



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

La Universidad Católica de Loja

ÁREA BIOLÓGICA Y BIOMÉDICA

**TÍTULO DE MAGISTER EN ANÁLISIS BIOLÓGICO
Y DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO**

**Determinación de daño genotóxico en la población expuesta a
pesticidas en Colaisaca-Calvas**

TRABAJO DE TITULACIÓN.

AUTORA: Carrión Carrión, Mayra Daniela, Lcda

DIRECTORA: Bailón Moscoso, Natalia Catalina, PhD.

LOJA-ECUADOR

2018



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

2018

APROBACIÓN DE LA DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Ph.D.

Natalia Catalina Bailón Moscoso

DOCENTE DE LA TITULACIÓN

De mi consideración:

Que el presente trabajo de titulación: “Determinación de daño genotóxico en la población expuesta a pesticidas en Colaisaca-Calvas”, realizado por Mayra Daniela Carrión Carrión, ha sido orientado y revisado durante su ejecución, por cuanto se aprueba la presentación del mismo.

Loja, Septiembre de 2018.

f)

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS

“Yo Mayra Daniela Carrión Carrión declaro ser autora del presente trabajo de titulación: “Determinación de daño genotóxico en la población expuesta a pesticidas en Colaisaca-Calvas”, de la Maestría en Análisis Biológico y Diagnóstico de Laboratorios, siendo Natalia Catalina Bailón Moscoso, Ph.D. Directora del presente trabajo; y eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones legales. Además, certifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo son de mi exclusiva responsabilidad.

Adicionalmente declaro conocer y aceptar la disposición del Art. 88 del Estatuto Orgánico de la Universidad Técnica Particular de Loja que en su parte pertinente textualmente dice: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”

f).....

Autora: Mayra Daniela Carrión Carrión

Cédula: 1104603699

DEDICATORIA

Dedico la presente tesis a Dios y a la Virgen María, quienes son luz y guía de mi vida; a mis hijos (Erick y Malena) que son el motor de mis esfuerzos; a mi esposo, Jorge, por su amor y apoyo incondicional; a mis padres (Daniel y Ermita) quienes son mi mayor ejemplo de profesionalismo y en el camino han sabido como direccionarme, levantándose los días en los que me sentía derrotada, afianzando en mí, la fortaleza que llevo dentro. A mis hermanos, por brindarme su ayuda en todo momento.

Gracias a todos.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios, a mis padres, a mis hermanos, a mis hijos y esposo, por brindarme su apoyo y hombros para sostenerme, llevándome a cumplir mis objetivos.

A mi tutora, quien con sus conocimientos ha sabido guiarme, a quien le tengo una gran admiración y respeto tanto a su persona como al rol que cumple día a día como educadora.

INDICE DE CONTENIDOS

APROBACIÓN DE LA DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN.....	II
DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS	III
DEDICATORIA	IV
AGRADECIMIENTO	V
INDICE DE CONTENIDOS	VI
LISTA DE FIGURAS.....	VIII
RESUMEN.....	1
ABSTRACT	2
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO	5
1.1. COLAISACA.....	6
1.1.1. Geografía.....	6
1.1.2. Latitud y longitud.....	6
1.1.3. División política	6
1.1.4. Clima.....	7
1.1.5. Suelos.....	7
1.1.6. Generalidades	7
1.2. PLAGUICIDAS.....	9
1.2.1. Clasificación de los plaguicidas.....	10
1.2.1.1. Según su origen.....	10
1.2.1.2. Según el tipo de organismo que controla	10
1.2.1.3. Según su naturaleza química.....	12
1.2.1.4. Según su persistencia.....	13
1.2.1.5. Según su toxicidad aguda clasificada por criterio de la OMS	13
1.2.2. Movimiento en el ambiente de los plaguicidas	15
1.2.3. Uso más frecuente de plaguicidas para cultivos en el Cantón Colaisaca	16
1.2.4. Efectos directos sobre la salud humana.....	18
1.2.4.1. Daño hepático.....	20
1.2.4.2. Alteración del sistema nervioso	21
1.2.5. Genética toxicológica.....	21
1.3. MICRONÚCLEOS.....	22
1.4. PRUEBAS BIOQUÍMICAS.....	25
1.4.1. Transaminasa glutámico oxalacética	25
1.4.2. Transaminasa Glutámico Pirúvica.....	26
1.4.3. Gamma glutamil transferasa	27
1.4.4. Fosfatasa alcalina	27

1.4.5. Colinesterasa.....	29
CAPITULO II. OBJETIVOS DEL PROYECTO.....	32
2.1 Objetivo general del proyecto.	33
2.2 Objetivos específicos del proyecto.....	33
CAPITULO III. MÉTODOS.....	34
3.1 Población y Muestra	35
3.2 Criterios de inclusión y exclusión de los pobladores con contacto directo a productos químicos	35
3.3 Criterios de inclusión y exclusión de los pobladores que no tengan contacto con productos químicos	35
3.4 Recolección de datos y toma de muestras.....	35
3.5 Ensayo de micronúcleos	36
3.6 Pruebas enzimáticas.....	37
3.7 Análisis de resultados	37
CAPITULO IV. RESULTADOS	38
4.1 RESULTADOS	39
CAPITULO V. DISCUSIÓN.....	46
CAPITULO VI. CONCLUSIONES.....	49
CAPITULO VII. RECOMENDACIONES.....	50
BIBLIOGRAFÍA	51
ANEXOS.....	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ubicación geográfica de Colaisaca	6
Figura 2. Manejo de fitosanitarios.....	9
Figura 3. Clasificación toxicológica OMS.....	14
Figura 4. Fitosanitarios más empleados en Colaisaca.....	18
Figura 5. Formación de micronúcleo.	23
Figura 6. Micronúcleos y anormalidades nucleares.	24
Figura 7. Isoenzimas de ALP	28
Figura 8. Transmisión del impulso nervioso en la sinapsis colinérgica.	29
Figura 9. Proceso de reacción.....	30
Figura 10. Proceso de reacción.....	30

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de fitosanitarios según su modo de acción.....	15
Tabla 2. Caracterización de la población según datos antropométricos del género femenino	39
Tabla 3. <i>Biometría hemática en género femenino</i>	40
Tabla 4. Química sanguínea del género femenino.....	40
Tabla 5. Correlación TGO/TGP de valores alterados en el género femenino.....	41
Tabla 6 . Perfil hepático del género femenino	41
Tabla 7. Genotoxicidad en muestras de raspado bucal en el género femenino	42
Tabla 8. Caracterización de la población según datos antropométricos en género masculino	43
Tabla 9. Biometría hemática en género masculino	43
Tabla 10. Química sanguínea del género masculino	44
Tabla 11. Perfil hepático en el género masculino.....	44
Tabla 12. Genotoxicidad en muestras de raspado bucal del género masculino	45

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Representación de valores ALP y ChE género femenino	42
---	----

ABREVIATURAS

ACh: acetilcolina

AChE: acetilcolinesterasa

ADN: ácido desoxirribonucleico

ALP (siglas en inglés): fosfatasa alcalina

AN: anormalidades nucleares

BCh: butirilcolina

ChE: colinesterasa

DDT: Diclo difenil tricloroetano

DE: Desviación estándar

DL₅₀: Dosis Letal Media

EPA (siglas en inglés): Agencia de la Protección del Medio Ambiente

EPP: Elementos de protección personal

FAO (siglas en inglés): Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura

GABA: ácido gamma-aminobutírico

Hb: hemoglobina

HDL: lipoproteína de alta densidad

Hto: hematocrito

IMC: Índice de masa corporal

INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos

LDL: lipoproteína de alta densidad

OMS: Organización Mundial de la Salud

O-P: organofosforados

SN: Sistema Nervioso

SNC: Sistema Nervioso Central

SNC: Sistema Nervioso Periférico

Tg: triglicéridos

TGO: Transaminasa Glutámico oxalacética

TGP: Transaminasa Glutámico pirúvica

RESUMEN

En el presente estudio se efectúa una monitorización de los efectos genotóxicos que pueden ocasionar los plaguicidas en los pobladores de la parroquia Colaisaca, cantón Calvas, Provincia de Loja, Ecuador; empleando muestras de raspado de mucosa bucal para verificar si existe daño a nivel del ADN mediante ensayo de micronúcleos; y, muestras sanguíneas para medir el daño hepático con pruebas enzimáticas de TGO, TGP, γ -GT, ALP y ChE; esta última, también valora si existe afectación del SN.

La población de estudio fueron 81 personas; 54 individuos (29 expuestos y 25 no expuestos) correspondieron al género femenino; y, del género masculino fueron 27 individuos (15 expuestos y 12 no expuestos). En el ensayo de micronúcleos y AN de ambos géneros presentó significancia estadística, entre el grupo expuesto y no expuesto, siendo más evidente en las mujeres debido a que presenta un incremento de micronúcleos 15 veces mayor.

PALABRAS CLAVE: ChE, ALP, pesticidas, micronúcleos, TGO, TGP, γ GT

ABSTRACT

In the present study, a monitoring of the genotoxic effects that pesticides can cause in the inhabitants of the Colaisaca parish, Calvas canton, Loja Province, Ecuador; using samples of scraping of buccal mucosa to verify if there is damage at DNA level by micronucleus test; and, blood samples to measure liver damage with enzymatic tests of TGO, TGP, γ -GT, ALP and ChE; the latter also assesses whether the SN is affected.

The study population was 81 people; 54 individuals (29 exposed and 25 not exposed) corresponded to the female gender; and, of the masculine gender there were 27 individuals (15 exposed and 12 not exposed). In the test of micronuclei and AN of both genders, it was statistically significant, between the exposed and unexposed group, being more evident in women due to the 15-fold increase in micronuclei.

KEY WORDS: ChE, ALP, pesticides, micronuclei, TGO, TGP, γ GT

INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente los agricultores emplean pesticidas para sus cultivos con el fin de preservarlos de las plagas, lo contraproducente es que ocasiona daños a la salud debido a: exposición continua a los químicos, adecuados elementos de protección personal o esparcimiento de dosis elevadas a las recomendadas provocando genotoxicidad.

Un biomarcador del daño genotóxico como método no invasivo es el ensayo de micronúcleos; el cual consiste en la detección y cuantificación de cuerpos citoplasmáticos similares al núcleo celular (Lobo y Bolaños, 2014), como también de otras AN, mediante la observación microscópica; estas muestras pueden ser recolectadas de la descamación de la vejiga urinaria, muestras de raspado bucal o nasal, o, de sangre periférica (Martínez y Gómez, 2007). Los micronúcleos son cuerpos extranucleares que se formaron en la transición de metafase a anafase; al no tener centrómero no se incluirán en los núcleos hijos durante la división celular ya que no interactúan con las fibras del huso mitótico; o, son cromosomas completos rezagados por daño al huso mitótico (Torres-Bugarín et al., 2013).

Según estudios efectuados en Paraguay y Bolivia se evidencia daño genotóxico en muestras de mucosa bucal tanto en niños como en adultos expuestos a pesticidas medido por el ensayo de micronúcleos (Benitez-Leite et al., 2010; Larrea et al., 2010). En el presente proyecto se utilizó de igual manera muestras de raspado de la mucosa bucal, debido a que es un epitelio de revestimiento estratificado no queratinizado formado por células con abundante citoplasma que permite la penetración de colorantes y facilita la observación e identificación de características morfológicas. Aunque tiene elevada capacidad proliferativa y su recambio celular es de 3 semanas, ésta se vuelve vulnerable cuando existe daño al ADN (Torres-Bugarín et al., 2013; Aiassa et al., 2012).

Como se ha mencionado el daño genotóxico se lo evalúa mediante la frecuencia de micronúcleos, pero, las pruebas bioquímicas permiten conocer el efecto tóxico de los pesticidas sobre la salud humana. Para valorar la función hepática se emplean pruebas de TGO, TGP, γ -GT, ALP y ChE, ésta última también contribuye en la detección de alteraciones en el SN.

Un estudio efectuado en Honduras (1982) en un área arroceras donde se efectúan varias pulverizaciones aéreas durante todo el año, se encontró que en el 9,1 % de muestras sanguíneas tenían disminución del 25 % o más de ChE, debido a una alta exposición a insecticidas organofosforados y/o carbamatos (Aiassa et al., 2012); en otro estudio realizado en el municipio de Calvillo, México, se evidenció daño hepático ante la exposición prolongada

a cipermetrina (neurotoxina de acción rápida en insectos) mediante la evaluación de transaminasas séricas (Mendoza et al., 2015).

