoglobina.

Utilizando isótopos como el nitrógeno 15 o la glicina carbono 14, se pudo determinar que el 80% de la bilirrubina se deriva del grupo hem de la hemoglobina, y el 20% restante proviene de enzimas microsomales, citocromos, catalasa y otras hemoproteínas y en un porcentaje variable de la médula ósea como consecuencia de la eritropoyesis inefectiva.

### **Datos Químicos de la Bilirrubina.**

La Bilirrubina consta de cuatro anillos pirrólicos unidos por tres puentes de Carbono. La no conjugada es poco hidrosoluble a PH fisiológico porque sus grupos  $-COOH$  y  $-NH$  se

encuentran en fuertes uniones hidrógeno intramoleculares y por ende no pueden interactuar con el agua. (figura 5)

Los pigmentos naturales se derivan de la ferroprotoporfirina IX por la ruptura oxidativa de la unión alfa entre los dos anillos pirrólicos, mediada por la hemoxigenasa. El resultado de esta reacción genera cantidades equimolares de monóxido de carbono, hierro y biliberdina, esta última por acción de la biliberdina reductasa se convierte en bilirrubina.

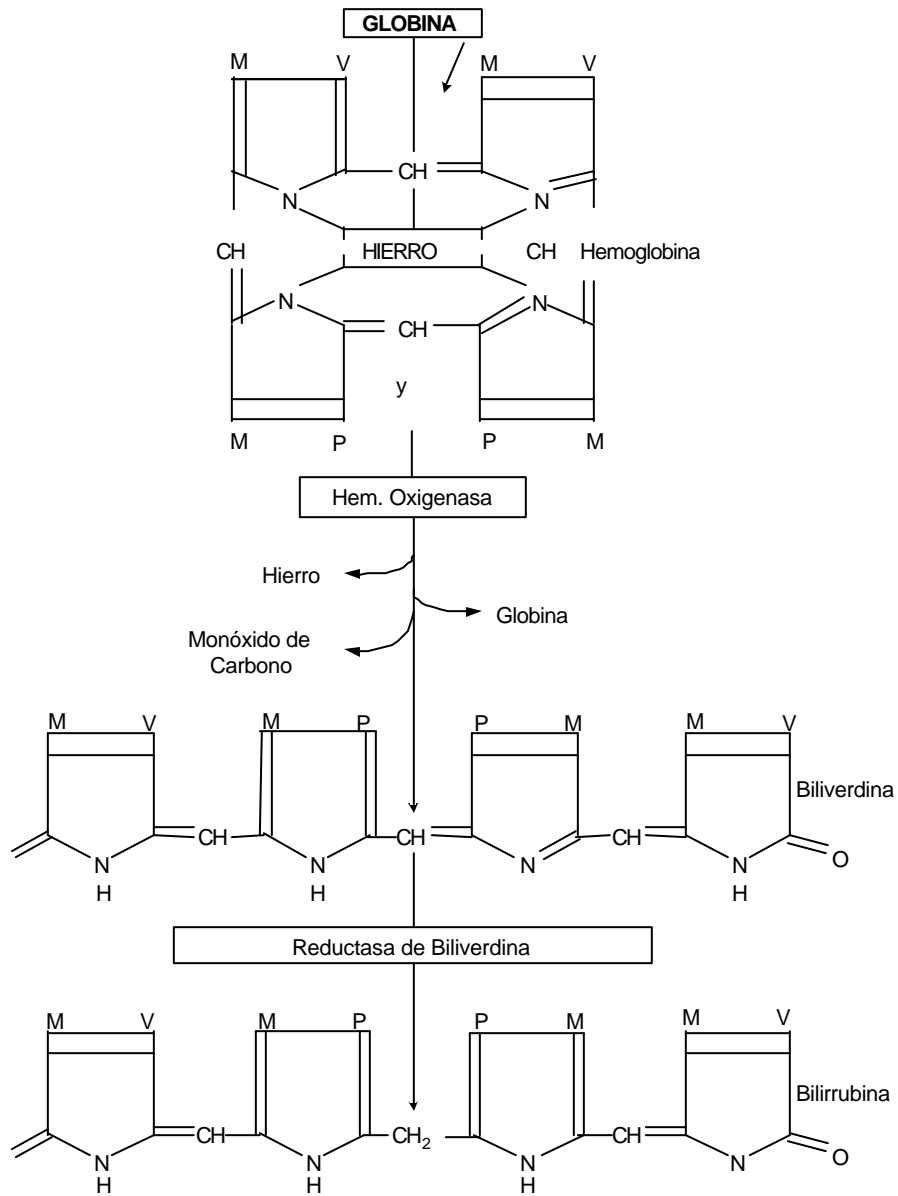


fig. 5 formación de Bilirrubina

P = Grupo  $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$

M = Grupo  $-\text{CH}_3$

V = Grupo  $-\text{CH} = \text{CH}$

De acuerdo con esta estructura los enlaces dobles adyacente a los dos anillos externos se encuentran en configuración trans y sus grupos NH y COOH se unen por fuertes enlaces de hidrógeno, los cuales bloquean el acceso a las moléculas de agua, explicando así su poca solubilidad en el agua y otros solventes no polares y la reacción indirecta con el reactivo diazo o de van den Bergh. Si rompemos estos enlaces con soluciones alcalinas la molécula se vuelve hidrosoluble.

Los anteriores argumentos explican la falta de solubilidad en agua de la bilirrubina IX alfa (no conjugada) y por ende la imposibilidad de excretarla en la bilis. Este problema lo ha resuelto la naturaleza por medio de los mecanismos bioquímicos de conjugación, en los cuales la bilirrubina es conjugada a través de los grupos carboxilos del ácido propiónico, rompiendo así los enlaces de hidrógeno para que la molécula sea hidrosoluble y excretable en la bilis. Además la conjugación le confiere a la molécula algunas propiedades tales como la poca reabsorción intestinal que facilita su excreción evitando su acumulación en órganos como el sistema nervioso donde puede ocasionar graves consecuencias denominadas kernicterus en el recién nacido. Como consecuencia de la presencia de la hemoxigenasa y de la biliverdina reductasa en la mayoría de los macrófagos del cuerpo, las etapas secuenciales en la degradación del grupo hem hasta bilirrubina pueden visualizarse fácilmente en cualquier sitio de trauma externo, en donde los cambios de color de púrpura a verde y luego a amarillo, reflejan claramente la conversión de la hemoglobina extravasada y deoxigenada primero a biliverdina y luego a bilirrubina. (11).

### **Transporte de la Bilirrubina:**

La bilirrubina no conjugada tiene poca solubilidad en soluciones acuosas a Ph fisiológico, por lo tanto para poder ser transportada en la sangre debe unirse en forma reversible a la albúmina, aunque una pequeña cantidad puede unirse a los eritrocitos. La máxima capacidad de fijación de la albúmina es de 2 moles de bilirrubina por mol de la misma, lo que en la práctica equivale a una concentración plasmática de bilirrubina no conjugada cercana a los 70.0 mg/dl.

La distribución de la bilirrubina entre el plasma y los tejidos depende de la presencia de una pequeña fracción que existe en el plasma en forma libre. Su concentración depende de la cantidad de albúmina disponible, el Ph, la carga iónica y la presencia de aniones orgánicos. Su importancia fisiológica radica en que se encuentra disponible para el intercambio a través de membranas bilipídicas como la barrera hematoencefálica.

Los ácidos grasos libres contenidos en la leche materna en grandes concentraciones, son una de las causas de hiperbilirrubinemia no conjugadas en el neonato.

Adicionalmente la anorexia, acidosis e hipoxia interfieren con la unión de la bilirrubina con la albúmina favoreciendo su potencial tóxico para el sistema nervioso. La bilirrubina conjugada también se transporta en el plasma en unión con la albúmina, aunque con menor afinidad, explicando su excreción a través del glomérulo.

## **Captación Hepática de la Bilirrubina**

La transferencia de la bilirrubina desde la sangre hasta la bilis se realiza en 4 pasos diferentes pero íntimamente relacionados:

1. Translocación de la bilirrubina no conjugada desde el plasma al interior del hepatocito.
2. Unión intracelular a las proteínas específicas de fijación del citoplasma: Y y Z
3. Conjugación en el retículo endoplásmico con el ácido glucurónico
4. Excreción de la bilirrubina conjugada al canalículo biliar

En condiciones normales la bilirrubina es removible en forma muy efectiva por el hígado para mantener una concentración plasmática menor de 1.0 mg/dl (17 micromoles/l) después que la bilirrubina se forma en el retículo, alcanza el hígado por dos rutas: el tracto sanguíneo y el sistema linfático una vez que ingresa por captación la bilirrubina al hepatocito a través de la membrana celular, 40% de esta refluye nuevamente al plasma sin sufrir ninguna modificación. Una vez en el interior del hepatocito se une primordialmente a las proteínas citosólicas denominadas Y o ligandinas (glutathion S transferasa B) y a la proteína Z (proteína citosólica que une ácidos grasos) (11).

### **3.2.2. METABOLISMO Y EXCRECIÓN DE BILIRRUBINA.**

Los mecanismo de conjugación han aparecido en la escala filogenética con el propósito de poder disponer de las sustancias no polares, hidrofílicas que el sistema renal no puede excretar. Es esta también una razón de la existencia del sistema hepatobiliar a nivel de los vertebrados.

La bilirrubina IX alfa es una sustancia no polar e insoluble en agua. Su conjugación, es decir, la esterificación de uno o ambos residuos naturales de ácido propiónico con moléculas glicosídicas como el ácido glucurónico, previenen la formación de los puentes de hidrógenos mencionados convirtiéndola de esta manera en una molécula hidrofílica que puede ser eliminada a través de la bilis en la orina. Las enzimas responsables de la monoglucuronización se ubican principalmente en la fracción microsomal del hígado y se localizan en el retículo endoplásmico liso y rugoso. La enzima principal es la UDP glucuronil transferasa la cual transfiere una molécula de ácido glucurónico a la bilirrubina formando así el monoglucurónido de bilirrubina.

No se conoce con certeza el sitio donde se realiza la conversión del monoglucurónido al diglucurónido, aunque algunos estudios sugieren que es membrana del canalículo biliar. También existe conjugación de la bilirrubina con sulfatos y otros glicósidos, pero en menor grado que el ácido glucurónico. (figura 6 y 7)(11).