Para el presente proyecto se procesaron muestras de raspado de mucosa bucal y de sangre periférica que fueron recolectadas en la parroquia Colaisaca; la cual se encuentra ubicada en la parte suroccidental del cantón Calvas, Provincia de Loja, Ecuador; localidad que posee un clima frío, templado y tropical, lo que la hace una zona ideal para la agricultura y ganadería (GADPColaisaca, 2015). Debido a que es una zona agrícola es frecuente el uso de pesticidas en sus huertas, las cuales son más para consumo familiar; en donde el trabajo agrario lo desempeñan desde su niñez. Es por ello que se plantea la determinación de genotoxicidad mediante la presencia de micronúcleos en muestras epiteliales de raspado bucal, además el de evaluar daño hepático o alteraciones a nivel del sistema nervioso, mediante los análisis de TGO, TGP, γ -GT, ALP y ChE.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

1.1. COLAISACA

1.1.1. Geografía

Colaisaca es una parroquia ubicada en la parte suroccidental del cantón Calvas, a 2526 m.s.n.m. lo que le da una característica climática fría, templada y tropical; la temperatura fluctúa entre 8 y 20 °C. Su extensión parroquial es de 196,17 km²; y su precipitación anual es de 1500 mm. La Parroquia limita al Norte con el río Catamayo, y las Parroquias Catacocha y Guachanamá; al Sur con la Parroquia Utuana; al Este con la Parroquia urbana Cariamanga; y al Oeste con las Parroquias Utuana y Sozoranga (GADP, 2014).

(Figura 1)

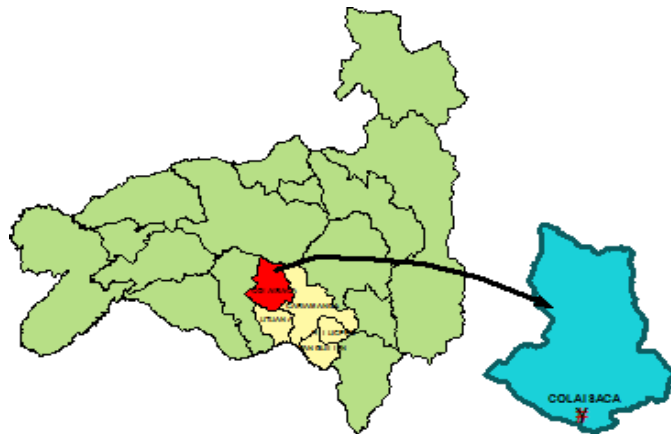


Figura 1. Ubicación geográfica de Colaisaca

Fuente: GADP. (2014) GADP Colaisaca. Obtenido de <http://colaisaca.gob.ec/parroquia/geografia>

Elaborado por: GADP

1.1.2. Latitud y longitud

Su ubicación astronómica es de 04° 09'02" latitud norte hasta los 04° 19'52" de latitud sur y entre los 79° 37' 11" a los 79° 46'18" de longitud occidental(GADP, 2014).

1.1.3. División política

La parroquia Colaisaca esta subdividida por 27 barrios, mismos que se detallan a continuación: Moras, Piedras Negras, Guamba, Guato, Pulpería, Surunuma, Tuchimine, Tuscuimine, Paratza, Tarume, Pitas (Yaguarcocha), Ajilanga, Belamine, Atillo, La Laguna, Tunas, Upaco, Ningomine, El Batán, Carango, Los Lumos, Cochapamba, Horcon, Yanayanta, Choras, Socanche y Colaisaca (GADPColaisaca, 2015).

1.1.4. Clima

La temperatura media anual es de 17,87 °C. Presenta dos estaciones, el invierno que se presenta desde finales de diciembre hasta finales de mayo; y verano entre el inicio del mes de junio hasta los primeros días de diciembre. En la época invernal las lluvias duran 22 días entre los meses de febrero y marzo produciendo una precipitación de 322,48 mm; en verano entre los meses de junio a agosto las precipitaciones bajan a 5,54 mm. Estas fluctuaciones climáticas sumada la humedad, polvo, fuerte vientos, entre otros factores, permiten que los cultivos se desarrollen o se efectúe un proceso de reforestación, tomando en cuenta el tipo de suelo y la administración de agua (GADPColaisaca, 2015).

1.1.5. Suelos

La parroquia Colaisaca tiene una diversidad de suelos, debido a esto, los cultivos no crecen en las mismas zonas. La clase más óptima para que se desarrollen plantaciones son los de clase III y IV.

Esta clase de suelos (III y IV) se encuentran en pendientes planas y suaves con poca o nula pedregosidad, admiten cultivos si se efectúan prácticas de manejo y conservación; por la estructura de las tierras es difícil la aplicación de maquinaria agrícola; la diferencia entre ellos es que los de clase IV, necesitan de un tratamiento especial. Entre ambos representan el 0,17 y 0,96 % de la extensión parroquial, respectivamente.

Las demás clases de suelos (V,VI,VII,VIII) requieren un tratamiento más rígido y especial debido a que son más de tipo arenoso y franco arcilloso; este tipo de terrenos son aptos para reforestación (GADPColaisaca, 2015).

1.1.6. Generalidades

Por la diversidad climática y de suelos la producción agrícola es diferente en cada zona, por ejemplo, el cultivo de maíz duro (morochó) y maíz suave (blanco), crecen en zonas altas, mientras que el cultivo de fréjol y café se producen en zonas bajas, estos dos últimos productos son los que generan el mayor ingreso monetario agrícola, con respecto al maíz en donde los costos de producción son altos (GADPColaisaca, 2015). Los diferentes temporales ocasionan que en los cultivos se desarrollen plagas; como en el maíz que se presenta el gusano cogollero, gusano choclero, cyzo, lancha amarilla; en el fréjol es

recurrente el cutzo, aujilla, ceniza, lancha negra; en el café, la rolla, broca de café. Es por ello, que se utilizan productos fitosanitarios para la eliminación de insectos, moluscos, entre otros, que dañan a las plantas; como en muchos de los casos se hacen resistentes las plagas, el agricultor incrementa las dosis con el fin de exterminar cualquier factor dañino que no permita el crecimiento de sus cultivos, pero lo contraproducente del uso excesivo de plaguicidas es que los suelos van perdiendo nutrientes provocando su esterilidad paulatina, reduciendo así el volumen de las cosechas.

En el informe presentado por Hilal Elver y Baskut Tuncak en la 34ª reunión del Consejo de Derechos Humanos realizado en Suiza en el año 2017, mencionan que, aunque los plaguicidas contribuyen a mantener la producción agrícola, los agroquímicos que contienen son sustancias tóxicas liberadas en el medioambiente de manera intencional para matar a seres vivos: malas hierbas, insectos, hongos y roedores (Sociedad Redacción, 2017); resaltando que, las plagas tienen la capacidad de desarrollar resistencia por lo que requiere productos o dosis cada vez más fuertes. Los factores que más llegan a preocupar es la falta de protección personal de los agricultores que emplean los fitosanitarios y el inadecuado almacenamiento de éstos (Sociedad Redacción, 2017); dando como consecuencia, por su uso regular, afectaciones como Parkinson y trastornos hormonales.

En una encuesta realizada por el INEC a nivel nacional en Ecuador en el año 2014, establece que a nivel de la provincia de Loja el uso de implementos de protección personal en el momento de fumigar es del 59,33 %; en cuanto a los lugares de almacenamiento de los plaguicidas tenemos: 51,69 % almacena fuera de la vivienda en un lugar cerrado, 26,47 % fuera de la vivienda pero al aire libre, 15,57 % no almacena sino que compra para utilizar inmediatamente y el 6,28 % almacena dentro de la vivienda (INEC, 2014).

Para poder controlar las diferentes plagas que dañan los sembríos de la parroquia Colaisaca, datos obtenidos según la encuesta empleada a 191 agricultores, emplean fungicidas (DDT), herbicidas (derivados clorofenoxiacéticos, paraquat y glifosato) y en menor cantidad insecticidas. El efecto que ejercen los distintos productos depende del tipo de plaga y la cosecha, en el caso del maíz se emplea el DDT y paraquat; los cuales se los considera moderadamente tóxicos (MAGAP y Agrocalidad, 2017).

1.2. PLAGUICIDAS



Figura 2. Manejo de fitosanitarios

Fuente: Gobierno Provincial del Guayas. Manejo y uso de plaguicidas. Obtenido de <http://www.guayas.gob.ec/dmdocuments/medio-ambiente/educacionambiental/MANEJO%20Y%20USO%20DE%20PLAGUICIDAS%20li.pdf>.

Elaborado por: Gobierno Provincial del Guayas

Los plaguicidas o pesticidas, son compuestos químicos destinados a combatir plagas o pestes de cultivos, ganado, animales domésticos (**Figura 2**). Las principales plagas agrícolas incluyen: **(1)** plantas no cultivadas o malezas; **(2)** insectos, artrópodos y vertebrados que se alimentan de los cultivos, y **(3)** agentes patógenos, así llamados porque provocan enfermedades en los cultivos, entre ellos hongos, virus y bacterias. La magnitud de pérdidas de producción depende de la plaga, del cultivo y de la región geográfica. Las pérdidas pueden ser potenciales si no se toman prácticas de protección a los cultivos (Bedmar et al., 2011).

La mayoría de los pesticidas son de origen lipofílico haciéndolos solubles en solventes orgánicos o hidrocarburos. Los tensoactivos iónicos y no iónicos que se adicionan son más tóxicos que el mismo principio activo (Klaassen y Watkins, 2005).

Plaguicida es un nombre genérico para diversos agentes que se clasifican de manera más específica con base en las características de uso y el organismo que matan. Además de las principales clases vinculadas con la agricultura, que abarcan insecticidas, herbicidas y fungicidas, se encuentran agentes para controlar plagas agrupadas como acaricidas, larvicidas, miticidas, moluscidas, pediculicidas, raticidas y escabicidas, así como atrayentes (feromonas), desfoliantes, deshidratantes, reguladores del crecimiento de plantas y repelentes (Klaassen y Watkins, 2005).

1.2.1. Clasificación de los plaguicidas

A los fitosanitarios se les atribuye la posibilidad de causar algunas reacciones de hipersensibilidad inmediata y de contacto (Klaassen y Watkins, 2005). En gran parte, son empleados en la agricultura por la acción que ejerce su aplicación, es por ello que se consideran varios criterios en su clasificación, entre ellos tenemos:

1.2.1.1. Según su origen

- a. **Natural.**- Son aquellos productos que provienen, como su nombre mismo lo dice, en forma natural, como desechos vegetales o animales e incluso que han sido procesados al mínimo (Ferrer, 2003).
- b. **Sintético.**- Son artificiales debido a su alto nivel de procesamiento para tener un contenido muy específico y controlado; la mayor parte son elaborados con derivados del petróleo y del gas natural. Al ser de naturaleza tan específica, ofrecen muchas ventajas, pero también tienen varios inconvenientes (Ferrer, 2003).

1.2.1.2. Según el tipo de organismo que controla

Dentro de estos existe una diversidad de clases, pero haremos mención a los más empleados en nuestro estudio.

- a. **Insecticidas.**- Se aplican en el control de insectos. Son neurotóxicos y afectan al SNC de insectos que está muy desarrollado semejante al de los mamíferos; en cambio, el SNP no es tan complejo como del de los mamíferos, pero tienen similitudes. Sus posibles mecanismos de acción son: interferencia con el transporte de membrana de los iones Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Cl^- causando inhibición selectiva de la actividad enzimática, y contribución a la liberación o a la permanencia de los neurotransmisores en la terminaciones nerviosas (Klaassen y Watkins, 2005).
- b. **Acaricidas.**- Control de ácaros. Los repelentes de insectos y acaricidas son productos que se emplean sobre la piel, ropas o en los collares para perros para repeler mosquitos, pulgas y otros insectos. Uno de los más conocidos es la abamectina, avermectina B1 o ivermectina, su acción se basa en la interferencia

de la transmisión GABAérgica; no atraviesa la barrera hematoencefálica y penetra escasamente por la piel, por lo que es poco tóxica para el ser humano. Tras la ingesta se presenta un cuadro de irritación gastrointestinal que puede evolucionar con midriasis, ataxia y temblores musculares (Jaramillo et al., 2009).

- c. **Fungicidas.**- Control de hongos y levaduras. Los más empleados en nuestro medio y que se vinculan con el mayor número de intoxicaciones son: paraquat, glifosato y los derivados clorofenoxiacéticos, éstos últimos son análogos de las hormonas del crecimiento de las plantas, se absorben principalmente por vía oral-respiratoria y de forma mínima por vía cutánea. De los carbámicos, el thiram que produce reacción tipo antabús, confusión, letargia, parálisis flácida, diarreas y púrpura de Schönlein-Henoch (Mencías y Mayero, 2000).
- d. **Herbicidas.**- Control de hierba y maleza. Los herbicidas se clasifican de acuerdo a su mecanismo de toxicidad:
 - **Selectivos:** son poco tóxicos, afectan a los procesos hormonales por lo que la planta no se desarrolla. Como ejemplo los derivados clorofenoxiacéticos.
 - **De contacto:** son tóxicos tanto para plantas como animales; afectan el follaje. Como ejemplo las sales de Cl, derivados de dinitrofenol, paraquat.
 - **De trasposición:** son absorbidos del suelo. Como por ejemplo los derivados de la urea (Jaramillo et al., 2009).
- e. **Nematicidas.**- Son productos químicos que se emplean para eliminar todos aquellos nematodos que atacan a las plantaciones, se trata de pequeños gusanos que se alimentan principalmente de las raíces (Klaassen y Watkins, 2005).
- f. **Rodenticidas.**- Control de roedores. Dentro de este grupo se emplean productos muy tóxicos como por ejemplo estricnina o las sales de Tl. Son empleados con regularidad en la parte doméstica, pero lo que muchas veces se desconoce es que son de tipo anticoagulante, derivados de la hidroxicumá. Al ingerirlos produce síntomas como náuseas o vómitos seguidos, durante 36 a 48 horas y diátesis hemorrágica, con petequias, epistaxis, hematuria, hemoptisis y riesgo de hemorragias internas (Ferrer, 2003).

1.2.1.3. Según su naturaleza química

Dentro de esta clasificación se pueden encontrar varios grupos: organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretroides, organomercuriales, quinonas, anilinas, bencimidazoles y triazinas; de ellos los principales causantes de toxicidad a los agricultores son los siguientes:

- a. **Organoclorados.**- Han sido prohibidos debido a su capacidad de bioconcentración y biomagnificación en la cadena alimentaria y ecotoxicidad. La toxicidad de estos compuestos varía según la vía de absorción, la tasa de exposición y el compuesto.

Su absorción se puede dar en todas las vías debido a su liposolubilidad; por ejemplo: en las vías respiratorias son captadas por los cilios y luego absorbidas gastrointestinalmente. Los organoclorados se distribuyen en el tejido adiposo donde pueden almacenarse por largo tiempo (hígado, riñón y médula ósea).

Alteran el intercambio $\text{Na}^+\text{-K}^+$ en la membrana anaxónica afectando el impulso nervioso e irritabilidad miocárdica (Mencías y Mayero, 2000).

- b. **Organofosforados.**- Son los más utilizados ya que se degradan con rapidez en el ambiente, derivan de amida, éster o tiol de los ácidos fosfórico, fosfonotioico y fosforotioico; se los conoce como de contacto ya que se absorben a través de los lípidos del exoesqueleto de los insectos.

Normalmente su ingreso es por vía respiratoria en el caso de que los empleen como aerosoles; vía cutánea (penetran a través de la ropa) y digestiva. Se metabolizan mediante hidrólisis por los enzimas microsomales hepáticas, su lipofilia y estabilidad hacen que la intoxicación dure por más tiempo. Además de producir alteraciones a nivel del SNC, inhibe la AChE, ocasionando una acumulación de la ACh a nivel de la unión neuroefectora de la placa motora, sinapsis de los ganglios autónomos y cerebro (sustancia gris) (Jaramillo et al., 2009).

- c. **Carbamatos.**- Las intoxicaciones que se producen por estos son similares a las de los organofosforados, sin embargo, la AChE carbamilada es inferior a la de la enzima fosforilada pero la intoxicación dura menos tiempo.

Se absorben a través del aparato respiratorio, gastrointestinal y en menor cantidad por la piel. Los carbámicos se hidrolizan en el hígado a ácido metilcarbámico y otros fenoles de baja toxicidad que se eliminan por la orina, los que poseen un grupo N-metilo se metabolizan rápidamente y no se detectan en sangre.

Inactivan la AChE por carbamilación, no producen toxicidad sobre el SNC; disminuyen la actividad tiroidea, el metabolismo hepático y la síntesis de fosfolípidos en cerebro, aumentan la actividad de la NAD-hidroxilasa, alteración de los niveles de serotonina plasmática e hiperglucemia (Jaramillo et al., 2009).

- d. **Piretroides.**- Son extractos de flor del crisantemo; son utilizados en aerosoles y lociones, los cuales son inofensivos para el hombre pero si tóxicos para insectos voladores o el único uso terapéutico humano es para la desparasitación externa pero el contacto debe ser máximo 10 minutos.

Se absorben por vía oral, dérmica e inhalatoria en cantidades pequeñas. El hígado los metaboliza y los elimina por la orina sin acumularse. Su particularidad es que afectan a los axones neuronales de los insectos pero no al de los mamíferos (Mencías y Mayero, 2000).

1.2.1.4. Según su persistencia

- a. **Ligeramente persistentes:** menos de 4 semanas; por ejemplo los compuestos organofosforados como el malatión y forato.
- b. **Poco persistentes:** 4 a 26 semanas; por ejemplo los compuestos organofosforados (paratión) y carbamatos (carbofuran).
- c. **Moderadamente persistentes:** 27 a 52 semanas.
- d. **Altamente persistentes:** más de 1 año y menos de 20 años; por ejemplo los compuestos organoclorados como el DDT.
- e. **Permanentes:** más de 20 años por ejemplo; el cloruro de etilmercurio.

1.2.1.5. Según su toxicidad aguda clasificada por criterio de la OMS

Se basa principalmente en la toxicidad por vía oral en ratas y ratones. Usualmente la dosis se registra como el valor DL_{50} que es la dosis requerida para matar al 50 % de la población de animales de prueba y se expresa en términos de mg/kg del peso del cuerpo del animal

(Milla y Palomino, 2002). Según el criterio de la OMS en el año 2009 se clasifica (Piña, 2012) (**Figura 3**):

CLASIFICACIÓN TOXICOLÓGICA OMS	LD ₅₀ agudo (ratas), mg/kg de plaguicida	
	 Por vía oral	 Por vía cutánea
Ia Extremadamente peligroso	<5	<50
Ib Muy peligroso	5 a 50	50 a 200
II Moderadamente peligroso	>50 a 2000	200 a 2000
III Poco peligroso	>2000 a 5000	>2000
IV Productos que no ofrecen peligro	>5000	>5000

Figura 3. Clasificación toxicológica OMS

Fuente: Piña, J. (2012). Clasificación toxicológica y etiquetado de productos fitosanitarios. Argentina. ILSI. Obtenido de: www.ilsa.org.ar

Elaborado por: Mayra Carrión Carrión

En todo el mundo, las intoxicaciones atribuidas a plaguicidas se han estimado en una cifra tan alta como 3 millones de casos de intoxicaciones graves y agudas cada año, con un número igual o mayor de casos no informados, y alrededor de 220 mil muertes.

Nadie puede dudar la eficacia de los plaguicidas en la protección de cultivos, ya que proporciona frutas y vegetales abundantes, económicos, sanos y atractivos. Se estima que hasta un 50 % de los cultivos cosechados pueden quedar dañados debido a infestación por plagas (Klaassen y Watkins, 2005).

Como se ha podido analizar en las diferentes clasificaciones, no existe un plaguicida específico con daño tóxico localizado, sino que todos a menor o mayor escala producen un cierto tipo de alteración. A continuación, en la **tabla 1** se detalla concretamente el efecto que producen algunos grupos fitosanitarios de mayor empleo (Bedmar et al., 2011).

Tabla 1. Clasificación de fitosanitarios según su modo de acción

PRODUCTO	MODO DE ACCIÓN	EJEMPLO
INSECTICIDAS	Alteración de la excitabilidad del sistema nervioso	Organoclorados (DDT, lindano, endosulfan, dieldrin), organofosforados (clorpirifos), carbamatos (carbaril, propoxfur), piretroides (deltametrina)
FUNGICIDAS	Desorganización de estructuras o funciones celulares esenciales para la supervivencia Inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos Respiración: inhibición de la producción de ATP en los procesos enzimáticos del metabolismo energético Alteración de la estructura celular Inhibición de la acetil coenzima A carboxilasa	Imidazoles, pirimidinas, carbamatos
HERBICIDAS	Inhibidores de la síntesis de aminoácidos esenciales para la vida vegetal Inhibición de la fotosíntesis en el fotosistema II y respiración Inhibición de la síntesis de lípidos Desviación del flujo electrónico en el fotosistema I Inhibición de la síntesis de carotenoides Inhibición de la síntesis de proteínas, metabolismo de lípidos y división celular Interferencia en el metabolismo del fósforo	Inhibidores de la síntesis de biomoléculas (glifosato, Paraquat, glufosinato, 2,4D)
RODENTICIDAS	Inhiben la síntesis hepática de factores de coagulación sanguínea	Cumarínicos, warfarina, cumatetratilo

Fuente: Bedmar, F.; Ferraro, D.; Rositano, F.; Wolansky, M.; Martínez-Ghersa, M. (2011). Qué son los plaguicidas?. Ciencia Hoy. Obtenido de:

<https://www.agro.uba.ar/users/semmarti/Usotierra/CH%20Plaguicidas%20fin.PDF>.

Elaborado por: Mayra Carrión Carrión

1.2.2. Movimiento en el ambiente de los plaguicidas

La aplicación continua y extensa de plaguicidas por parte de los agricultores, las instituciones y la población en general, provoca que estos se distribuyan de manera habitual en pequeños porcentajes: en el aire, en la superficie del agua, en los sedimentos, en los alimentos y en organismos vivos sobre los que no se tenía ninguna intención de hacer llegar el plaguicida, entre ellos el hombre; siendo contraproducente debido a que el ingrediente activo no actúa sobre su objetivo (Pastor, 2002).

La distribución puede deberse a varios factores:

- Método de aplicación.
- Cantidad de producto.
- Duración.
- Frecuencia.
- Lugar de aplicación.

- Topografía del terreno.
- Tipo y densidad de vegetación.
- Condiciones del suelo.
- Proximidad de agua, y
- El más influyente es la condición ambiental.

En teoría, este conjunto de factores determinan la cantidad de plaguicida que se distribuirá en el medio ambiente. La mayoría de agricultores no tienen en cuenta este tipo de condiciones y empíricamente segregan cantidades de pesticida que creen indispensable para controlar las diversas plagas que afectan sus cosechas (Pastor, 2002; Bedmar et al., 2011).

Cuando se utilizan los plaguicidas en espacios abiertos se propagan con mayor facilidad, como por ejemplo: los plaguicidas pulverizados se pueden mover a través del aire y pueden acabar en lugares muy lejanos tanto en suelo como agua; en cambio, los que se aplican directamente sobre el suelo, pueden filtrarse a capas basales, reabsorberse posteriormente por otras plantas o bien pasar a las aguas subterráneas (Pastor, 2002).

El tiempo de vida media para su evaporación desde la superficie del suelo es de aproximadamente 110 días. Por otra parte, los organofosforados y carbamatos son poco volátiles pero suelen absorberse en la tierra y llegar a sitios en donde existen vertientes de agua, contaminando hasta los alimentos (Jaramillo et al., 2009).

1.2.3. Uso más frecuente de plaguicidas para cultivos en el Cantón Colaisaca

Teniendo el conocimiento pertinente acerca de lo que son los plaguicidas, los agricultores pueden determinar las necesidades que presentan los cultivos de la parroquia Colaisaca (maíz, fréjol, café) con el fin de mantener y proteger sus siembras; los que emplean con mayor frecuencia son los herbicidas (derivados clorofenoxiacético, paraquat y glifosato); y, en menor cantidad, insecticidas (DDT, diclorodifeniltricloro etano).