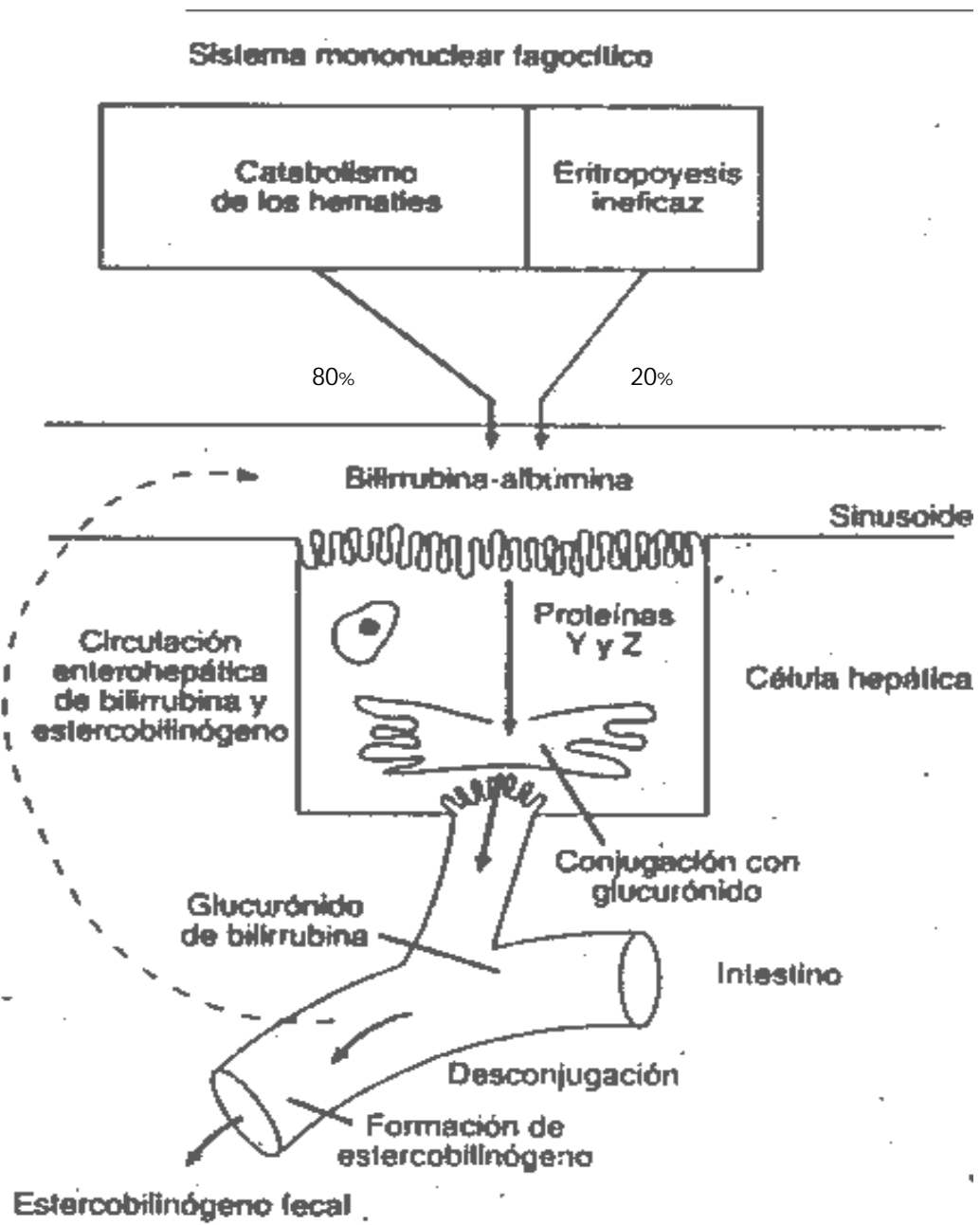


Fig. 6 Metabolismo de la Bilirrubina



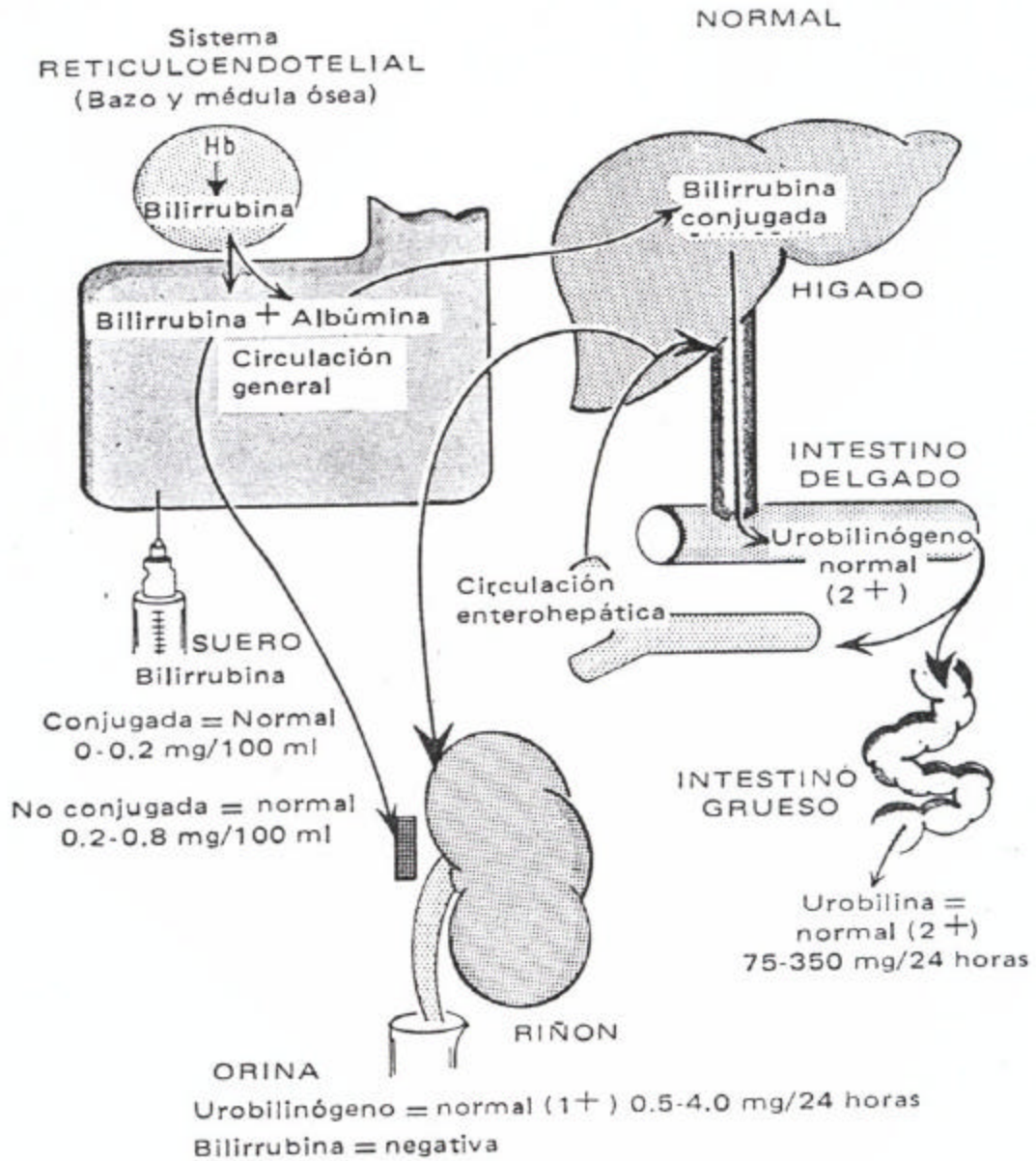


Fig. 7 Forma más sencilla del Metabolismo de Bilirrubina

## **Formación de Pigmentos Biliares en el Intestino**

La bilirrubina conjugada es secretada en la bilis como un complejo micelar con el colesterol, los fosfolípidos y los ácidos biliares. Las bacterias colónicas a través de la enzima beta glucosidasa desconjugan la bilirrubina convirtiéndola en urobilinógeno y sus precursores. Cuando se administran antibióticos de amplio espectro que reduce la flora bacteriana intestinal, la bilirrubina no se desconjuga si no que se excreta sin modificación en las heces fecales.

El urobilinógeno tiene su circulación entero-hepática, la cual significa que se absorbe en el intestino un 20% de la cantidad producida diariamente. De esta cifra reabsorbida, 90% se vuelve a excretar a la bilis y 10% se excreta en la orina. La concentración urinaria de urobilinógeno es un índice fiel de daño hepatocelular, o de aumento de la producción de la bilirrubina como ocurre en los procesos hemolíticos o en la eritropoyesis inefectiva.

La bilirrubina se excreta por el riñón solo cuando hay niveles elevados de bilirrubina conjugados en el plasma. Esta no aparece en sujetos normales o en cuadros de hiperbilirrubinemia indirecta, ya que esta última se encuentra unida a la albúmina y es hidrofóbica. La secreción renal de la bilirrubina depende de su filtración glomerular y de la absorción tubular. El umbral renal de la bilirrubina varía ampliamente en el curso de las enfermedades.(11)

## **Pruebas Hepáticas**

El hígado se haya implicado en la mayoría de los procesos metabólicos del organismo, lo que justifica que las denominadas "pruebas de función hepáticas" no tenga una especificidad suficiente y exclusiva. Por otra parte, muchas de las determinaciones biológicas (transaminasa, fosfatasa alcalina, ganmaglutamiltranspeptidasa) no pueden considerar como pruebas funcionales, ya que su alteración solo indica la existencia de una lesión hepatobiliar.

A pesar de ello, siempre y cuando se reconozcan sus limitaciones, pueden ser útiles para detectar en enfermedades hepatobiliares, valoración diagnóstica y vigilancia de la evolución del padecimiento, así tenemos:

- Fosfatasa alcalina
- Alanina transaminasa
- Aspartato transaminasa
- Ganmaglutamiltranspeptidasa
- Deshidrogenasa láctica
- 5<sup>l</sup> - nucleotidasa
- Albúmina.(6).

**CAPÍTULO II**  
**METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN**

## **METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN**

### **1. INVESTIGACIÓN DE CAMPO.**

Para la obtención de las muestras se contactó con personal de la División de Registro y Fiscalización del Ministerio de Agricultura y Ganadería, quien no solamente proporcionaron el nombre de los agroservicios, sino que también colaboraron con el transporte para la realización de las visitas respectivas. Para ello se hizo uso de la fórmula de Sturgen's.

Durante el mes de Junio, ocupándose un día por Departamento. Siendo los Departamentos visitados Ahuachapán, La Libertad, Santa Ana y Sonsonate; por ser estos los comprendidos dentro del proyecto de Aspectos Ocupacionales y Ambientales de la exposición a plaguicidas en el Istmo Centroamericano. PLAGSALUD / OPS / OMS /.

#### **1.1. DISEÑO DE MUESTREO.**

Para el diseño de muestreo se consideró el intervalo comprendido del diez al noventa y nueve por ciento, y se estableció como porcentaje representativo del treinta por ciento de la población a muestrear.

Muestreo 10% - 99%  
30%

El tamaño de la muestra se obtuvo de la siguiente manera:  $n = N \times 0.3$

donde:  $n$  = Representa el número de establecimientos a muestrear.

$N$  = Representa el número total de establecimientos de la población.

$$n = 67 \times 0.3$$

$$n = 20.1 \quad 20 \text{ establecimientos a muestrear.}$$

Considerando que en cada uno de los establecimientos laboran un promedio de 3 a 4 personas, se optó por tomar 3 muestras por establecimiento, y si no se contaba con ese número, en un determinado agroservicio, se optó por tomar las muestras de trabajadores faltantes aleatoriamente en otros establecimientos.

Para determinar el número de establecimientos por departamentos se utilizó la siguiente fórmula:  $S_i = n (N_i / N)$

donde :  $S_i$  = Representa el número de establecimientos a muestrear, de los diferentes departamentos.

$n$  = Representa el número de establecimientos a muestrear.

$N_i$  = Representa el número total de establecimientos por departamento.

$N$  = Representa el número de establecimientos de la población.

### Departamento de Ahuachapán

$$Si = n \left( \frac{Ni}{N} \right) = 20 \left( \frac{8}{67} \right) = 2.38$$

Si = 2 establecimientos

### Departamento de La Libertad

$$Si = 20 \left( \frac{9}{67} \right) = 2.68$$

Si = 3 establecimientos

### Departamento de Santa Ana

$$Si = 20 \left( \frac{27}{67} \right) = 8.05$$

Si = 8 establecimientos

### Departamento de Sonsonate

$$Si = 20 \left( \frac{23}{67} \right) = 6.86$$

Si = 7 establecimientos

## 1.2. ENTREVISTA UTILIZADA.

Nombre:

Edad:

Sexo:

Cuanto tiempo tiene de laborar en el agroservicio

¿Utiliza guantes al manipular plaguicidas?

¿Utiliza mascarilla al manipular plaguicidas?

¿Qué utiliza para destapar los recipientes de plaguicidas?

¿Ha presentado alguno de los siguientes síntomas?

a) Dolor muscular y calambres

b) Debilidad

c) Náuseas o vómito

d) Sudoración excesiva

e) Lagrimeo

f) Fiebre

¿Le resulta difícil conciliar el sueño?

¿Tiene enrojecimiento y picazón de la piel?

¿Siente dificultad al respirar?

¿A presentado convulsiones últimamente?

¿Se le nubla la vista?



¿Tiene ó ha tenido padecimiento del hígado, su orina es de color oscuro?

¿Presenta pérdida de apetito?

¿Se le hinchan los tobillos?

Voluntariamente dono una muestra de sangre para sus análisis respectivos participando de dicha forma en la investigación sobre efectos de los plaguicidas.

Firma o huella \_\_\_\_\_

Esta entrevista se realizó en base a la teoría sobre sintomatología, y de esta manera junto con el análisis químico llegar a una conclusión certera.

## **2. PARTE EXPERIMENTAL.**

### **2.1. OBTENCIÓN DE LA MUESTRA.**

En los diversos agroservicios y mediante colaboración voluntaria de los trabajadores, (siguiendo el código de Ética Médica) se obtuvieron las muestras de sangre, recolectándose un total de 88.

Para la recolección de muestras se utilizó un tubo con anticoagulante (EDTA), dichos tubos se rotularon con números correlativos y el nombre de las personas. La cantidad de muestra de sangre por persona fue de 5.00 ml obtenida por punción venosa, evitando la éfasis sanguínea y hemólisis, con el fin de disminuir al máximo la posibilidad de obtener resultados falsos por una toma de muestra inadecuada.

### **2.2. ANÁLISIS QUÍMICO.**

Para el análisis de las muestras de sangre se utilizó el método de Jendrassik. L. y cols.

Limite 0.2 mg/dl - 1.0 mg/dl

Principio del Test:

La bilirrubina total se une en presencia de cafeína como acelerador con el ácido sulfanílico diazotado para formar un colorante azoico cuya intensidad cromática es proporcional a la concentración de bilirrubina.

**Reactivos normalizados:**

Ácido Sulfanílico

Nitrito Sódico

Cafeína

Tartrato

Utilizados en solución en las siguientes concentraciones:

Solución 1: Ácido Sulfanílico 29 mmol/L; Ácido Clorhídrico 0.17 mol/L

Solución 2: Nitrito Sódico 13.8 mmol/L

Solución 3: Cafeína 0.26 mol/L; Benzoato Sódico 0.52 mol/L

Solución 4: Tartrato 0.93 mol/L; Lejía de Sosa 1.9 mol/L

**Fundamento:**

En esta prueba la bilirrubina total se pone a reaccionar con ácido sulfanílico diazotizado descomponiéndose en dos azopigmentos dipirrólicos estables que absorben la luz a una longitud de onda de 578 nm.

**2.2.1 PREPARACIÓN DE LA MUESTRA****Pasos a seguir:**

Pipetear en tubos de ensayo:

0.20 ml de ácido sulfanílico 29m mol/L

+

0.05 ml de nitrito de sodio 13.8m mol/L

+

1.0 ml de cafeína 0.26 mmol/L

+

0.20 ml de muestra



Mezclar, dejar reposar a temperatura controlada manualmente a 25 °C por 20 min

+

1.0 ml de tartrato 0.93 mol/L



Mezclar, dejar reposar a temperatura controlada manualmente a 25 °C por 15 min



Medir la absorbancia a 578 nm.

### 2.2.2. ANÁLISIS DE MUESTRA TESTIGO Y BLANCO.

#### **Equipo Utilizado:**

Fotómetro 4010. BOEHRINGER MANNEIM

#### **Especificación del Equipo**

Absorbancia: longitud de onda = 578 nm

Cubeta: 1 cm de paso de luz

Temperatura de incubación: 20 – 25 °C

Tiempo de incubación: 1° = 20 minutos

2° = 15 minutos

## Reactivo

Kit MRP2 Bilirrubina total

**Personas no expuestas a plaguicidas.**

**Cuadro No. 2**

Blanco Muestra = B <sub>mx</sub>	A	Muestra (M <sub>x</sub> )	A
1	0.103	1	0.132
2	0.093	2	0.152
3	0.057	3	0.100

En el cuadro anterior se reflejan las lecturas de absorbancia de la muestra y el blanco muestra ( Al blanco muestra no se le agrega Nitrito sódico 13.8 mmol/l ). El propósito es comparar los resultados de bilirrubina total de los agroservidores con los obtenidos de las personas no expuestas a plaguicidas.

### Formula:

$$E_{BT} = M_x - B_{mx}$$

$E_{BT}$  = Extinción de la muestra contra el blanco muestra.

$m_x$  = Muestra

$B_{mx}$  = Blanco Muestra

$$B_T = E_{BT} \times 10.8$$

$B_T$  = Bilirrubina Total

10.8 = Factor

El factor a sido determinado según Schellong y controlados y confirmados con el método de Richerich.

**Ejemplo de la muestra uno.**

$$E_{B_T} = 0.132 - 0.103$$

$$= 0.029$$

$$B_T = E_{B_T} \times 10.8$$

$$= 0.029 \times 10.8$$

$$B_T = 0.3132 \text{ mg/dl}$$

**Ejemplo del cálculo de la muestra # 9 del departamento de Ahuachapán.**

$$B_T = E_{B_T} \times \text{factor (10.8)}$$

$$M_{x9} = \text{Muestra número nueve}$$

$$B_{mx9} = \text{Blanco muestra nueve}$$

$$E_{B_T} = M_{x9} - B_{mx9}$$

$$= 0.088 - 0.024$$

$$= 0.064$$

$$B_T = 0.064 \times 10.8$$

$$= 0.69 \text{ mg/dl}$$

De esta manera se realizó el cálculo del análisis de bilirrubina total de las muestra obtenidas de los agroservidores de los departamentos en estudio. La extinción de la muestra se obtuvo restando las absorbancias de la muestra menos el blanco muestra, y el valor resultante se multiplica por 10.8 obteniéndose el valor de bilirrubina total.

**CAPÍTULO III**  
**RESULTADOS Y ANÁLISIS**

## **RESULTADOS Y ANÁLISIS**

Para el estudio realizado se tomaron como base los siguientes departamentos: Ahuachapán (6 agroservicios), La Libertad (4 agroservicios), Santa Ana (5 agroservicios) y Sonsonate (5 agroservicios). El análisis de bilirrubina total se realizó según el método de Jendrassik, L. y Cols. Siendo los límites de 0.2 mg/dl hasta 1.0 mg/dl para ambos sexos. Dichos resultados han sido tabulados en forma general y por cada departamento, representándose seguidamente por medio de gráficos.

También se ha tomado en cuenta la información obtenida de la entrevista realizada, en la cual se tomaron en cuenta los siguientes parámetros:

Género

Edad

Tiempo de trabajo

Sintomatología

Posteriormente se realizó un comentario para cada uno de ellos.



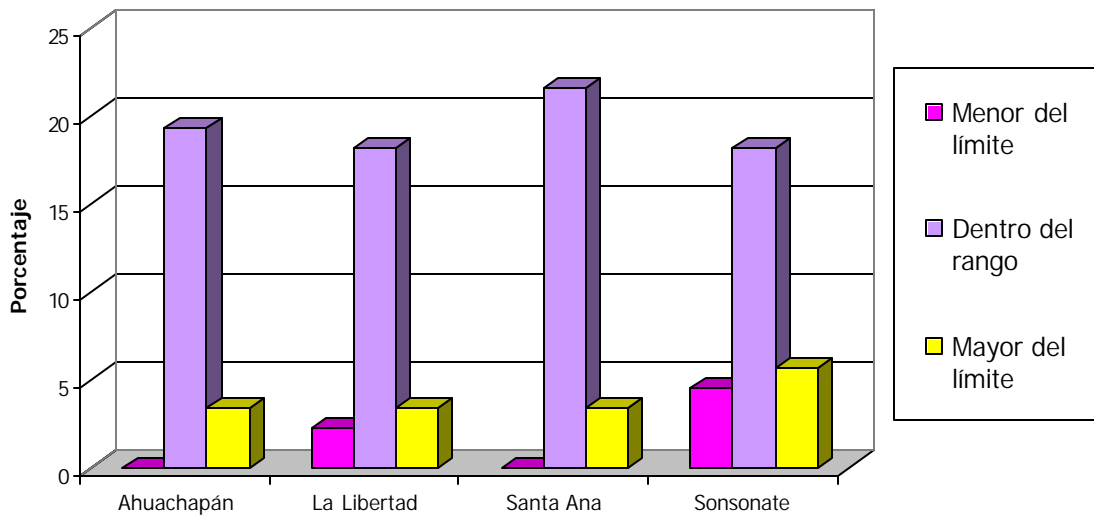


Puede observarse en el Cuadro N° 3, los valores sin importar sexo o departamento oscilan entre 0.14 mg/dl y 2.88 mg/dl, obteniéndose máximos valores en el departamento de Santa Ana en la muestra No. 10 con un valor de 2.88 mg/dl. En los otros departamentos se obtuvieron datos arriba del rango siendo los siguientes: En el departamento de Ahuachapán la muestra No. 4 con un valor de 2.80 mg/dl; en Sonsonate la muestra No. 9 con un valor de 2.76 mg/dl, la muestra No. 21 con un valor de 2.05 mg/dl y en La Libertad la muestra No. 11 con un valor de 2.12 mg/dl. (valores normales 0.2 mg/dl – 1.0 mg/dl).

En los agroservicios venden los plaguicidas trasegados conforme a la cantidad que el cliente necesita sin dar información de lo tóxico que el producto pueda ser. Se observó que los agroservidores no utilizan equipo protector necesario en la manipulación de los plaguicidas, también ingieren sus alimentos dentro del agroservicio. Por lo anterior se puede decir que estos factores pueden influir en los resultados mayores de 1.0 mg/dl de bilirrubina total de los agroservidores.

**Porcentajes de Resultados Relacionados con el Valor Normal de Bilirrubina Total  
de los Departamentos de Ahuachapán, La Libertad, Santa Ana, Sonsonate.  
Expresada en porcentajes**

Departamento	Menor del Límite	Dentro del Rango	Mayor del Límite
Ahuachapán	0.00%	19.31%	3.40%
La Libertad	2.27%	18.20%	3.40%
Santa Ana	0.00%	21.60%	3.40%
Sonsonate	4.54%	18.20%	5.68%



Tomando en consideración los valores normales entre 0.2 mg/dl y 1.0 mg/dl se observa en el gráfico que los departamentos de La Libertad y Sonsonate presentan abajo del rango normal de bilirrubina total. Los departamentos de Ahuachapán, La Libertad y Santa Ana presentan 3.4%, arriba del rango normal de bilirrubina total y Sonsonate presenta un mayor porcentaje siendo éste de 5.68% arriba de dichos valores.

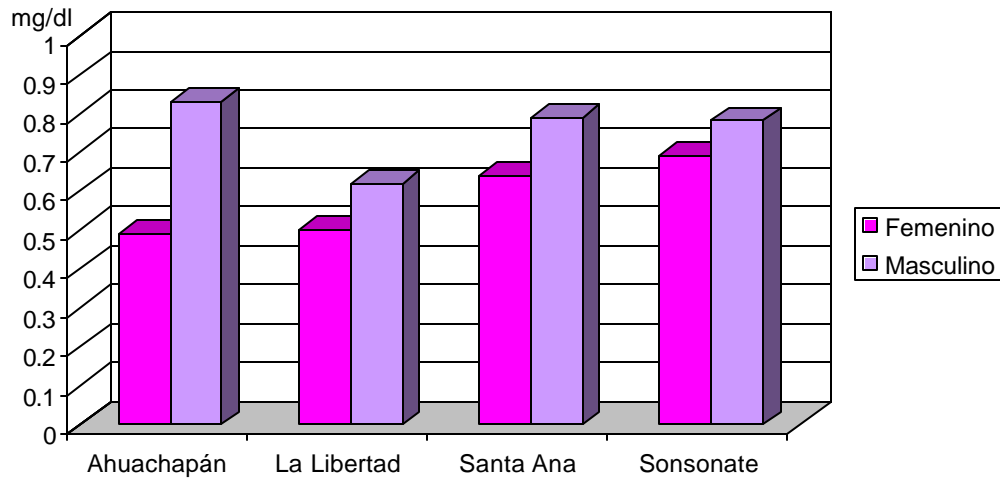
**Cuadro No. 4**

**Resultados promedios de Bilirrubina total en relación al género**

Departamento	No. Muestras	Género		Sexo	
				$\bar{X}$ mg/dl	
		F	M	F	M
Ahuachapán	20	3	17	0.49	0.83
La Libertad	21	2	19	0.50	0.62
Santa Ana	22	9	13	0.64	0.79
Sonsonate	25	4	21	0.69	0.78

Límite para ambos géneros

0.2 mg/dl - 1.0 mg/dl



Como se muestra en el Cuadro N° 4, en el departamento de Sonsonate se tomaron la mayor cantidad de muestras y en el departamento de Ahuachapán se representa con la menor cantidad. Con respecto al género la mayoría de trabajadores son hombres, teniendo Sonsonate la mayor cantidad; Santa Ana el que representa la mayor cantidad de género

femenino. En el gráfico se observa un mayor promedio en hombres de 0.83 mg/dl, y el menor promedio en mujeres de 0.49 mg/dl, ambos valores se encuentran en el departamento de Ahuachapán.

El valor normal de bilirrubina total es igual para ambos sexos, se realizó en forma separada para dar una mayor representatividad al promedio de resultados.