Muchos de estos productos mencionados tienen un efecto nocivo sobre la salud de los agricultores por lo cual es indispensable el uso de EPP con el fin de minimizar las consecuencias tóxicas que pudiesen producir. A continuación, se describirá cada uno de los plaguicidas más utilizados en el Cantón Colaisaca, según los datos obtenidos de la encuesta efectuada:

- **Derivados clorofenoxiacético.-** Los más conocidos son el 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) y el ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T). Destruyen la maleza inhibiendo sus procesos hormonales, suele producir dermatitis por contacto en el humano. En pruebas efectuadas en animales de experimentación, dosis bajas de 2,4-D y de 2,4,5-T producen espasmos musculares de miembros inferiores y ataxia; en estudios de toxicidad aguda, se han observado daño hepático y renal, fibrilación ventricular, estado de coma y la muerte. Su forma de excreción es a través de la orina (Jaramillo et al., 2009).
- **Paraquat.-** Es una sustancia líquida que pertenece a los herbicidas bipyridílicos, actúa por contacto. Su nombre químico es el 1,1'-dimetil-4,4'-bipyridilo. Fue descubierto en 1955 y es considerado como el segundo agroquímico más vendido en el mundo. Su acción tóxica bloquea los procesos de respiración celular (Viales, 2014).

Tiene poca absorción oral y un metabolismo tisular mínimo, se excreta a nivel renal; pero se concentra principalmente en los pulmones más que en la sangre, al ingresar causan daño a los neumocitos tipo I (Repetto y Repetto, 2009). A nivel internacional ya no se lo emplea debido a los efectos nocivos que provoca sobre el ser humano.

- **Glifosato.-** Es un herbicida significativo de toxicidad baja, pero el daño que provoca puede resultar grave, suele ser un producto surfactante. La absorción percutánea es inferior al 2 % y por vía digestiva es del 35 – 40 % (Mencías y Mayero, 2000). Se lo considera como un inhibidor de la enzima 5-enolpiruvilsikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS), la cual es importante para la producción de aminoácidos aromáticos; presente en bacterias y hongos, más no en animales y humanos; aunque puede alcanzar depósitos de agua no los contamina debido a su baja toxicidad (ArgenBio, 2017). Este plaguicida es utilizado en siembras de maíz.

De acuerdo con el informe publicado por la FAO/OMS en el año 2004, el glifosato:

- Tiene baja toxicidad
- No es genotóxico
- No es cancerígeno
- No es tetragénico

- No es neurotóxico
 - No tiene efectos sobre la reproducción (ArgenBio, 2017).
- **DDT.-** En 1948, Paul Müller recibió el premio Nobel de Medicina por haber descubierto sus propiedades insecticidas; pero, por su alta toxicidad, su uso debe ser regulado. En EEUU, EPA no permite que se emplee este tipo de químicos. Se lo clasifica dentro de los cloruros orgánicos.

Se absorben de manera rápida en el intestino, pulmón y principalmente la piel; éste se almacena en el tejido graso y su ruta de excreción es la biliar. Actúa inhibiendo $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ y la $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPasa}$, siendo sus funciones esenciales la repolarización de las neuronas; su continua exposición afecta al SN, induciendo a un estado de sobreexcitación en el cerebro, sus efectos son convulsiones, contracciones mioclónicas, ataques violentos; pero, no son inhibidores de la ChE (Klaassen y Watkins, 2005).

Resumen de los fitosanitarios más empleados en el Cantón Colaisaca (**Figura 4**):

FITOSANITARIO	VÍA DE ABSORCIÓN	ÓRGANO DIANA	VÍA DE ELIMINACIÓN
Derivados clorofenoxiacéticos	Oral y respiratoria	Hígado, músculos, nervios periféricos	Vía renal o digestiva
Paraquat	Respiratoria y oral	Pulmones (neumocitos tipo I), hígado, corazón, riñón	Vía renal y en menor cantidad vía biliar
Glifosato	Oral	Hígado	Riñones y vía digestiva
DDT	Oral, respiratoria y dérmica	SNC e hígado	Riñones

Figura 4. Fitosanitarios más empleados en Colaisaca

Fuente: Mencías, E. y Mayero, L. (2000). Manual de toxicología básica. España. Díaz de Santos.; Jaramillo, F.; Rincón, R. y Rico, R. (2009). Toxicología ambiental. Aguascalientes, México. Departamento editorial de la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Elaborado por: Mayra Carrión Carrión

1.2.4. Efectos directos sobre la salud humana

La exposición del hombre a los plaguicidas puede darse de forma directa o indirecta. La primera es consecuencia de la exposición laboral de las personas que producen o manejan estas sustancias (obreros, agricultores, jardineros y fumigadores), o con fines

suicidas. La segunda se produce por contaminación ambiental. Hay que tener en cuenta, que la toxicidad de los plaguicidas varía en función a la vía de ingreso, el tiempo de exposición, el estado nutricional y de salud del individuo (Jaramillo et al., 2009).

Existen varias vías de ingreso de los fitosanitarios que causan daño agudo o crónico; cuando tienen efectos agudos se debe a intoxicaciones vinculadas a una exposición de corto tiempo con efectos sistémicos o localizados, mientras que, cuando son crónicos se debe a manifestaciones o patologías vinculadas a exposición de bajas dosis por largo tiempo (Del Puerto et al., 2014). Las rutas de ingreso pueden ser: respiratoria, oral y cutánea.

- **Vía respiratoria o inhalatoria.-** Esta es la vía más usual debido a la facilidad en la entrada de gases, vapores, partículas y aerosoles, los cuales son absorbidos en el epitelio pulmonar y la mucosa del tracto respiratorio o se absorben al torrente circulatorio por medio del intercambio alveolo-capilar (Jaramillo et al., 2009).
- **Vía oral.-** Cuando se consumen alimentos o bebe agua que tuvieron contacto con algún fitosanitario; su ingesta se produce accidentalmente por consecuencia de las deficientes normas de higiene al aplicar los plaguicidas (Gil Hernández, 2012).
Los factores que intervienen en esta ruta pueden ser: área de superficie de absorción, flujo sanguíneo en el sitio de absorción, estado físico, concentración y estado de ionización (Vargas, 2014).
- **Vía cutánea.-** La piel es una vía de ingreso de sustancias lipófilas más no de hidrófilas (estas pueden ingresar en caso de que existan lesiones) debido a que está cubierta por una capa sebácea, esto se produce por mecanismo de difusión (Vargas, 2014). Las consecuencias que se puedan producir a mayor o menor escala depende de: la toxicidad del plaguicida, velocidad de absorción a través de la piel, la superficie cutánea expuesta, cantidad total del producto, concentración y tiempo total en contacto (Gil Hernández, 2012).

De esta manera, el uso inadecuado de los plaguicidas puede generar intoxicaciones graves en la población expuesta. Las intoxicaciones agudas son un problema de salud pública mundial, se han documentado 300 mil muertes por año ocasionadas por estas sustancias (organofosforados, organoclorados, fosforo de aluminio). Frecuentemente, la toxicidad de los plaguicidas es evaluada con base en la DL_{50} (Repetto y Repetto, 2009).

Simplificando, los plaguicidas son sustancias tóxicas tanto para los organismos blanco como para otras especies (animales, seres humanos); por ejemplo, algunos insecticidas

alteran el transporte de iones en las membranas de las células (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-), mientras que otros inhiben la actividad de enzimas o contribuyen a la liberación y acumulación de neurotransmisores en las terminales nerviosas (Jaramillo et al., 2009).

Éstos se pueden eliminar por vía urinaria, debido a que el riñón filtra todas aquellas partículas tóxicas o en su defecto son reabsorbidas al torrente sanguíneo; la otra vía, es la digestiva, el desecho final es la materia fecal, las sustancias químicas llegan al intestino una vez que pasan por la bilis; y las vías de menor eliminación son: pulmonar, glándula mamaria, lacrimal y sudorípara (Aiassa y Bosch, 2015). Dentro de los daños que más se evidencian son a nivel hepático y SN.

1.2.4.1. Daño hepático

Las funciones principales del hígado son: metabolismo de grasas y formación de la bilis (Bello y López, 2001). Aquí es donde se bioactivan xenobióticos, lo que indica una mayor incidencia de afectaciones tóxicas (Repetto y Repetto, 2009).

Cuando existe un contacto prolongado con fitosanitarios se observa necrosis de los hepatocitos (como en el caso del glifosato), ya que disminuye la concentración hepática del citocromo P-450 (Jaramillo et al., 2009); es decir, los inhibidores enzimáticos son moléculas que se unen a enzimas y disminuyen su actividad. Se pueden dar 2 tipos de inhibiciones: **(1)** competitiva, en donde el inhibidor se une al sitio activo de una enzima impidiendo la unión del sustrato, compitiendo entre ambos ya que el receptor solo puede captar una molécula a la vez; y, **(2)** no competitiva, en la cual el inhibidor disminuye la actividad de la enzima, debido a la unión en un lugar diferente a los sitios activos de la enzima (Faúndez et al., 2011).

Siendo más común la hepatitis tóxica, la cual se puede producir por dos razones:

- **Tóxicos hepáticos predecibles:** el daño que ocasiona al hígado es seguro y lo puede provocar agentes químicos a los que se expone el ser humano, como: compuestos de fósforo (ejemplo: insecticidas), drogas ilegales e incluso medicamentos (Chuquiana, 2016).
- **Tóxicos hepáticos impredecibles:** se puede deber a medicamentos que son inofensivos pero tóxicos para ciertas personas como los antibióticos y antiinflamatorios por su uso frecuente (Chuquiana, 2016).

1.2.4.2. Alteración del sistema nervioso

Debido al mecanismo tóxico de los plaguicidas se produce inhibición de la AChE produciendo acumulación de ACh en los tejidos, este se encarga de la transmisión fisiológica del impulso nervioso:

- ❖ De las neuronas pre-ganglionares a las post-ganglionares en los sistemas parasimpáticos y simpáticos,
- ❖ De fibras post-ganglionares parasimpáticas a órganos efectores,
- ❖ De las fibras post-ganglionares simpáticas a las glándulas sudoríparas;
- ❖ Hacia el músculo esquelético desde los nervios motores (Ferrer, 2003).

Hay dos tipos de receptores para este neurotransmisor: el receptor muscarínico vinculado a proteínas G, y el receptor nicotínico que contiene un canal de Na⁺; cuando ésta se libera, es hidrolizada por la ChE produciendo unión inmediata por cada impulso. Los pesticidas que reaccionan con esta enzima son los O-P, en la zona esterásica formando una unión estable, al no romperse, envejece y se hace irreversible, inhabilitando la función normal de la ChE (Ferrer, 2003).

Intoxicaciones agudas a largo plazo pueden desencadenar síndrome de fatiga crónica, cuando éstas son más graves es por ingestiones suicidas o accidentales.

Independientemente de la vía de entrada se describen 3 tipos de síndromes en donde se produce acumulación de ACh:

- a. En las uniones colinérgicas neuroefectoras (**Síndrome muscarínico**).
- b. En las uniones mioneurales del músculo esquelético y ganglios autónomos (**Síndrome nicotínico**).
- c. En el SNC (Milla y Palomino, 2002; Fernández et al., 2010).

1.2.5. Genética toxicológica

Es una ciencia que estudia las alteraciones que se producen en el material genético (ADN); se ocasiona por la exposición prolongada a agentes ambientales, ya que por el contacto directo o indirecto provoca cambios en la secuencia de bases. Como fuente de mutágenos ambientales originados por el hombre habría que destacar los compuestos

químicos de uso agrícola, aditivos alimentarios, emisiones de combustión de combustibles fósiles, entre otros.

En sí, la toxicología genética, se encarga de evaluar los efectos ocasionados por exposiciones de riesgo genotóxico; al ser prolongada, puede ocasionar en muchos de los casos carcinogénesis, teratogénesis, mutagénesis, infertilidad, entre otros (Pastor, 2002). A pesar de que los compuestos a los que se exponen son los mismos la reacción en el organismo del ser humano varía, esto se debe a sus polimorfismos, los que les confieren mayor o menor susceptibilidad (Martínez-Valenzuela y Gómez-Arroyo, 2007); sumado a ello la edad, el tiempo de exposición, hábitos alimenticios, la clase de pesticida utilizado y equipo de protección personal.

Según un estudio nos dice: “El genotipo es el responsable de las diferencias interindividuales en la capacidad de activar o desintoxicar sustancias genotóxicas reconocidas como biomarcadores de susceptibilidad a mutaciones, cáncer y otras enfermedades” (Martínez-Valenzuela y Gómez-Arroyo, 2007).