**Cuadro No. 5**

**2. Relación de resultados de Bilirrubina Total con respuesta de entrevista.**

Departamento	No. de Personas	Resultado Análisis mg/dl	Edad en años	Tiempo de trabajo	Género	
					M	F
Ahuachapán	1	0.67	27	Menos de 1 año	X	
	2	0.42	21	Menos de 1 año	X	
	3	0.79	26	1 año	X	
	4	2.80	41	6 años	X	
	5	0.76	35	3 años	X	
	6	0.38	15	2 años	X	
	7	1.16	15	5 años	X	
	8	0.80	18	5 años	X	
	9	0.69	20	8 años		X
	10	0.64	45	Menos de 1 año	X	
	11	1.45	25	Menos de 1 año	X	
	12	0.55	29	1 año	X	
	13	0.29	30	Menos de 1 año	X	
	14	0.50	22	Menos de 1 año		X
	15	0.30	60	20 años		X
	16	0.80	26	2 años	X	
	17	0.40	43	20 años	X	
	18	0.70	27	2 años	X	
	19	0.79	29	Menos de 1 año	X	
	20	0.72	38	Menos de 1 año	X	
La Libertad	1	0.70	37	12 años		X
	2	0.41	36	2 años	X	
	3	0.48	23	3 años	X	
	4	0.66	36	3 años	X	
	5	1.06	29	Menos de 1 año	X	
	6	0.50	23	10 años	X	

	7	0.17	35	2 años	X	
	8	0.49	18	Menos de 1 año	X	
	9	0.20	19	Menos de 1 año	X	
	10	0.34	24	Menos de 1 año	X	
	11	2.12	25	2 años	X	
	12	0.23	20	Menos de 1 año	X	
	13	0.60	35	7 años	X	
	14	0.14	43	12 años	X	
	15	0.58	40	8 años	X	
	16	0.22	36	16 años		X
	17	0.89	37	8 años	X	
	18	0.82	23	Menos de 1 año	X	
	19	1.22	36	8 años		X
	20	0.34	30	3 años	X	
	21	0.58	20	Menos de 1 año	X	
Santa Ana	1	0.41	32	7 años		X
	2	0.36	23	Menos de 1 año		X
	3	0.76	40	2 años		X
	4	0.37	41	21 años		X
	5	0.30	19	3 años	X	
	6	1.06	33	Menos de 1 año	X	
	7	0.85	19	5 años	X	
	8	0.56	28	Menos de 1 año		X
	9	0.48	32	2 años	X	
	10	2.88	35	Menos de 1 año	X	
	11	0.54	43	9 años	X	
	12	1.18	36	12 años		X
	13	0.69	51	8 años	X	
	14	0.92	28	Menos de 1 año		X
	15	0.72	35	3 años	X	
	16	0.43	45	4 años	X	



	17	0.65	21	2 años	X	
	18	0.43	22	3 años	X	
	19	0.71	42	9 años	X	
	20	0.75	34	9 años		X
	21	0.51	47	10 años		X
	22	0.43	22	Menos de 1 año	X	
Sonsonate	1	1.07	32	9 años		X
	2	1.03	50	14 años	X	
	3	0.22	33	9 años	X	
	4	0.95	52	10 años	X	
	5	0.57	24	Menos de un año		X
	6	0.56	31	2 años	X	
	7	0.91	20	1 año	X	
	8	0.82	36	4 años	X	
	9	2.76	45	13 años	X	
	10	0.74	19	2 años	X	
	11	0.90	25	2 años	X	
	12	0.66	29	2 años	X	
	13	0.51	33	4 años	X	
	14	0.56	42	13 años	X	
	15	0.17	22	1 años	X	
	16	0.16	24	6 años	X	
	17	0.62	27	2 años		X
	18	0.45	18	2 años	X	
	19	1.20	36	2 años	X	
	20	0.36	42	1 año	X	
	21	2.05	33	6 años	X	
	22	0.48	55	27 años		X
	23	0.95	48	6 años	X	
	24	0.18	18	Menos de un año	X	
	25	0.18	20	7 años	X	

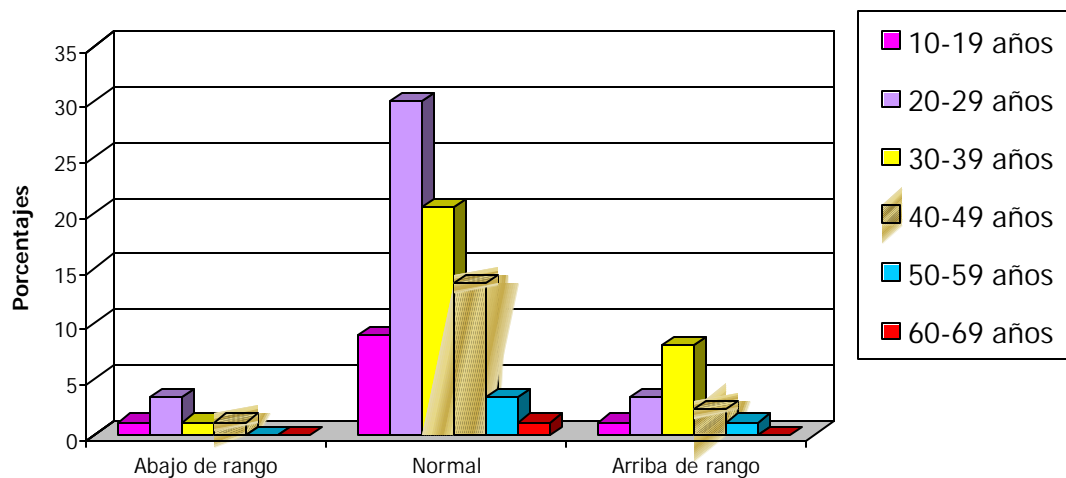
En el Cuadro No.5 se representa el resultado de análisis de bilirrubina total, edad, y tiempo trabajo de cada agroservidor. En el análisis de bilirrubina total los valores oscilan entre 0.14 mg/dl a 2.88 mg/dl para hombres y de 0.22 mg/dl a 1.22 mg/dl para mujeres.

De las 88 muestras analizadas 6 se encuentran abajo del valor normal, 14 mayor del valor normal y el resto dentro del valor normal. La edad de los trabajadores oscila entre 15 y 60 años, la mayoría de los agroservidores son adultos jóvenes y en ellos se encuentran la mayor parte de resultados de bilirrubina total arriba de lo normal.

El tiempo de trabajo oscila desde menos de un año hasta 27 años, se puede notar que el tiempo de trabajo no es un factor que influya en el valor del análisis de bilirrubina total. Se observa que algunos trabajadores tienen poco tiempo de laborar y el resultado de su análisis es alto; en otros casos mayor tiempo de trabajo y el valor del análisis es bajo.

## 2.1 EDAD DE LA POBLACIÓN ENTREVISTADA DE LOS DEPARTAMENTOS DE AHUACHAPÁN, LA LIBERTAD, SANTA ANA Y SONSONATE.

Edad (años)	Abajo rango	Normal	Arriba rango
10 – 19	1.1%	9.0%	1.1%
20 – 29	3.4%	30.0%	3.4%
30 – 39	1.1%	20.5%	8.0%
40 – 49	1.1%	13.6%	2.3%
50 – 59	0.0%	3.4%	1.1%
60 – 69	0.0%	1.1%	0.0%



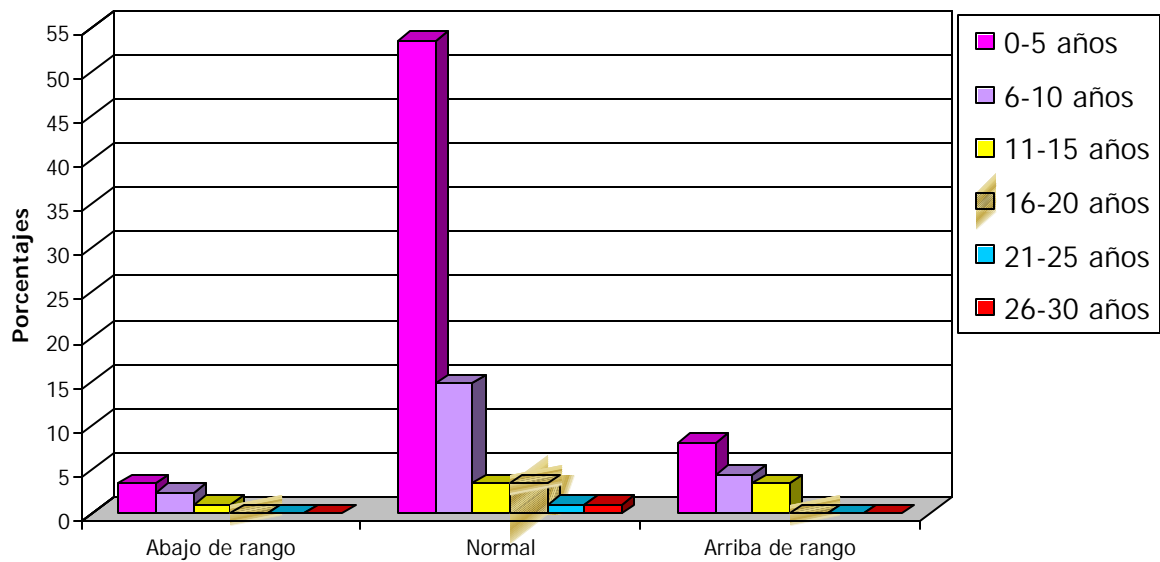
Según datos obtenidos en los que se encuentran arriba del valor normal tenemos un 8.0% dentro de las edades comprendidas en el rango de (30–39) años. En los datos que se encuentran en el valor normal del límite de bilirrubina tenemos un mayor porcentaje que es

de 30.0% en las edades comprendidas de (20–29) años, en estas edades también se encuentra un 3.4% menor del valor normal.

El objetivo es representar las edades de los trabajadores donde el valor de bilirrubina total es mayor de lo normal, y se refleja en el rango de edad comprendido de 30 a 39 años con un 8.0% de la población entrevistada.

## 2.2 TIEMPO DE TRABAJO DE LA POBLACIÓN ENTREVISTADA DE LOS DEPARTAMENTOS DE AHUACHAPÁN, LA LIBERTAD, SANTA ANA Y SONSONATE.

Tiempo de trabajo años	Abajo rango	Normal	Arriba rango
0 – 5	3.4%	53.4%	8.0%
6 –10	2.3%	14.7%	4.6%
11 – 15	1.1%	3.4%	3.4%
16 – 20	0.0%	3.4%	0.0%
21 – 25	0.0%	1.1%	0.0%
26 – 30	0.0%	1.1%	0.0%

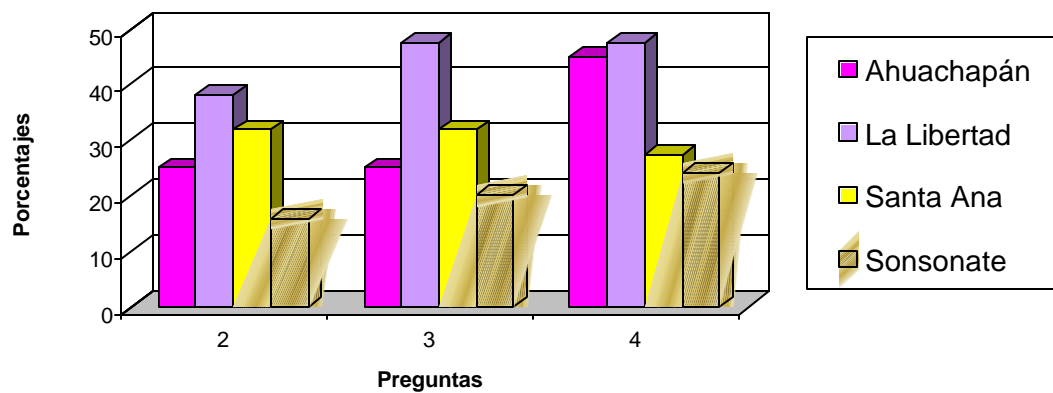


En el gráfico se observan mayores porcentajes en el rango de tiempo de trabajo de 0–5 años, 3.4% abajo del rango, 53.4% normal y un 8.0% arriba del rango.

Verificar como la exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos influye durante el tiempo de trabajo en el aumento del valor normal de bilirrubina total. Esto no se logro debido a que la mayoría de la población entrevistada tiene menos de 5 años de laborar en los agroservicios.

### 2.3 RELACIÓN DE LA ENTREVISTA REFERENTE AL USO DEL EQUIPO DE PROTECCIÓN Y SEGURIDAD

Departamento	Ahuachapán	La Libertad	Santa Ana	Sonsonate
Pregunta				
2	25.0%	38.1%	31.8%	16.0%
3	25.0%	47.6%	31.8%	20.0%
4	45.0%	47.6%	27.3%	24.0%



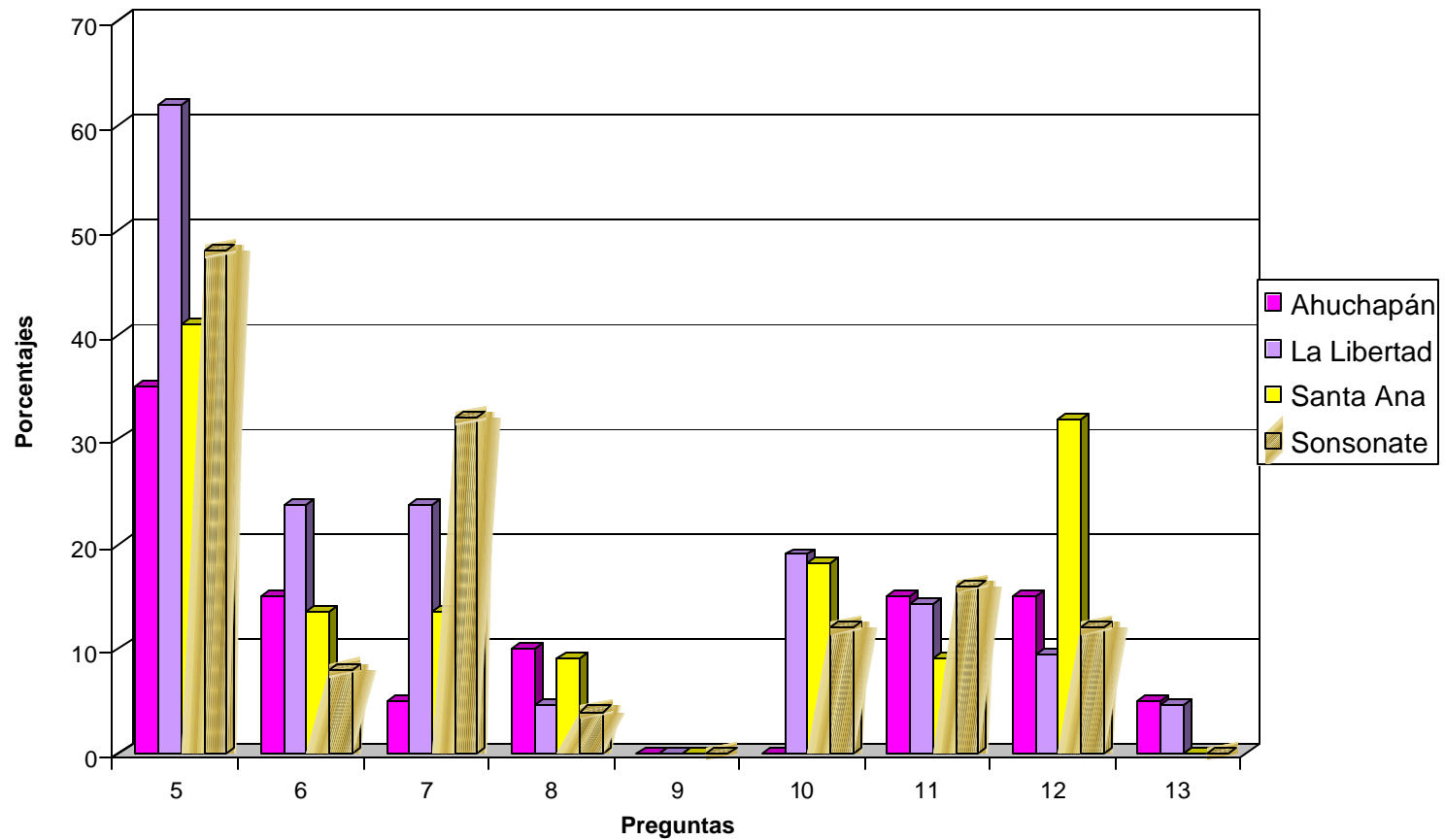
Los agroservidores de los departamentos en estudio presentan menos del 50% que utilizan el equipo de protección y seguridad. El departamento de Sonsonate es el que presenta menor porcentaje en la utilización del equipo protector, y es el que obtiene valores mayores de 1.0 mg/dl.

## 2.4 SINTOMATOLOGÍA

<b>Departamento</b>	<b>Ahuachapán</b>	<b>La Libertad</b>	<b>Santa Ana</b>	<b>Sonsonate</b>
<b>Pregunta</b>				
5	38.0%	61.9%	40.9%	48.0%
6	15.0%	23.8%	13.6%	8.0%
7	5.0%	23.8%	13.6%	32.0%
8	10.0%	4.7%	9.1%	4.0%
9	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
10	0.0%	19.0%	18.2%	12.0%
11	15.0%	14.3%	9.1%	16.0%
12	15.0%	9.5%	31.8%	12.0%
13	5.0%	4.7%	0.0%	0.0%



## SINTOMATOLOGÍA



Los síntomas que más predominaron son de las preguntas No. 5, 6, 7, 10, 11 y 12; como se puede notar los agroservidores de los departamentos de La Libertad y Sonsonate presentan un mayor porcentaje de síntomas.

En términos generales de las 88 muestras analizadas para determinar la concentración de bilirrubina total un 6.81% se encuentran bajo del rango inferior (límite 0.2 mg/dl – 1.0 mg/dl). Pueden existir causas patológicas o de laboratorio que pueden interferir en las concentraciones encontradas. En el caso de valores inferiores según la literatura consultada (Ruiz Arguelles. Fundamento de Hematología, C. H. Bochringer Sohn. Ingelheim. Alemania. Diagnóstico del laboratorio en las enfermedades del Hígado).

Esto puede ser debido a que presentan anemia ferropénica o aplásica, también se ve disminuida por el ácido ascórbico, este perturba el análisis de bilirrubina, por formar un pigmento diazoico, también se ve disminuido por la luz, que degrada la bilirrubina. (17)

El 77.31% se encuentra dentro del rango esto indica que la mayoría de los trabajadores tienen una función hepática normal.

El 15.88% presenta valores elevados (límite 0.2 mg/dl – 1.0 mg/dl), que puede ser debido a las siguientes variables: enfermedades, drogas, pre-analíticas que pueden interferir en las concentraciones encontradas, como el caso de los valores superiores según literatura consultada (Leavell Byrd S. Hematología Clínica; W.W.W. Googly. Com).

Puede ser que el hígado no pueda llevar a cabo la conjugación de bilirrubina con el ácido glucurónico para que se forme un compuesto soluble eliminado por la bilis de no ser así

la concentración de bilirrubina es elevada en sangre. En caso de enfermedad: malaria, leishmaniasis, neoplasma maligno de hígado, páncreas; drogas: por administración de aminoácidos; pre-analíticas: muestras visiblemente hemolisadas. (17)

Cuando la cifra de bilirrubina en la sangre excede de 1.0 mg/dl, existe hiperbilirrubinemia. La hiperbilirrubinemia puede deberse a la producción de mas bilirrubina de la que el hígado normal puede excretar o puede resultar de la insuficiencia de un hígado dañado para excretar la bilirrubina producida en cantidades normales. La bilirrubina se acumula en la sangre y se difunde dentro de los tejidos, los cuales adquieren color amarillo. Este trastorno se denomina Ictericia. (13)

## **CAPÍTULO IV**

### **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

- A través de las inspecciones en los departamentos de Ahuachapán, La Libertad, Santa Ana y Sonsonate se puede concluir que la mayoría no utiliza equipo protector presentándose a una alta exposición y por ende aun mayor riesgo de intoxicaciones por organofosforados y carbamatos.
- El análisis de bilirrubina total es una prueba funcional siendo sus límites de 0.2 a 1.0 mg/dl comparando con los resultados de los análisis realizados a los agroservidores se obtuvo 15.9 % mayor de 1.0 mg/dl por lo que se concluye que se hace necesario la determinación de otras pruebas biológicas entre ellas transaminasa, fosfatasa alcalina, gammaglutamiltranspeptidasa para poder determinar un posible daño hepático.
- Los trabajadores de los agroservicios laboran un promedio de 8 horas diarias y algunos de ellos con muchos años de laborar. Comparando el tiempo de trabajo con el resultado de los análisis se concluye que no es un parámetro específico.
- Según los resultados obtenidos se detecta la presencia de manifestaciones clínicas aunque en porcentajes pequeños esto debe tomarse en cuenta para prevenir

posibles daños hepáticos en el futuro, estas manifestaciones se obtuvieron más en el departamento de La Libertad seguido por el departamento de Sonsonate.

- Los resultados de bilirrubina total de los diferentes agroservicios se entregaron a la división de Registro y Fiscalización del Ministerio de Agricultura y Ganadería, distribuyéndolos a cada agroservicio involucrado.

**CAPÍTULO V**  
**RECOMENDACIONES**

## RECOMENDACIONES

- En próximos trabajos de investigación se recomienda que se realicen análisis de bilirrubina directa e indirecta para comparar y obtener parámetros más completos y que sean de gran valor.
- Los establecimientos que almacenan plaguicida deben tener autorización escrita de la Dirección General de Sanidad Vegetal y Animal (D.G.S.V.A.)
- Sólo podrán ser almacenados y transportados aquellos plaguicidas que se encuentren en envases originales y con sus etiquetas adheridas en buen estado; debiendo estar registrados o incorporados.
- Disponer de las medidas de seguridad e higiene para el personal y el establecimiento (equipo y material). No almacenar plaguicidas junto medicinas, alimentos de consumo humano y animal, fertilizantes, utensilios de uso doméstico, ropa o artículos para uso personal, semillas, y otros.
- Según literatura es conveniente el análisis de bilirrubina total en base a la destrucción eritrocitaria y al daño hepático por intoxicación de organofosforados y carbamatos.



- Las bodegas deben contar con: Paredes y piso impermeable, buen declive de piso, buena ventilación e iluminación natural y artificial, disponer de extractores de aire, duchas de emergencia, tener lista de productos almacenados a la vista.
- El local debe contar con: Vestidores, duchas, sanitarios, lavamanos y botiquín.
- Distribuir productos por clase y colocados en estantes o tarimas.
- Realizar evaluaciones toxicológicas y comparar la presencia de enfermedades en el análisis de residuos de plaguicidas para identificación del agente causal.
- Mayor vigilancia epidemiológica sobre las intoxicaciones relacionando área de cultivo con incidencia de enfermedades.
- Se recomienda que aquellas personas que presentan valores mayores, de los límites establecidos se haga un estudio completo, en relación al funcionamiento hepático.

# **CAPÍTULO VI**

## **RESUMEN**

## **RESUMEN**

Para la elaboración de este proyecto se realizó un muestreo en los agroservicios de los departamentos de Ahuachapán, La Libertad, Santa Ana y Sonsonate. Tomando como guía el diseño del muestreo planteado en la tesis nominada "Determinación de la Concentración de Colinesterasa en Sangre de Trabajadores Involucrados en la Manipulación de Plaguicidas en Agroservicios", donde aparecen 34 agroservicios que prestaron su colaboración.

Por razones fuera de nuestro alcance no se logró trabajar con la misma cantidad de establecimientos de los cuales podemos mencionar: nos comunicamos con el departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud y así por medio de ellos lograr la colaboración de las departamentales de Ahuachapán, La Libertad, Santa Ana y Sonsonate lo cual fue imposible; algunos de los agroservicios muestreados anteriormente ya no existen, por otra parte los encargados de algunos agroservicios manifestaron su insatisfacción por no haber recibido resultados del muestreo anterior por esta razón no permitieron se les muestreara nuevamente.

Debido a esto se solicitó la colaboración de la División de Registro y Fiscalización del Ministerio de Agricultura y Ganadería donde nos proporcionaron información sobre agroservicios dispuestos a brindar la colaboración, además nos favorecieron con el transporte que es utilizado por el técnico.

Este muestreo fue realizado durante el mes de junio, por todo lo antes mencionado se requirió de un nuevo diseño de muestreo en el cual se contemplan los 20 agroservicios muestreados, obteniéndose finalmente un total de 88 muestras de sangre de forma voluntaria y a cada uno se le realizó una entrevista. Luego de la toma de muestra nos dirigimos a la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, para realizar las determinaciones respectivas.

El método utilizado fue el de Jendrassik. L. y cols. El valor normal de bilirrubina total es 0.2 mg/dl a 1.0 mg/dl. Después de realizado el análisis se entregó al Ministerio de Agricultura y Ganadería una hoja de reporte de examen de cada una de las personas que colaboraron.

Los datos obtenidos fueron ordenados en forma general consistiendo: edad, sexo, tiempo de trabajo, sintomatología y/o enfermedad reportada según encuesta.