1.3. MICRONÚCLEOS

El ensayo de micronúcleos fue desarrollada por W. Schmid en 1975, la cual se inició a practicar en médula ósea del ratón; posteriormente, pasó a varios tejidos y especies; técnica que en la actualidad es aplicada ampliamente. Los micronúcleos son fragmentos de cromosomas o cromosomas completos que espontáneamente o por causa de agentes pierden su estructura original; en el campo de la hematología se llaman cuerpos de Howell-Jolly y su forma es generalmente redonda o almendrada, con un diámetro que varía desde 0.4 a 1.6 μm (Zuñiga y Gómez, 2006; Rosales-Rimache, et al, 2013).

Los micronúcleos se forman a partir de material cromosómico que se ha rezagado durante la fase mitótica de disyunción anafásica (proceso donde se separan las dos cromátidas hermanas hacia cada uno de los polos para posteriormente dar lugar a las dos células hijas, genéticamente idénticas), se puede dar por inhibición del desplazamiento de los cromosomas en la anafase (**evento aneugénico**) o impide la fijación de las fibras del huso mitótico al cinetocoro, generando fragmentos cromosómicos acéntricos (carentes de centrómero) que no se integran al núcleo de la célula hija después de la anafase (**evento clastogénico**) (Corredor-Santamaría et al., 2012). Es decir, el material cromosómico que no llega a ninguno de los dos polos, es debido a rotura o malfuncionamiento del aparato mitótico, por tanto, no se incluyen en ninguno de los dos núcleos que van a constituir las

células hijas; formando por sí sólo, un núcleo de tamaño muy pequeño denominado **micronúcleo (Figura 5)**, (Klaassen y Watkins, 2005; Torres-Bugarín et al., 2013), los cuales se rodean de membrana nuclear y aparecen en el citoplasma siendo perfectamente visibles al microscopio óptico (Lobo y Bolaños, 2014).

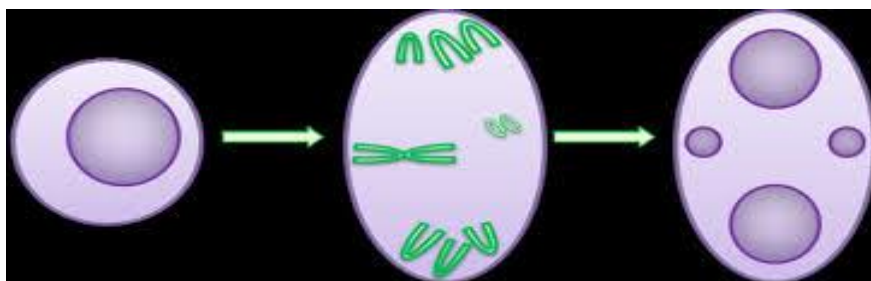


Figura 5. Formación de micronúcleo.

Fuente: Lobo, T. y Bolaños, A. (2014). Micronúcleos: biomarcador de genotoxicidad en expuestos a plaguicidas. Venezuela. Salus.

Elaborado por: T. Lobo y A. Bolaños

Existen 2 efectos principales acerca de la exposición de seres humanos a mutágenos. Primero, un aumento de mutaciones en las células germinales humanas (óvulos, espermatozoides y sus precursores) pueden causar un aumento de la incidencia de enfermedad genética en generaciones futuras. Segundo, las mutaciones en células somáticas pueden contribuir a diversos trastornos, más notablemente cáncer, en individuos expuestos (Klaassen y Watkins, 2005).

Las células que podemos observar con mayor frecuencia, mediante la exfoliación de la mucosa bucal (**Figura 6**), son:

- ∞ **Células normales (CN):** poseen un núcleo redondo u oval, más pequeño en relación al citoplasma; son más grandes que las células basales.
- ∞ **Célula micronucleada (CMN):** Presenta dos núcleos, el principal y uno más pequeño denominado micronúcleo, este último tiene forma redonda o almendrada, mide entre 1/3 y 1/16 del núcleo principal, presenta la misma estructura que el núcleo principal (Torres-Bugarín et al., 2013).
- ∞ **Células binucleadas(CB):** presenta 2 núcleos dentro de la célula. Probablemente no involucra una interacción directa con el ADN, son producidas a causa de procesos de interferencia que ocurren tarde en la división celular.
- ∞ **Células con núcleo en “broken eggs” (huevo quebrado):** el núcleo aparece con una protuberancia de tamaño variable.

- ∞ **Células con núcleo picnótico:** se observa encogido. En altos niveles es una respuesta de lesión o daño celular.
- ∞ **Células con núcleo donde la cromatina está condensada:** en altos niveles es una respuesta de lesión celular, se distingue de la cariorresis porque la membrana nuclear está intacta.
- ∞ **Células con núcleo en cariorresis o desintegración nuclear:** donde la membrana nuclear desaparece y la cromatina se observa condensada en grupos.
- ∞ **Células con núcleos en cariólisis o disolución nuclear:** donde la membrana nuclear se conserva y la cromatina está en disolución (Castro et al., 2004).

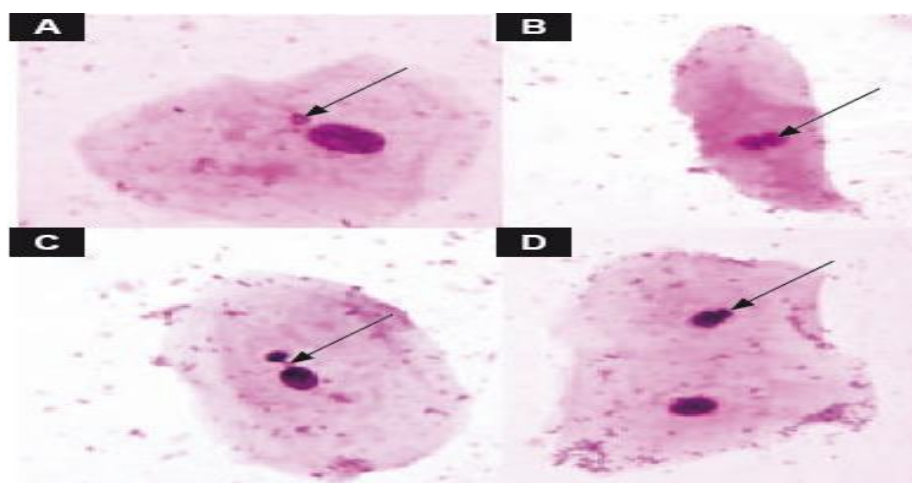


Figura 6. Micronúcleos y anomalías nucleares. A. Célula micronucleada. B. Célula binucleada. C. Células puente. D. Célula brote.

Fuente: Rosales-Rimache, J.; Malca, N.; Alarcón, J.; Chávez, M. y Gonzáles, M. (2013) *Daño genotóxico en trabajadores de minería artesanal expuestos al mercurio*. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública; 30(4):595-600

Elaborado por: J. Rosales-Rimache, N. Malca, J. Alarcón, M. Chávez y M. Gonzáles

Las diferentes características permiten que la prueba de identificación de anomalías nucleares sea empleada como:

- a. Marcador de daño al ADN (**micronúcleos y núcleo lobulado**).
- b. Defectos en la citocinesis (**células binucleadas**).
- c. Evidencia de muerte celular (**cromatina condensada, cariorrexis, núcleo picnótico, y cariólisis**).
- d. Indicadores de diferentes etapas de necrosis, (**núcleo picnótico, cromatina condensada, cariorrexis, cariólisis**).
- e. Identificador de respuesta al daño celular (**núcleo picnótico y cromatina condensada**) (Torres-Bugarín et al., 2013).

1.4. PRUEBAS BIOQUÍMICAS

Las pruebas bioquímicas son empleadas para determinar si existe daño a nivel de un órgano blanco; teniendo en cuenta lo mencionado, las pruebas analíticas a describir nos ayudarán a medir y confirmar si existe algún tipo de perjuicio que los fitosanitarios pudiesen ocasionar.

1.4.1. Transaminasa glutámico oxalacética

Constituïda por dos isoenzimas (citoplasmática y mitocondrial) (Figueroa y Mejía, 2015), la encontramos en el corazón, músculo esquelético y células hepáticas, en estos lugares sus concentraciones son elevadas debido a que son tejidos altamente metabólicos; su proporción es menor cuando se localizan en riñones, cerebro, páncreas, pulmón, eritrocitos y leucocitos. Es por ello que por sí sola, no es específica para determinar patologías hepáticas (Ángel y Mejía, 2006; Pagana y Pagana, 2015).

Cuando las células se lisan, la TGO se libera y pasa a la sangre aumentando sus concentraciones, pero esto se da por el tiempo transcurrido desde que se produce la lesión hasta la toma de sangre; esta enzima se eleva 8 h después de la lesión celular, con un punto máximo de las 24 a 36 h después, y vuelven a la normalidad en 3 a 7 días. Su vida media es de 48 horas (García y Zurita, 2010). Si la lesión celular es de tipo crónico, las concentraciones se incrementan de manera persistente.

Las concentraciones séricas de TGO se comparan a menudo con las de TGP. Por lo general, la relación TGO/TGP es > 1 en pacientes con cirrosis alcohólica, congestión hepática y tumor metastásico hepático. Relaciones < 1 pueden observarse en sujetos con hepatitis aguda, hepatitis viral o mononucleosis infecciosa. La relación es menos precisa si las concentraciones de TGO exceden 10 veces los valores normales (Pagana y Pagana, 2015).

FACTORES DE INTERFERENCIA

- Embarazo (disminuye TGO).
- Ejercicio (aumento TGO).
- Falsa disminución de TGO en: uremia o cetoacidosis diabética.
- Fármacos como: antihipertensivos, compuestos colinérgicos, anticoagulantes cumarínicos, anticonceptivos orales, entre otros, que producen aumento TGO.

SIGNIFICADO CLÍNICO

Los valores normales en mujeres es hasta 31 U/l y en hombres hasta 37 U/l.

- **Valores elevados:** Hepatitis, cirrosis hepática, lesión hepática inducida por fármacos, metástasis hepática, necrosis hepática (etapa inicial), mononucleosis infecciosa con hepatitis, proceso hepático infiltrativo (ej., tumor), enfermedades musculares esqueléticas, traumatismo musculoesquelético, traumatismo múltiple, quemaduras profundas graves, distrofia muscular progresiva, convulsiones recientes, enfermedades musculares primarias (ej., miopatía, miositis), anemia hemolítica aguda, pancreatitis aguda (Pagana y Pagana, 2015).
- **Valores disminuidos:** enfermedad renal aguda, beriberi, cetoacidosis diabética, embarazo, diálisis renal crónica (Pagana y Pagana, 2015).

1.4.2. Transaminasa Glutámico Pirúvica

Enzima encargada de catalizar la transferencia de grupos amino, formando el metabolito piruvato. Su vida media es de 18 horas (García y Zurita, 2010). En mayor proporción la encontramos en el hígado y de manera más baja en riñones, corazón y músculo esquelético. Las lesiones o enfermedades que afectan al parénquima hepático provocan la liberación de esta enzima hepatocelular a la sangre, lo cual eleva las concentraciones séricas. Es más específica en enfermedad hepatocelular, cuando este trastorno es de origen no viral, la relación TGP/TGO es <1 ; en cambio, en la hepatitis viral, la relación es >1 (Pagana y Pagana, 2015).

FACTORES DE INTERFERENCIA

- Inyecciones intramusculares (IM) previas, aumentan TGP.
- Fármacos (aumentan TGP) como: ácido nalidíxico, alopurinol, ampicilina, anticonceptivos orales, carbamazepina, cefalosporinas, nitrofurantoína, oxacilina, paracetamol, salicilatos, entre otros.

SIGNIFICADO CLÍNICO

Los valores normales son: mujeres (hasta 35 U/l) y hombres (hasta 50 U/l).

- **Valores elevados:** hepatitis, necrosis hepática, isquemia hepática, enfermedad hepática alcohólica, cirrosis, colestasis, tumor hepático, fármacos hepatotóxicos, ictericia obstructiva, quemaduras graves, traumatismo del

músculo estriado, miositis, pancreatitis, infarto de miocardio, mononucleosis infecciosa (Pagana y Pagana, 2015).

- **Valores disminuidos:** consumo de penicilamina, fenotiazinas (Pagana y Pagana, 2015).