## **CAPÍTULO VII**

### **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arthur C. Guyton. Tratado de Fisiología médica 8ª Edición. México D.F. Editorial Interamericana.
2. Argueta Castro M. A., Olmedo Figueroa G.E., Osorio Valle A. del M. Estudio preventivo para determinar posibles síntomas y signos neurotóxicos producidos por los plaguicidas en trabajadores de salud que laboran en el control de vectores en la zona occidental del país. El Salvador. Facultad de Química y Farmacia, U.E.S. 1999
3. Arteaga Martínez, B.F. Análisis de las etapas del ciclo de vida de tres plaguicidas: etamidofos, Oxicloruro de Cobre y 2, 4 Damina. El Salvador, Facultad de Química y Farmacia, U.E.S. 1997
4. Barrera R.H.G. Ponce Vega S.G. Efecto comparativo entre volumen de plaguicida e incidencia en el daño a la salud. El Salvador. Facultad de Química y Farmacia. Biología, Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer. 1988
5. Calderón G.R. Diagnóstico sobre el manejo de plaguicidas en El Salvador, 1ª Edición El Salvador. 1998
6. Farreras Valenti, P. Rozman C. Medicina Interna Vol. I y II Décima Tercera Edición Madrid España. Editorial Mosby/Doyma, 1995
7. Ganong Willian F. Fisiología Médica, Décima Quinta Edición México D.F. Editorial El Manual Moderno. 1996

8. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 8ª Edición. México D.F. Editorial Médica Panamericana 1991
9. Guía para el manejo adecuada de plaguicidas y primeros auxilios en casos de intoxicación, 1ª Edición El Salvador, proyecto salvadoreño alemán de protección vegetal integrada MAG/GTZ. 1997
10. Hidalgo y Mondragón María del Consuelo. Farmacia Química 1ª Edición España Editorial Alambra. 1969
11. Jorge Emilio Restrepo G.; Rafael Claudino Betero A.; Felipe Franco B.; Fernando Sierra. Fundamentos de Medicina Gastroenterología – Hepología – Nutrición 4ª Edición, Editorial Corporación para Investigaciones Biológicas Medellín Colombia 1997
12. Morgan Donald P., M. D., pH. P. Diagnóstico y Tratamiento de los envenenamientos con plaguicidas 3ª Edición EE.UU. 1982
13. Murria R.K.; Mayes P. A. y Colaboradores Bioquímica de Harper. Décima Tercera Edición México D.F. Editorial Interamericana 1993
14. Normas y Procedimientos para la Vigilancia Epidemiológica de las intoxicaciones agudas y crónicas por plaguicidas. Unidad de Epidemiología. M.S.P.A. El Salvador 1998
15. Pesce A. J. Kaplan L. A. Química Clínica Métodos. Editorial Médica Panamericana. 1990

16. Root Reigarte M. D., Jams M. D. Reconocimiento y Manejo de los Envenenamientos por Pesticidas. 5a Edición El salvador. 1996
17. Ruiz Argüelles, Fundametos de Hematología, 1ª Edición México D.F. Editorial Panamericana. 1994
18. Tejada – Lagine Angel, Villanueva Jiménez J.A. Toxicología y Manejo de Insecticidas México, Colegio de Post Graduados Montecillo. 1994
19. Wyngaarden J. B., M. D. Lloyd H. Smith, Jr. M.D. Cecil. Tratado de Medicina Interna, Vol. I 18ª Edición, México. Editorial Interamericana.1991
20. Yúfera E. Primo. Química Agrícola II Plaguicidas y Fitorreguladores. España. Editorial Alhambra. 1997
20. [www.googly.víatusalud.com](http://www.googly.víatusalud.com)



## **GLOSARIO**

### **Anemia Aplásica**

Deficiencia de todos los elementos formes de la sangre debido a un fracaso de la capacidad regeneradora de la médula ósea.

### **Anemia Ferropénica**

Anemia microcítica e hipocrónica originada por aporte inadecuado del hierro necesario para la síntesis de hemoglobina.

### **Ataxia**

Trastorno caracterizado por la disminución de la capacidad de coordinar movimientos.

### **Bradicardia**

Trastorno circulatorio que consiste en la contracción regular del miocardio con una frecuencia inferior a 60 latidos por minuto.

### **Ciguatoxina (Ciguatoxi)**

$C_{28}H_{52}NO_5Cl$  Principio tóxico complejo de los peces teleosteos; tiene fracciones lipo e hidrosoluble, tiene prueba positiva de ninhidrina. Es un tipo de compuesto de amonio cuaternario y se sabe que una fracción es una anticolinesterasa irreversible la farmacología es desconocida.

### **Dermatomiosistis**

Enfermedad de los tejidos conjuntivos, caracterizado por una inflamación pruriginosa o excematosa de la piel con hipersensibilidad y debilidad muscular (el tejido muscular se destruye y su atrofia suele ser intensa que el paciente no puede caminar y ni realizar tarea

sencilla. Otras manifestaciones frecuentes en esta enfermedad son la hinchazón de párpados, cara y la pérdida de peso)

### **Epífora (epiphora)**

Lagrimo

### **Filogenético**

Perteneciente o relativo a la filogenia o adquirido durante la misma.

### **Filogénico**

Que se basa en una relación natural de evolución tal como un sistema de clasificación.

### **Neuropatía**

Inflamación y degeneración de los nervios periféricos, como la que tiene lugar en la intoxicación por plomo.

### **Paresia**

Parálisis ligera o parcial relacionada en algunos casos con neuritis local.

### **Quernícteros (Kernicterus)**

Acumulación tóxica anormal de bilirrubina en los tejidos cerebrales debida a hiperbilirrubinemia.

### **Respiración Sibilante**

Tipo de roncus caracterizado por un tono dotado de cierta cualidad musical. Está producido por el paso del aire a gran velocidad a través de una vía respiratoria cuyo calibre se ha reducido, y puede percibirse tanto en la inspiración como en la respiración.

### **Rinorea**

Secreción de una fina mucosidad nasal.

### **Solanina**

Alcaloide altamente tóxico en papas y batatas verdes. Contienen un sabor amargo.

**ANEXOS**

**GUÍA PARA LA SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN DE ESTABLECIMIENTOS AGROPECUARIOS.**

Señor:  
Jefe División de Registro y Fiscalización  
Dirección General de Sanidad Vegetal y Animal  
Ministerio de Agricultura y Ganadería  
P r e s e n t e

Nosotros, \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_  
Actuando en calidad de propietario y regente respectivamente del establecimiento \_\_\_\_\_

De conformidad a lo prescrito por el artículo 26 de la Ley sobre control de pesticidas, fertilizantes y productos para uso agropecuario; atentamente solicitamos a usted la inscripción del establecimiento para lo cual proporcionamos la siguiente información:

- A) Nombre del establecimiento: \_\_\_\_\_
- B) Dirección comercial donde funcionará el establecimiento: \_\_\_\_\_  
Tel: \_\_\_\_\_
- C) Departamento: \_\_\_\_\_ D) Municipio: \_\_\_\_\_
- E) Naturaleza de la actividad: \_\_\_\_\_
- F) Tipo de Construcción: \_\_\_\_\_
- G) Área para sala de venta, oficina, bodega: \_\_\_\_\_
- H) Equipo disponible: \_\_\_\_\_
- I) Nombre del propietario: \_\_\_\_\_
- J) Dirección del propietario: \_\_\_\_\_
- K) Nombre del regente: \_\_\_\_\_
- L) Dirección del regente: \_\_\_\_\_

Documentos que acompañan a la presente: Fotocopia del título, certificado por notario que acredita la calidad profesional del regente, contratado de servicios profesionales autenticado por notario.

Lugar y Fecha: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL PROPIETARIO

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL REGENTE

Nota: favor transcribir a máquina

**MINISTERIO DE AGRICULTURA Y GANADERÍA**  
**DIRECCIÓN GENERAL DE SANIDAD VEGETAL Y ANIMAL**  
**DIVISIÓN DE REGISTRO Y FISCALIZACIÓN**

Final 1a Av. Norte y 13 Calle Oriente , Nueva San Salv. TEL: 228-4443 EXT: 3152 FAX 228-2862

Establecimiento: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_  
 Dirección: \_\_\_\_\_ Departamento: \_\_\_\_\_  
 Municipio: \_\_\_\_\_  
 Propietario: \_\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_  
 Regente: \_\_\_\_\_  
 Naturaleza de la actividad: \_\_\_\_\_

DETALLE	ASPECTOS A EVALUAR			OBSERVACIONES	
	ESTADO				
	B	R	M		
Piso de _____	_____	_____	_____	_____	
Techo de _____	_____	_____	_____	_____	
Paredes de _____	_____	_____	_____	_____	
Ventilación Nat. y Artif.	_____	_____	_____	_____	
Iluminación Nat. y Artif.	_____	_____	_____	_____	
	SI	NO		SI	NO
Agua Potable de pozo	_____	_____	Sala de venta	_____	_____
Agua en barril	_____	_____	Sala de proceso	_____	_____
Serv. Sanitarios	_____	_____	Sala mat. Prima	_____	_____
Tarimas	_____	_____	Sala prod. Termnado	_____	_____
Estantes	_____	_____	Molino	_____	_____
Vitrinas	_____	_____	Mezcladora	_____	_____
Mostrador	_____	_____	Tolvas o silos	_____	_____
Báscula	_____	_____	Tanque melaza	_____	_____
Refrigeradora	_____	_____	Tratam. Desechos	_____	_____
Equipo de oficina	_____	_____	Laboratorio	_____	_____
Eq. de prot. Personal	_____	_____	Botiquín	_____	_____
Eq. de contra accidente	_____	_____	Bodega	_____	_____
Área de bodega _____ Mts 2	_____	_____	Electricidad	_____	_____
			Área de sala de venta	_____	Mts2

Observaciones:  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Opinión Técnica:  
 El local reúne condiciones para el fin solicitado \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_  
 Nombre: \_\_\_\_\_  
 Propietario o Encargado

Firma: \_\_\_\_\_  
 Nombre: \_\_\_\_\_  
 Técnico DGSVA



## ESTABLECIMIENTOS DEL DEPARTAMENTO DE AHUACHAPÁN

ESTABLECIMIENTO	DIRECCIÓN	TELÉFONO
1. AGROSERVICIO CASTILLO	6ª Calle Poniente N° 1- 1	443-1169
2. AGROSERVICIO GONZÁLEZ	2ª Av. Norte N° 5- 6	443-1274
3. AGROSERVICIO CHIGUILA	10ª Calle Poniente Frente a Col. Monte Carmelo	443-0356
4. AGROSERVICIO EL CAMPESINO	4ª Av. Norte N° 4- 1	443-1854
5. AGROSERVICIO EL SEMBRADOR	1ª Av. Norte N° 3- 12	443-0310
6. AGROSERVICIO AGRÍCOLA LA MAZORCA	1ª Calle Oriente y 1ª Av. Norte	443-1413

## ESTABLECIMIENTOS DEL DEPARTAMENTO DE LA LIBERTAD

ESTABLECIMIENTO	DIRECCIÓN	TELÉFONO
1. AGROSERVICIO Y FERRETERÍA ZARAGOZA	Calle Principal N° 18	
BODEGA TECUNSAL S.A. de C.V.	kilómetro 23 Carretera La Libertad	
2. AGROFERRETERÍA SAN RAFAEL	1ª Av. Sur N° 2216	
3. CASA AGRÍCOLA LA LIBERTAD	1ª Av. Sur Calle El Calvario N° 1	

## ESTABLECIMIENTOS DEL DEPARTAMENTO DE SONSONATE

ESTABLECIMIENTO	DIRECCIÓN	TELÉFONO
1. AGROSERVICIO EL AGRICULTOR	4ª Calle Poniente N° 3- 14 Barrio Vera Cruz	451-5922
2. AGROSERVICIO EL SEMBRADOR	4ª Calle Poniente y 1ª Av. Norte Barrio Vera Cruz	451-0793
3. AGROSERVICIO AGRO-VET	4ª Calle Oriente N° 1- 1 Barrio Vera Cruz	451-0047
4. AGROSERVICIO Dr. AYALA	Av. Flavian Mucci N° 2- 2 Barrio Vera Cruz	451-0145
5. AGROSERVICIO LA HACIENDA	1ª Calle Oriente N° 6- 5 Barrio El Angel	451-3193

## ESTABLECIMIENTOS DEL DEPARTAMENTO DE SANTA ANA

ESTABLECIMIENTO	DIRECCIÓN	TELÉFONO
1. AGROSERVICIO LA BODEGA I	25ª Calle Poniente entre 18 y 20 Av. Sur	440-0907
2. AGROPECUARIA EL RODEO	15ª Calle Poniente y 6ª Av. Sur N° 1	440-4618
3. AGROSERVICIO LA BODEGA II	21ª Calle Poniente y 14 Av. Sur	440-2936
4. AGROSERVICIO EL AMIGO DEL AGRICULTOR	11ª Av. Norte y 12ª Calle Oriente	
5. AGROFERRETERÍA LA PROVINCIA	19ª Calle Poniente y 14ª Av. Sur	440-1953

## Tratamiento

**Advertencia:** Las personas que atienden a la víctima deben evitar el contacto directo con ropas altamente contaminadas y vómito. Usar guantes de goma en el lavado del plaguicida de la piel y el cabello.

1. Mantener despejadas las vías aéreas mediante aspiración de las secreciones. Administrar Oxígeno mediante ventilación pulmonar ayudada mecánicamente. Mejorar la oxigenación de los tejidos todo lo que se pueda antes de administrar atropina para reducir el riesgo de fibrilación ventricular.
2. Administrar Sulfato de Atropina por vía intravenosa o intramuscular, si no es posible por vía intravenosa. La atropina protege contra los efectos muscarínicos debidos a excesivas concentraciones de acetilcolina. La atropina no reactiva la enzima colinesterasa. Cuando el efecto de la atropina desaparece puede presentarse un recrudecimiento del envenenamiento si la concentración de los organofosforados en el tejido permanece alta. La atropina es el antídoto ideal para manifestaciones muscarínicas pero no tiene efecto contra las acciones nicotínicas, debilidad y espasmos musculares y depresión respiratoria.



En casos de envenenamiento moderadamente severos:

Dosis para adultos, incluyendo niños mayores de 12 años, 0.4 – 2.0 mg repetidos cada 15 minutos hasta que se logre la atropinización: taquicardia (pulso de 140 por minuto), piel hiperémica, boca seca, midriasis. Mantener la atropinización mediante dosis repetidas durante 2 – 12 horas o mas según la veracidad del envenenamiento. Estertores en la base de los pulmones indica una atropinización inadecuada. También son indicativas la miosis, bradicardia y náuseas y otras manifestaciones colinérgicas.

Dosis para menores de 12 años: 0.05 mg / kg de peso corporal, repetidas cada 15 minutos hasta que se logre la atropinización, la cual debe mantenerse mediante dosis sucesivas de 0.02 – 0.05 mg / kg.

Las personas victimas de envenenamiento severo, pueden desarrollar marcada tolerancia a la atropina, por lo que pueden necesitarse dosis, 2 o mas veces mayores que las arriba indicadas. Sin embargo, las personas que no sufren envenenamiento o solo lo experimentan levemente, pueden mostrar síntomas de intoxicación por atropina con esta dosis tan alta, fiebre, fibrilaciones musculares y delirio son las manifestaciones principales de la intoxicación atropinica. Si estos signos aparecen cuando el paciente está totalmente atropinizado, debe discontinuarse, por lo menos temporalmente la administración de atropina.

3. Tomar una muestra de sangre para los análisis de colinesterasa en plasma y en eritrocitos.
  
4. Administrar Pralidoxima (protopam – Ayerst, 2 – PAM) en casos de envenenamiento severo con plaguicidas organofosforados cuando muestren marcada depresión respiratoria, debilidad muscular y espasmo. Cuando se administra pronto (en general menos de 36 horas después del envenenamiento, la pralidoxima alivia los efectos nicotínicos del envenenamiento).

Dosis para adultos (incluyendo niños mayores de 12 años): 1.0 gramos por vía intravenosa en dosis no mayores de 0.5 g por minutos.

Dosis para niños (menores de 12 años): 20 – 50 mg / kg por vía intravenosa (dependiendo de la seguridad del envenenamiento) inyectando no más de la mitad de la dosis total por minuto.

La administración de la pralidoxima puede repetirse cada 1 – 2 horas y luego a intervalos de 10 - 12 horas, si es necesario. Estas dosis pueden duplicarse en casos de envenenamientos muy severos.

**Nota:** Se recomienda que la pralidoxima se administre lentamente, lo cual puede conseguirse diluyendo la dosis total en 250 ml de glucosa al 5%, durante 30 – 60 minutos. Si no es posible administrar pralidoxima por vía intravenosa, puede inyectarse por vía intramuscular profunda.

**Advertencia:** Esté preparado para ayudar mecánicamente a la ventilación pulmonar si se deprime la respiración durante o después de la administración de la pralidoxima. La obidoxima (Toxogonin, Merck) es la más empleada fuera de los Estados Unidos.

5. Observar de cerca al paciente por lo menos durante 24 horas para asegurar que los síntomas (sudoración, disturbios visuales, vómitos, diarrea, dolor en el pecho y en el abdomen y algunas veces Edema pulmonar) no vuelven a aparecer cuando pase el efecto de la atropinización. En casos de envenenamiento muy severo por ingestión de organofosforados, particularmente con los compuestos más lipofílicos y lentamente hidrolizados, la eliminación metabólica de los tóxicos puede tomar de 5 – 10 días, período durante el cual se debe mantener la atropinización.

El aumento de los niveles de la actividad de la colinesterasa en la sangre es señal útil de que la dosis de atropina puede disminuirse alargando los intervalos entre las dosis. Conforme la dosis se reduce deben examinarse frecuentemente las bases de los pulmones para determinar la presencia de estertores. Si se oyen estertores, o si se

presentan nuevamente signos de miosis, bradicardia y otros de tipo colinérgico, la atropinización debe restablecerse sin pérdida de tiempo.

6. Lavar la piel y el cabello de la víctima con agua y jabón si existe riesgo de que estos estén contaminados.
7. Vaciar el estómago y los intestinos si el plaguicida se ha ingerido en una cantidad suficiente para causar envenenamiento:
  - a. Si la víctima está consciente y su respiración no está deprimida, dar jarabe de Ipecacuana, seguido de 1 – 2 vasos de agua para inducir el vómito. Adultos (de 12 años o más): 30 ml; niños menores de 12 Años: 15 ml.

**Advertencia:** Observar de cerca al paciente después de administrar la ipecacuana.

Si el nivel de conciencia declina o si el vómito no se produce en 15 minutos entube el estómago inmediatamente.

Después de la emesis (o de producido el vómito), administrar a la víctima por vía oral una suspensión de 30 – 50 gramos de carbón activado en 100 a 130 ml de agua para absorber los tóxicos que pueden quedar en el intestino y así disminuir su adsorción.

- b. Si el paciente está obnubilada o si la respiración está deprimida, vacíe el estómago por intubación, aspiración y lavado usando solución salina isotónica o bicarbonato de sodio al 5%. Debido a que muchos plaguicidas se disuelven

en destilados de petróleo, la emesis y la intubación del estómago implica un riesgo serio de que el solvente se aspire, produciendo neumonitis química.

Por esta razón:

- i. Si la víctima está inconsciente u obnubilada y si se cuenta con el equipo apropiado, insertar un tubo endotraqueal, antes de la intubación gástrica.
  - ii. Mantener la cabeza de la víctima a un nivel inferior al del estómago durante la intubación y el lavado. Mantener la cabeza de la víctima vuelta hacia la izquierda.
  - iii. Aspirar la faringe frecuentemente para retirar el vómito o el contenido estomacal regurgitado.
- c. Guardar una muestra del vómito, o del lavado gástrico inicial, para análisis químico.
- d. Si el paciente no defeca en 4 horas y si está plenamente consciente, dar 0.25 g / kg de Sulfato de Sodio (sal de Glauder) en 50 – 200 ml de agua, como catártico. El Sulfato y el citrato de magnesio son igualmente convenientes en dosis similares, si la función renal es normal. El magnesio retenido puede deprimir la función del sistema nervioso central (S.N.C.).

1. No administrar morfina, aminofilina, fenotiazinas, reserpina, furosemida o ácido etacrímico en casos de envenenamiento por organofosforados.
2. Administrar aminas adrenérgicas solamente si hay indicación específica como en el caso de una marcada hipotensión.
3. En los envenenamientos severos por organofosforados raramente se presentan convulsiones que no responden a la atropina y a la pralidoxima. Se debe investigar que no haya causas no relacionadas con la toxicidad del plaguicida como responsable de este hecho: Trauma Craneano, anoxia cerebral o envenenamiento mixto. El diazepam en dosis de 5 – 10 mg para adultos y de 0.1 mg / kg para niños menores de 6 años o de 23 kg de peso es probablemente el anticonvulsivo más seguro y conveniente bajo estas circunstancias. Administrar lentamente (no más de la dosis total por minuto) por vía intravenosa. Las convulsiones prolongadas severas pueden necesitar una medicación adicional.

**Advertencia:** Esté preparado para ayudar mecánicamente a la ventilación pulmonar si se deprime la respiración; para entubar la tráquea si se presenta laringoespasma y para contrarrestar la hipotensión.

4. Las personas que han tenido manifestaciones clínicas de envenenamiento por plaguicidas organofosforados no deben ser expuestos nuevamente a sustancias químicas inhibidoras de la colinesterasa hasta que los síntomas y signos clínicos hayan desaparecidos completamente y que la actividad de la colinesterasa en la sangre sea por lo menos del 80% del nivel previo al envenenamiento. Sino se ha medido el nivel de la colinesterasa antes del envenenamiento, la actividad enzimática en la sangre debe alcanzar por lo menos los niveles mínimos normales antes de que el paciente regrese al medio contaminado con plaguicidas.
  
5. No se debe administrar atropina o pralidoxima profilácticamente a los trabajadores expuestos a plaguicidas organofosforados, ya que esto no es ni práctico ni recomendable desde el punto de vista médico. (11)

## **FARMACOCINÉTICA DE PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS.**

### **MECANISMO DE ACCIÓN DE FORMA GENERAL.**

La toxicidad de los plaguicidas organofosforado y carbamatos está asociada con la inhibición de enzima acetilcolinesterasa que lo conduce a una acumulación del neurotransmisor acetilcolina en los receptores y a la consiguiente hiperestimulación y posterior interrupción de la transmisión nerviosa puede llevar en casos graves a la insuficiencia respiratoria y a la muerte. (6)

En el hombre la acetilcolina se encuentra en las terminaciones posganglionares del parasimpático (receptores muscarínicos) en las sinapsis neuromusculares, en los ganglios sinápticos y para simpáticos (receptores nicotínicos) y en el sistema nervioso central. (6)

La acetilcolinesterasa se encuentra en las neuronas colinérgicas (dendritas, pericariones y axones), en la proximidad de la sinapsis colinérgica y otros tejidos. Está sumamente concentrado en la unión neuromuscular (8); más específicamente se puede referir a ellos de la siguiente manera:

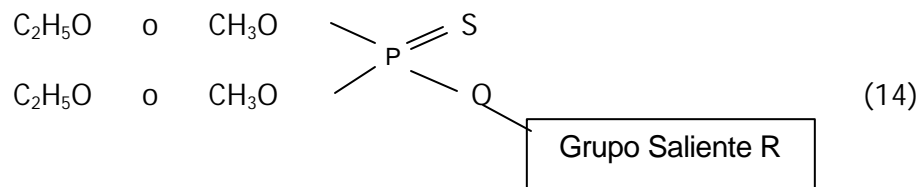
### **Plaguicidas Organofosforados**

Los insecticidas organofosforados se han convertido en los insecticidas de mayor uso en la actualidad. Actualmente, más de cuarenta de ellos están registrados para uso, y todos



corren el riesgo de toxicidad aguda y subaguda. Los organofosforados son utilizados en la agricultura, en el hogar, en los jardines y en la práctica veterinaria.

Los organofosforados son bien absorbidos por las vías cutáneo mucosa, respiratoria y digestiva. Tienen un amplio volumen de distribución y son metabolizados en el hígado a través del citocromo P-450, generándose, en ocasiones compuestos aun más tóxicos, lo cual hace que la identificación y el manejo específico sea sumamente importante. Casi todos estos compuestos, son ésteres fosfóricos cuya estructura química general es la siguiente:

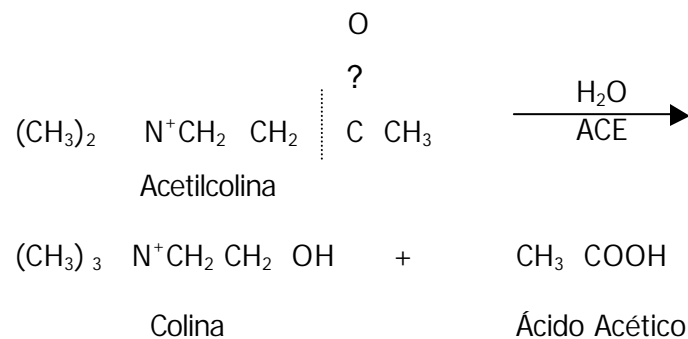


Como ejemplo de estos compuestos más utilizados podemos mencionar:

- Forato (Thimet)
- Disulfoton (Dy-syston)
- Monocrotofos (Azodrin)
- Metilparatión (Dalf, Penncap-m)
- Metamidofos (Tamarón)
- Malatión (4)

### Mecanismo de acción.

La toxicidad de los organofosforados en insectos y mamíferos está asociada con la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (A.C.E.). Esta estearasa cataliza la hidrólisis de la acetilcolina (A.C., transmisor químico sináptico), a colina y ácido acético, a gran velocidad.