1.4.3. Gamma glutamil transferasa

Participa en la transferencia de aminoácidos y péptidos a través de la membrana celular. Las concentraciones más altas de esta enzima se encuentran en el hígado y el tracto biliar; mientras que las más bajas se identifican en riñón, bazo, corazón, intestino, cerebro y glándula prostática. Esta prueba se emplea para reconocer disfunción de las células hepáticas y es muy precisa para indicar aun el grado más pequeño de colestasis (Pagana y Pagana, 2015).

FACTORES DE INTERFERENCIA

- Embarazos avanzados (disminuyen γ -GT).
- Fármacos como alcohol, fenobarbital y fenitoína (aumentan γ -GT).
- Fármacos como clofibrato y anticonceptivos orales (disminuyen γ -GT).

SIGNIFICADO CLÍNICO

Los valores normales son: mujeres (hasta 42 U/l) y hombres (hasta 61 U/l).

- **Valores elevados:** enfermedades hepáticas (ej. Hepatitis, cirrosis, necrosis hepática, tumor, fármacos hepatotóxicos, colestasis, ictericia), infarto miocardio, enfermedades pancreáticas, virus Epstein-Barr (EBV) (Pagana y Pagana, 2015).
- **Valores disminuidos:** desnutrición, anticonceptivos orales (Pagana y Pagana, 2015).

1.4.4. Fosfatasa alcalina

Sirve de índice en enfermedad ósea o hepática pero acompañada de otras pruebas. Se origina principalmente en los huesos, pero la podemos encontrar en bajas concentraciones en hígado, placenta riñón e intestinos (Ángel y Mejía, 2006). La fosfatasa alcalina posee varias isoenzimas (**Figura 7**), las cuales son producidas por diferentes

tejidos, siendo una ventaja para diferenciar entre lesiones del tejido óseo u hepático; a continuación una breve descripción:

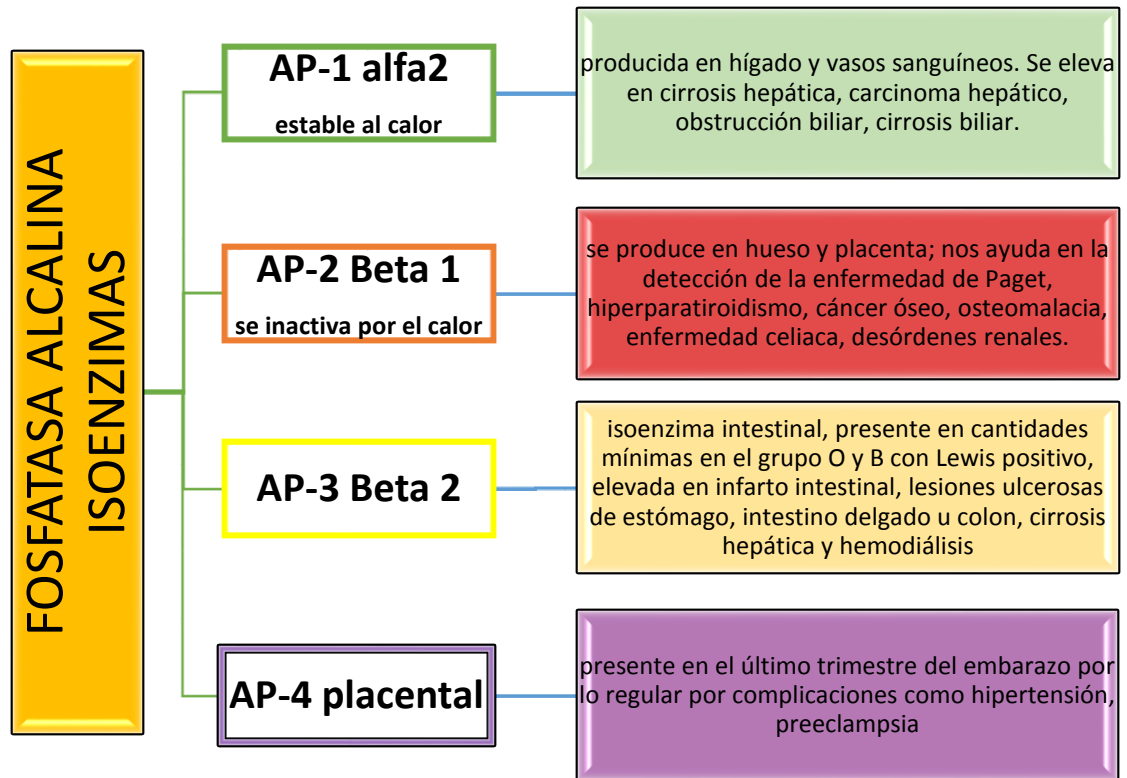


Figura 7. Isoenzimas de ALP

Fuente: Mejía, G. y Mejía, M. (2006). *Interpretación clínica del laboratorio* (7th ed.). Bogotá, Colombia: Editorial Médica Internacional

Elaborado por: Mayra Carrión Carrión

FACTORES DE INTERFERENCIA

- Embarazo (aumenta ALP), pero cuando ésta disminuye es signo de muerte fetal.
- Fármacos como: ácido nicotínico, alprazolam, anticonvulsivantes, antineoplásicos, danazol, fluconazole (aumenta ALP).
- Fármacos como: arsenicales, calcifediol, calcitrol (disminuye ALP).

SIGNIFICADO CLÍNICO

Los valores normales son de 60-1700 U/L.

- **Valores elevados:** deficiencia de vitamina D, raquitismo, enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo, fracturas en consolidación, metástasis óseas, ictericia, absceso hepático (Ángel y Mejía, 2006).
- **Valores disminuidos:** bloqueo en el crecimiento (Ángel y Mejía, 2006).

1.4.5. Colinesterasa

La colinesterasa es una enzima que hidroliza la colina y varios de sus ésteres como la ACh, esencial para la conducción del impulso nervioso (Carmona-Fonseca, 2006), produciendo sinapsis colinérgica (Auquilla, 2015), la cual se produce de la siguiente manera (**Figura 8**):

1. **Liberación de ACh:** llega el impulso nervioso a los bulbos terminales, abre los canales de voltaje, ingresan iones de Ca^{2+} ; estimula la exocitosis de las vesículas sinápticas liberando la ACh en la hendidura sináptica.
2. **Activación de los receptores de ACh:** al unirse dos moléculas de ACh al receptor de la placa motora abre un canal iónico del receptor colinérgico, permitiendo que atraviese el Na^+ la membrana.
3. **Producción del potencial de acción muscular:** aumenta la carga positiva en el interior por la entrada del Na^+ , luego se propaga por el sarcolema hacia el sistema de túbulos T, lo que hace que el retículo sarcoplásmico libere al sarcoplasma el Ca^{2+} almacenado en éste, y se contraiga la fibra muscular.
4. **Terminación de la actividad de ACh:** la unión de ACh dura brevemente, ya que ésta es degradada con rapidez por AChE; descomponiéndola en colina y acetil- CoA, los mismos que no pueden activar al receptor colinérgico (Albano, 2015).

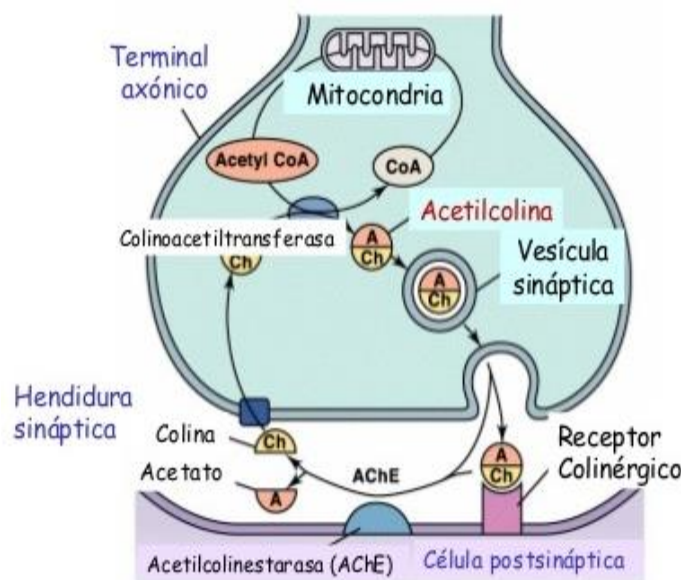


Figura 8. Transmisión del impulso nervioso en la sinapsis colinérgica.
Fuente: Albano, V. (2015) Unión neuromuscular. Ciencias biológicas.
Disponible en: <http://losseresvivosysumedio.blogspot.com/2015/06/union-neuromuscular.html>
Elaborado por: V. Albano

El proceso de reacción química de este proceso es la siguiente (**Figura 9 y 10**):

Primero:

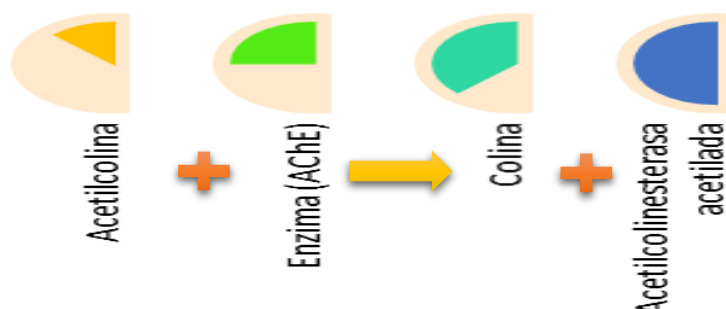


Figura 9. Proceso de reacción

Fuente: Auquilla, B. (2015). *Efectos colinesterásicos y contaminación del agua causados por el uso de plaguicidas en zonas agrícolas del cantón Santa Isabel.* Cuenca, Ecuador. Universidad de Cuenca

Elaborado por: B. Auquilla

Segundo:

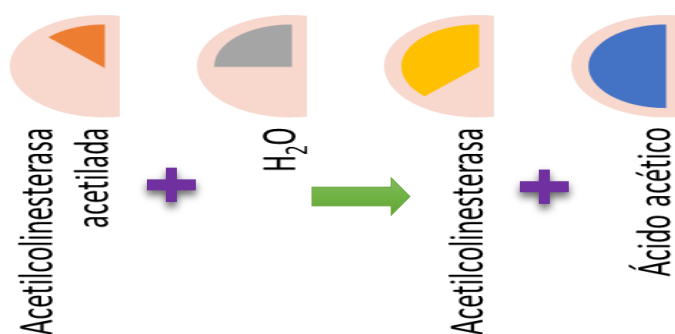


Figura 10. Proceso de reacción

Fuente: Auquilla, B. (2015). *Efectos colinesterásicos y contaminación del agua causados por el uso de plaguicidas en zonas agrícolas del cantón Santa Isabel.* Cuenca, Ecuador. Universidad de Cuenca

Elaborado por: B. Auquilla

Existen 2 tipos:

- Colinesterasa verdadera, eritrocitaria, específica, tipo E o AChE.** Hidroliza la ACh en la placa motora principal. Se encuentra principalmente dentro de los eritrocitos, en las terminaciones nerviosas de los nervios colinérgicos y músculos (Figuerola y Mejía, 2015; Chuquiana, 2016).
- Colinesterasa del suero o plasma, inespecífica, butirilcolinesterasa, tipo S o BChE.** Presente de manera soluble en casi todos los tejidos en especial en hígado, plasma, músculo liso, adipocitos y en bajas concentraciones en el SNC y SNP (Wiener, 2000). Hidroliza a la BCh y ACh (Sánchez-Chávez y Salceda, 2008). Se inhibe frente a organofosforados y carbamatos (Toro et al., 2017; Chuquiana, 2016). Su deficiencia inhibe la actividad de la ChE del suero y desencadena transitoriamente trastornos visuales.

La diferencia entre los 2 tipos de colinesterasa está en su preferencia por sustratos, la AChE hidroliza la ACh más rápido y la BChE hidroliza la BCh más rápido y la ACh de forma más lenta. Además la AChE es el biomarcador de elección para utilizar en casos de exposición crónica a pesticidas y la BChE constituye una ayuda importante para el diagnóstico de las intoxicaciones agudas (Wiener, 2000; Figueroa y Mejía, 2015). Es decir, cuando disminuye la BChE es por la exposición de corta duración a fitosanitarios produciendo hepatopatías crónicas, desnutrición e hipoalbuminemia (Auquilla, 2015).

SIGNIFICADO CLÍNICO

Los valores normales son: 3200-9000 U/L.

- **Valores elevados:** hiperlipemia, nefrosis, diabetes, obesidad(Doadrio, 2014; (tuotromedico.com, 2017)
- **Valores disminuidos:** intoxicación por pesticidas, enfermedades hepáticas, déficit congénito de pseudocolinesterasa (tuotromedico.com, 2017)

CAPITULO II. OBJETIVOS DEL PROYECTO

2.1 Objetivo general del proyecto.

- Establecer la frecuencia de micronúcleos en células epiteliales bucales y parámetros bioquímicos sobre de función hepática de los pobladores de la parroquia Colaisaca, expuestos a pesticidas.

2.2 Objetivos específicos del proyecto.

- Determinar la frecuencia de micronúcleos presentes en donantes de la Parroquia Colaisaca y un grupo control.
- Establecer los valores de ChE, TGO, TGP, γ -GT y ALP presentes en donantes de la Parroquia Colaisaca y un grupo control.

CAPITULO III. MÉTODOS

3.1 Población y Muestra

Población: 44 individuos que tienen contacto directo con los pesticidas (Grupo expuesto) y 37 individuos (Grupo no expuesto) que no tienen contacto directo con los plaguicidas entre hombres y mujeres de la Parroquia Colaisaca, Cantón Calvas, Provincia de Loja.

Muestra: Raspado de la mucosa bucal y sangre venosa.

3.2 Criterios de inclusión y exclusión de los pobladores con contacto directo a productos químicos

- Criterios de Inclusión

Individuos que tengan contacto con plaguicidas.

Individuos que sean >18 años y < 65 años.

- Criterios de exclusión

Individuos que no tengan contacto con plaguicidas.

Individuos que sean <18 años y > 65 años.

Muestras de raspado de la mucosa bucal que hayan tenido contacto con la lengua o paladar.

Muestras que se encuentren hemolizadas.

3.3 Criterios de inclusión y exclusión de los pobladores que no tengan contacto con productos químicos

- Criterios de Inclusión

Individuos que no tengan contacto con plaguicidas.

Individuos entre >18 años y < 65 años.

- Criterios de exclusión

Individuos que tengan contacto directo a plaguicidas.

Individuos entre <18 años y >65 años.

Muestras de raspado de la mucosa bucal que hayan tenido contacto con la lengua o paladar

Muestras que se encuentren hemolizadas.

3.4 Recolección de datos y toma de muestras

1. Se comunicó al paciente el propósito de la investigación.

2. Se solicitó firme el consentimiento informado, en caso de que esté de acuerdo, para la obtención de datos y respectiva toma de muestras.
3. Se procedió a tomar datos personales, antropométricos, así como el nombre de los plaguicidas que más emplean.
4. Se indicó los pasos a seguir para la obtención de muestras de raspado de mucosa bucal y flebotomía.
5. Se efectuó la toma de muestra sanguínea para llevar a cabo el análisis de las mismas en: biometría hemática, perfil lipídico, úrea, creatinina, glucosa, TGO, TGP, γ GT, ALP y ChE.
6. Se realizó la obtención de muestras de raspado bucal para efectuar el ensayo de micronúcleos.

3.5 Ensayo de micronúcleos

Para poder efectuar el ensayo de micronúcleos se procedió:

1. Obtención de una muestra de raspado de la mejilla interna, izquierda y derecha, con movimientos de arriba hacia abajo sin tocar la lengua ni los dientes.
2. Se depositó el cepillo en un tubo de centrífuga el cual contiene 3 mL de Buffer (fijador Saccomanno el cual está constituido por 50 % de etanol y 2 % de polienteglicol diluido en agua) con pH 7.
3. Éste, se centrifugó a 6800 r.p.m. por 10 min, para luego retirar el sobrenadante.
4. En el tubo centrífuga que contiene la muestra se efectuó un lavado con PBS eliminando el sobrenadante, éste proceso se repite 3 veces, hasta obtener el pellet.
5. Se colocó sobre éste 1 mL de fijador Carnoy y 50 μ L de DMSO.
6. Gota a gota se dejó caer la muestra, para que se expanda, sobre un portaobjetos que reposa sobre un bloque de hielo.
7. Se dejará reposar la muestra en el portaobjetos por 3 días para que se fije.
8. Una vez fijada se efectuó el proceso de tinción con Giemsa por 3 min.
9. Se lavó con agua destilada.
10. Luego, las muestras reposaron por 3 min en agua destilada.
11. Se secaron las muestras a temperatura ambiente.
12. Finalmente, se las observaron directamente al microscopio con el objetivo de 40x (en caso de sobrecarga de la tinción se colocó Buffer Sorensen) y se efectuó el conteo de 2000 células por cada placa.

3.6 Pruebas enzimáticas

- **Colinesterasa. Método cinético**

En un tubo de ensayo de 3 mL se colocó 1,5 mL de reactivo de trabajo y 10 μ L de muestra, se mezcló e incubó por 30 segundos a temperatura ambiente. El espectrofotómetro fue calibrado a una longitud de onda de 405 nm, a una temperatura de 25 – 30 °C, a 1,5 min como lectura final con intervalos de lectura de cada 30 segundos con un volumen de muestra de 2 mL. Finalmente, se efectuó el cálculo que resulta del promedio de la diferencia de absorbancia por intervalo de 30 seg ($\Delta A/30s$) .

- **Fosfatasa alcalina. Método cinético**

En un tubo de ensayo de 3 mL, se colocó 1,2 mL de reactivo de trabajo y 20 μ L de muestra, luego se mezcló e incubó por 1 min a temperatura ambiente, se procedió a leer en el espectrofotómetro, calibrado a una longitud de onda de 405 nm, a una temperatura de 25 – 30 °C, a 3 min como lectura final con intervalos de lectura por minuto con un volumen de muestra de 2 mL. Finalmente, se realizó el cálculo que resulta del promedio del incremento de absorbancia por minuto ($\Delta A/min$).

3.7 Análisis de resultados

El análisis estadístico se efectuó con el programa IBM SPSS 23; en donde se relacionó los valores de los diferentes datos antropométricos y exámenes de laboratorio, mediante la prueba de chi cuadrado y U de Mann-Whitney.

CAPITULO IV. RESULTADOS

4.1 RESULTADOS

En el presente estudio se analizó el daño en la salud que provoca la exposición continua a plaguicidas en 44 pobladores expuestos y 37 pobladores no expuestos entre género masculino y femenino; estos se dividieron para su análisis: el género femenino son 29 expuestos (casos) y 25 no expuestos (controles), mientras que, del género masculino son 15 expuestos (casos) y 12 no expuestos (controles).

En la **Tabla 2**, podemos observar los datos antropométricos del género femenino que de acuerdo con la prueba de Mann-Whitney encontramos diferencias en el peso ($p < 0,001$), talla ($p = 0,002$) e IMC ($p = 0,027$), en donde el grupo no expuesto presenta valores mayores.

Tabla 2. Caracterización de la población según datos antropométricos del género femenino

DATOS ANTROPOMÉTRICOS GÉNERO FEMENINO													
		EXPUESTOS (n=29)					NO EXPUESTOS (n=25)					p	Valores de referencia
		Media	DE	Mediana	p25	p75	Media	DE	Mediana	p25	p75		
Edad	Años	44,28	14,26	42	36,5	56	42,5	11,43	42	34	52,25	0,549	
Peso	Kg	56,32	7,52	55,1	52,5	59,8	67,20	12,10	65,05	57,67	73,97	0,000	
Talla	M	1,47	0,051 7	1,47	1,43	1,51	1,52	0,049	1,525	1,49	1,56	0,002	
IMC		25,85	3,40	25,82	23,16	27,29	29,13	5,52	27,67	24,93	35,51	0,027	18.5 – 24.9

Fuente: Mayra Carrión Carrión

Elaborado por: Mayra Carrión Carrión

Dentro del análisis de la **Tabla 3**, que corresponde a biometría hemática, los valores están dentro de los parámetros normales.

Tabla 3. Biometría hemática en género femenino

HEMOGRAMA GÉNERO FEMENINO													
		EXPUESTOS (n=29)					NO EXPUESTOS (n=25)						
		Media	DE	Mediana	p25	p75	Media	DE	Mediana	p25	p75	p	Valores de referencia
Glóbulos blancos	x10 ³ /ul	6.88	1.51	6.61	6.19	7.19	7.95	2.07	8.34	6.2	9.3	0,043	4.5-10.0
Glóbulos rojos	x10 ⁶ /ul	4,66	0,37	4,59	4,34	4,86	4,70	0,48	4,62	4,33	5,00	0,755	5.0-6.0
Hb	g/dl	13,99	1,04	13,80	13,35	14,70	13,66	1,08	13,70	12,90	14,45	0,290	12-15
Hto	%	41,16	2,62	40,60	39,45	43,00	40,37	3,25	40,10	38,10	43,05	0,340	36-44
Plaquetas	x10 ³ /mm ³	269,27	68,36	273,00	223,50	321,50	296,04	71,94	285,00	243,00	347,50	0,267	140.0-450.0

Fuente: Mayra Carrión Carrión

Elaborado por: Mayra Carrión Carrión

En la **tabla 4**, se indican los valores de química sanguínea en el género femenino en donde todos los valores están normales excepto el colesterol del grupo no expuesto.

Tabla 4. Química sanguínea del género femenino

QUÍMICA SANGUÍNEA GÉNERO FEMENINO													
		EXPUESTOS (n=29)					NO EXPUESTOS (n=25)						
		Media	DE	Mediana	p25	p75	Media	DE	Mediana	p25	p75	p	Valores de referencia
Glucosa	mg/dl	86,19	39,59	78,1	69,4	86,65	89,49	12,08	87,1	82,1	93,15	0,004	≤110
Colesterol	mg/dl	218,65	58,92	217	170,5	245,5	235,8	50,07	230	210,5	257,5	0,165	≤200
HDL	mg/dl	54,7	12,29	54,7	48,05	67,4	57,93	21,39	51	42,7	75,7	0,499	≥55
LDL	mg/dl	119,06	46,34	123,4	78,15	143,3	143,11	54,03	145,9	115,65	166,5	0,051	≤150
Tg	mg/dl	161,53	88,71	131,5	94	213,5	163	118,84	125	84,5	193,5	0,762	≤150
Lípidos	mg/dl	656,20	406,46	587	455,5	702,5	634,6	177,02	577	536	708	0,527	≤800
Úrea	mg/dl	32,30	10,36	29,7	25,05	37,9	28,56	5,76	28,5	24,45	32,2	0,228	≤50
Creatinina	mg/dl	0,77	0,10	0,8	0,73	0,83	0,88	0,09	0,88	0,84	0,92	0,000	≤0,9

Fuente: Mayra Carrión Carrión

Elaborado por: Mayra Carrión Carrión

Mediante la correlación de TGO/TGP los valores < 1 puede deberse a hepatitis aguda, hepatitis viral, mononucleosis y cuando son > 1 se correlacionan con cirrosis, congestión hepática, tumor en hígado. En la **Tabla 5** observamos igualdad en este tipo de correlación.

Tabla 5. Correlación TGO/TGP de valores alterados en el género femenino

CORRELACIÓN TGO/TGP GÉNERO FEMENINO (10)		
	RELACIÓN >1	RELACIÓN <1
EXPUESTOS (6)	3 (50%)	3 (50%)
NO EXPUESTOS (4)	2 (50%)	2 (50%)

Fuente: Mayra Carrión Carrión

Elaborado por: Mayra Carrión Carrión

Según las pruebas efectuadas para determinar el perfil hepático en el género femenino, no existen valores fuera de los de referencia en ninguno de los exámenes; aunque la γ GT del grupo expuesto se encuentra en el límite de los valores de referencia. Existen diferencias significativas entre los expuestos y no expuestos TGP ($p < 0,001$) y ChE ($p = 0,001$) (Tabla 6).