Existen varios transmisores químicos, pero en el caso de insectos se trata de la acetilcolina. Se dice que la anchura del espacio sináptico, es de alrededor de 200Å (angstroms), es decir de 0.02 Mm (micros) ó 0.00002 mm.

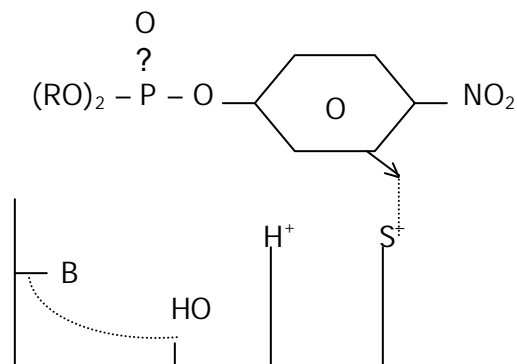
Tan pronto como la acetilcolina hace su efecto en la membrana postsináptica debe ser destruida por la acetilcolinesterasa (A.C.E.), formándose como residuos la colina y ácido acético. Esta degradación es de crítica importancia, ya que si la acetilcolina no fuera destruida, produciría actividad continua entre las neuronas, pérdida en la coordinación nerviosa y una eventual tetanización muscular.

Si se inhibe la A.C.E., se elimina la capacidad de destruir la acetilcolina. Esta inhibición es provocada por los insecticidas organofosforados y carbamatos.

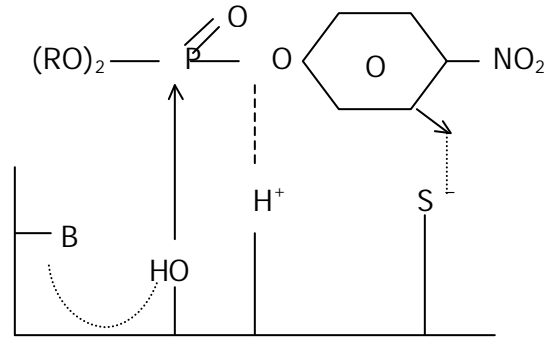
En este caso, los derivados fosfóricos actúan como inhibidores de la A.C.E. presentándose como "sustituto" de la acetilcolina, a lo que se debe su acción tóxica. Existe una gran cantidad de pruebas a favor de este mecanismo y de modo contundente se comprueba que la toxicidad a insectos y animales se debe a la inhibición de la A.C.E. Además, los antagonistas de la intoxicación de la acetilcolina lo son también de las intoxicaciones por derivados fosfóricos, entre ellos se encuentran la Atropina, el P.A.M. y el P.A.D.

Representación esquemática de la inhibición de la acetilcolina por los organofosforados.

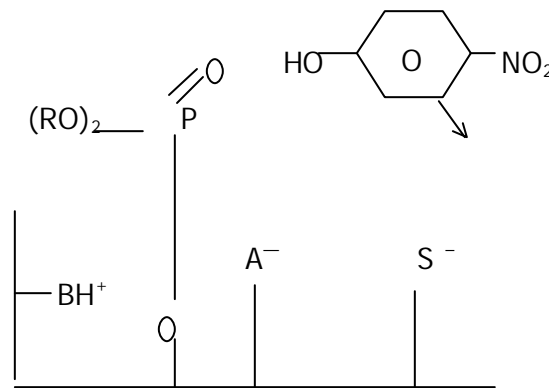
1. Agarre inicial. El O.F., es atraído por una interacción hidrofóbica.



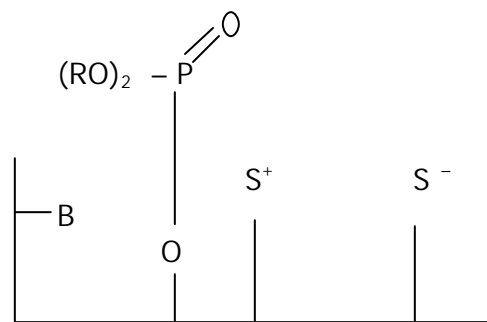
2. Formación de un complejo. El complejo se forma por interacción nucleofílica.



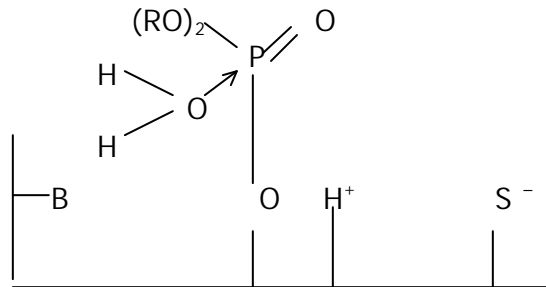
3. Fosforilación de la A.C.E. Se libera un compuesto derivado del radical sustituyente.



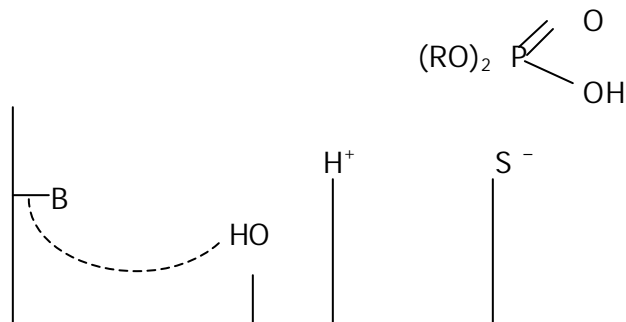
4. Rearreglo de la A.C.E. fosforilada.



5. Hidrólisis lenta de la A.C.E. fosforilada.



6. A.C.E. liberada. La enzima A.C.E. activa nuevamente.

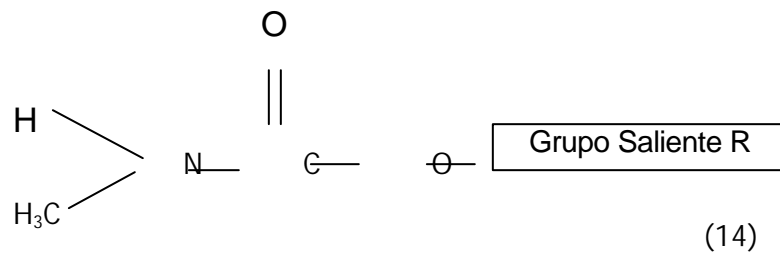


Si la hidrólisis es lenta, la A.C.E. no puede reaccionar con otras moléculas de acetilcolina; por ello el grupo radical  $-R$  es muy importante si el grupo  $-R$  lo constituye una cadena larga, la toxicidad del insecticida será mayor por ser más lenta la hidrólisis; si el  $-R$  es de cadena corta el compuesto es menos tóxico, debido a que el agua puede penetrar con mayor facilidad para producirse la hidrólisis. (17)

## Plaguicidas Derivados del Ácido Carbámico.

Los principales activos de este grupo son derivados del ácido carbámico. Pueden absorberse a través de las vías respiratorias, el tracto gastrointestinal y, con mayor dificultad la piel.

Su estructura química general es la siguiente:



Estos pueden actuar como insecticidas, herbicidas, acaricidas y fungicidas. Como ejemplos podemos mencionar:

- Aldicarb (temik)
- Carbo furano (furadán)
- Metiocarb (mesurol)
- Carbarilo (sevin)
- Propoxur (baygon)
- Metomyl (lannate) (4)

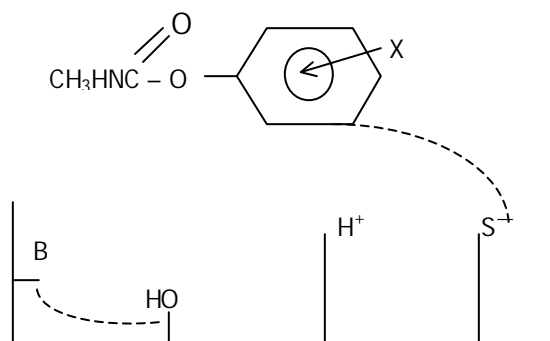
### Mecanismo de Acción:

Los carbamatos son inhibidores de la enzima A.C.E. se comporta de manera semejante a los insecticidas O.F. cuando actúan en sistemas biológicos.

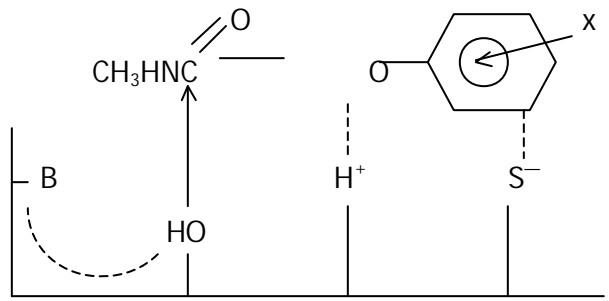
Si se toma en cuenta la toxicidad aguda de los carbamatos, por lo general resultan ser más tóxicos que los O.F. Sin embargo, los O.F. son más peligrosos porque la duración de la inhibición de la enzima es más larga. En cambio, cuando la A.C.E. es inhibida por el carbamato se recobra espontáneamente, debido a que existe una correlación positiva entre la toxicidad de los carbamatos y la semejanza que presenta con la acetilcolina. Entre más parecido exista entre el carbamato el acetilcolina se espera mayor toxicidad; pero en los carbamatos el proceso es aparentemente reversible.

### Mecanismo de Inhibición

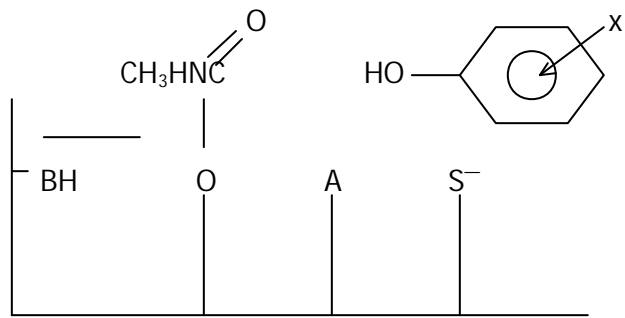
1. Atracción inicial del sitio catiónico del carbamato por el sitio aniónico de la enzima, a través de una interacción hidrofóbica.



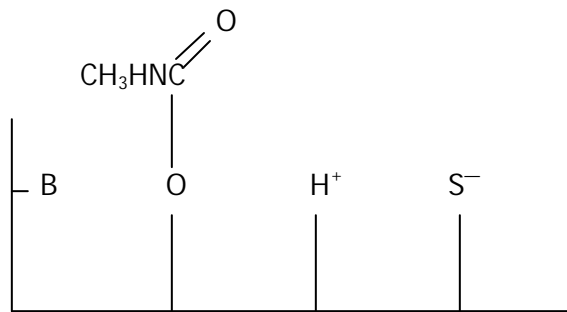
2. Formación de un complejo por atracción nucleofílica.



3. Enzima carbamilada con liberación de un grupo.

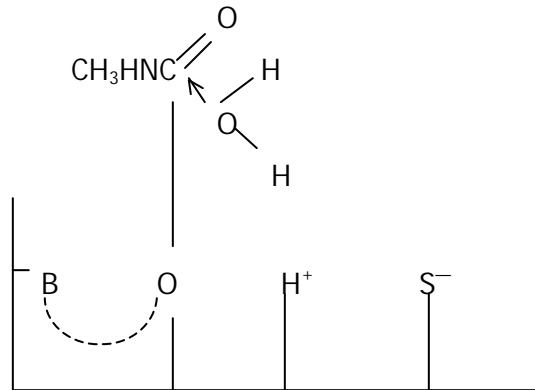


4. Rearreglo de la enzima carbamilada.

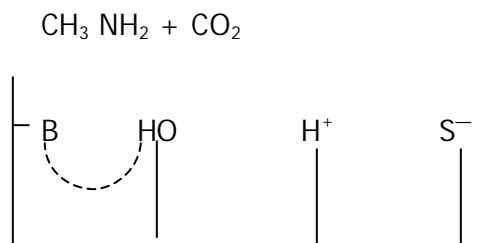




5. Hidrólisis de la A.C.E. carbamilada.



6. La enzima queda lista para actuar nuevamente.



Como se mencionó con anterioridad, para que se realice la inhibición de la A.C.E., es importante que los carbamatos tengan cierto parecido a la acetilcolina sustrato normal de la A.C.E.. En este caso, los carbamatos no necesitan ser activados como los O.F., para lograr su toxicidad. (17)