Tabla 6 . Perfil hepático del género femenino

PERFIL HEPÁTICO GÉNERO FEMENINO													
		EXPUESTOS (n=29)					NO EXPUESTOS (n=25)						
		Media	DE	Mediana	p25	p75	Media	DE	Mediana	p25	p75	p	Valores de referencia
TGO	U/L	29,65	15,78	25	22	30,5	25,6	10,36	26	18	29	0,154	Hasta 31
TGP	U/L	27,68	12,32	24	18,5	34,5	21,84	18,76	16	11,5	28	0,000	Hasta 35
γGT	U/L	41,58	81,48	22	17,5	30,5	38,28	48,82	16	12	42,5	0,062	Hasta 42
ALP	U/L	125,00	65,54	117,7	89,1	140,8	114,18	49,14	99	83,05	149,05	0,574	60-170
ChE	U/L	3835,87	1182,41	3641,17	3277,81	4458,73	4833,88	989,52	4935,64	4087,8	5268,72	0,001	3200-9000

Fuente: Mayra Carrión Carrión

Elaborado por: Mayra Carrión Carrión

En el **gráfico 1**, se observa que en el grupo de expuestos del género femenino, tanto la prueba de ALP (2 casos; 8%) como ChE (6 casos; 24%) presentan valores elevados a los de referencia.

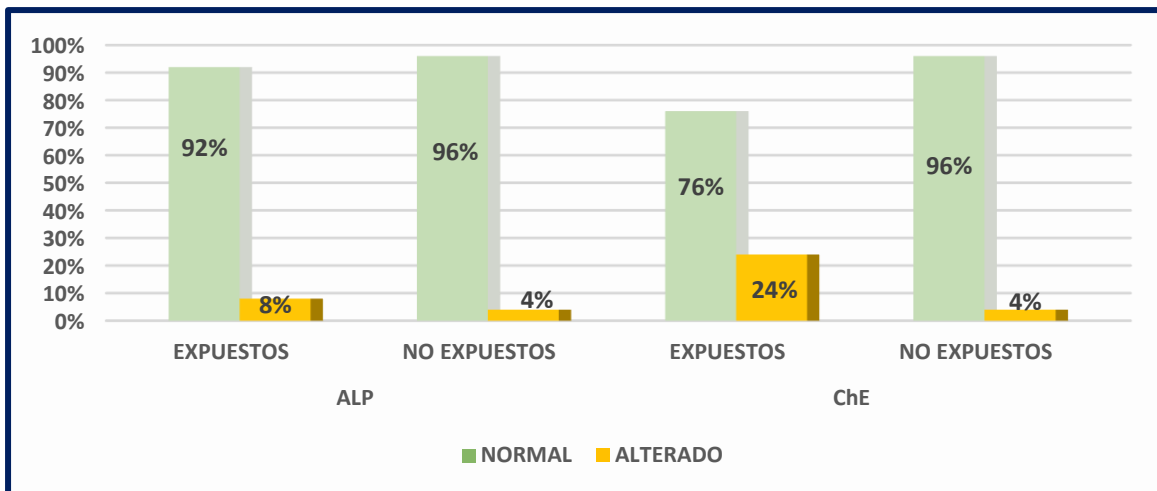


Gráfico 1. Representación de valores alterados de ALP y ChE género femenino

Fuente: Mayra Carrión Carrión

Elaborado por: Mayra Carrión Carrión

En la **Tabla 7**, dentro del análisis de micronúcleos, se observa una diferencia significativa en la frecuencia de micronúcleos ($p = 0,001$), células incompletas ($p = 0,011$), binucleadas y puentes con un valor de $p < 0,001$.

Tabla 7. Genotoxicidad en muestras de raspado bucal en el género femenino

		GENOTOTOXICIDAD GÉNERO FEMENINO				
		EXPUESTOS(n=29)		NO EXPUESTOS (n=25)		
		Media	DE	Media	DE	p
Micronúcleos	2000 cél	0,68	1,19	0,04	0,20	0,001
Células incompletas	2000 cél	0,48	0,91	0,04	0,20	0,011
Binucleadas	2000 cél	10,17	7,50	3,24	3,38	0,000
Puentes	2000 cél	3,20	2,30	1,24	1,83	0,000

Fuente: Mayra Carrión Carrión

Elaborado por: Mayra Carrión Carrión

En cuanto a los datos del género masculino, en la **Tabla 8** se observa los datos antropométricos, existiendo diferencias en peso ($p = 0,000$), talla ($p = 0,000$) e IMC ($p = 0,002$) reflejando significancia ya que $p < 0,05$, que al igual que las mujeres, presenta valores mayores el grupo no expuesto.

Tabla 8. Caracterización de la población según datos antropométricos en género masculino

DATOS ANTROPOMÉTRICOS GÉNERO MASCULINO													
EXPUESTOS (n=15)							NO EXPUESTOS (n=12)						
		Media	DE	Mediana	p25	p75	Media	DE	Mediana	p25	p75	p	Valores de referencia
Edad	años	46	11,98	45	35	58	46,67	12,63	49,5	31,5	58,5	0,807	
Peso	kg	57,27	6,81	60	53,8	61,8	80,25	18,91	73,65	68,17	98,45	0,000	
Talla	m	1,56	0,06	1,57	1,52	1,58	1,68	0,07	1,69	1,61	1,74	0,000	
IMC		23,36	2,46	23,59	20,85	25,07	27,95	5,10	26,53	25,65	29,02	0,002	18.5 – 24.9

Fuente: Mayra Carrión Carrión

Elaborado por: Mayra Carrión Carrión

Según la **Tabla 9**, al igual que en las mujeres ninguno de los parámetros se encuentra fuera de los valores de referencia.

Tabla 9. Biometría hemática en género masculino

		HEMOGRAMA GÉNERO MASCULINO											
		EXPUESTOS (n=15)					NO EXPUESTOS (n=12)						Valores de referencia
		Media	DE	Mediana	p25	p75	Media	DE	Mediana	p25	p75	p	
Glóbulos blancos	x10 ³ /ul	5,79	1,21	5,38	4,97	5,92	7,006	1,99	6,84	5,62	8,55	0,028	4.5-10.0
Glóbulos rojos	x10 ⁶ /ul	5,12	0,36	5,11	4,87	5,37	5,38	0,163	5,37	5,24	5,51	0,034	5.0-6.0
Hb	g/dl	15,45	1,08	15,4	14,9	16,2	16,00 8	0,711	16,15	15,37	16,67	0,150	14-17
Hto	%	45,19	2,95	45,2	43,6	47,7	46,05	1,61	45,95	44,65	47,17	0,380	41-50
Plaquetas	x10 ³ /mm ³	251,0 6	49,35	244	218	279	252,7 5	41,80 5	264,5	234,75	277,5	0,678	140.0- 450.0

Fuente: Mayra Carrión Carrión

Elaborado por: Mayra Carrión Carrión

En la química sanguínea según los resultados que se reflejan en el género masculino el colesterol y los triglicéridos del grupo no expuesto tienen valores superiores a los rangos de referencia (**Tabla 10**).

Tabla 10. Química sanguínea del género masculino

		QUÍMICA SANGUÍNEA GÉNERO MASCULINO											
		EXPUESTOS (n=15)					NO EXPUESTOS (n=12)						
		Media	DE	Mediana	p25	p75	Media	DE	Mediana	p25	p75	p	Valores de referencia
Glucosa	mg/dl	74,57	8,008	78,4	69,4	80,3	106,4	57,26	87,85	79,25	100,5	0,002	≤110
Colesterol	mg/dl	223,46	36,80	220	200	227	224,91	47,31	208,5	188	262,75	0,788	≤200
HDL	mg/dl	61,18	13,84	60,5	53,4	64,3	34,72	9,55	34,75	27,12	39,25	0,000	≥45
LDL	mg/dl	135,47	37,27	137,4	105,9	150	150,81	36,88	152,8	118,9	160,25	0,172	≤150
Triglicéridos	mg/dl	134	34,56	122	106	147	196,83	142,15	166,0	77,5	284,75	0,542	≤150
Lípidos	mg/dl	580,93	91,66	562	518	606	646,66	214,87	576	486,5	785,75	0,961	≤800
Úrea	mg/dl	30,62	8,20	28,3	25,7	39,3	36,3	10,29	34,8	29	43,65	0,124	≤50
Creatinina	mg/dl	0,88	0,07	0,86	0,82	0,95	1,13	0,12	1,12	1,04	1,22	0,000	≤1,1

Fuente: Mayra Carrión Carrión

Elaborado por: Mayra Carrión Carrión

Según las pruebas efectuadas para determinar el perfil hepático en el género masculino podemos observar que el único con un $p > 0,05$ es TGP ($p = 0,017$) (**Tabla 11**).

Tabla 11. Perfil hepático en el género masculino

PERFIL HEPÁTICO GÉNERO MASCULINO													
		EXPUESTOS (n=15)					NO EXPUESTOS (n=12)						
		Media	DE	Mediana	p25	p75	Media	DE	Mediana	p25	p75	p	Valores de referencia
TGO	U/L	26,93	5,49	27	24	29	31,08	16,41	27	20,5	30	0,922	Hasta 37
TGP	U/L	27,93	8,22	26	21	32	22,66	15,42	18,5	15,5	24,75	0,017	Hasta 50
γGT	U/L	47,86	35,55	38	26	51	41,16	39,44	27,5	13,75	60,75	0,157	Hasta 61
ALP	U/L	106,37	25,69	101,20	89,92	134,75	123,65	25,33	112,2	104,5	151,52	0,129	60-170
ChE	U/L	5112,02	1550,79	4996,2	3614,67	6508,30	4755,85	1362,97	4553,35	3457,59	5897,03	0,553	3200-9000

Fuente: Mayra Carrión Carrión

Elaborado por: Mayra Carrión Carrión

En la **Tabla 12**, según los datos obtenidos los resultados que reflejan un $p < 0,05$ son las células binucleadas y puente.

Tabla 12. Genotoxicidad en muestras de raspado bucal del género masculino

		GENOTOTOXICIDAD GÉNERO MASCULINO				
		EXPUESTOS(n=15)		NO EXPUESTOS (n=12)		
		Media	DE	Media	DE	P
<i>Micronúcleos</i>	2000 cél	0,933	1,387	0,333	0,492	0,427
<i>Células incompletas</i>	2000 cél	0,2667	0,593	0,000	0,000	0,107
<i>Binucleadas</i>	2000 cél	10,8	7,66	3,33	4,16	0,004
<i>Puentes</i>	2000 cél	0,833	1,466	3,73	3,03	0,002

Fuente: Mayra Carrión Carrión

Elaborado por: Mayra Carrión Carrión

DISCUSIÓN

La agricultura es el conjunto de técnicas y conocimientos para cultivar la tierra; siendo uno de los recursos más importantes del país en la producción de alimentos para la vida diaria; es por ello que debe ser continua, rápida y de buena calidad; no obstante, al tratar de cubrir estas metas se emplean excesivas cantidades de fitosanitarios con el objetivo de mejorar sus cosechas o proteger sus cultivos de plagas, generando mayor cantidad de producto en el menor tiempo; en muchas de las ocasiones, al momento de emplearlos, no se protegen adecuadamente o utilizan dosis más elevadas a las indicadas en los productos, generando daños a la salud de los agricultores. En nuestro país las fuentes principales de exportación son banano, cacao, flores, café y plátano (Agropecuaria, 2017) .

Para el presente proyecto se efectuó un muestreo en la parroquia Colaisaca ya que es una zona rural ideal para la agricultura debido a su diverso clima, en donde sus huertas son más para consumo familiar, este se encuentra ubicado en el cantón Calvas, provincia Loja (GADPColaisaca, 2015).

La obesidad y sobrepeso son factores que se presentan constantemente en nuestra sociedad debido al exceso en el consumo de grasas animales, grasas saturadas, alimentos con contenidos elevados de azúcar y la falta de actividad física. En los participantes de este estudio se observó obesidad; en la población femenina los valores se encuentran fuera del rango de referencia tanto en el grupo expuesto como no expuesto, (**Tabla 2 y Tabla 8**), siendo mayor en el grupo no expuesto; mientras que, en el género masculino, sólo los valores del grupo no expuesto están fuera de los parámetros referenciales. Probablemente la diferencia podría deberse al estilo de vida y dieta. A diferencia de otros países donde se ha observado una correlación con la exposición a plaguicidas y obesidad tanto en mujeres y hombres (Guadarrama, 2017).

El que exista sobrepeso en la población expuesta es un factor a destacar, debido a que algunos pesticidas como los organoclorados y el DDT, entre otros, tienen alta afinidad con tejidos ricos en grasas ya que poseen propiedad lipofílica (Torres, 2016;Guadarrama, 2017), acumulándose en los mismos. En un estudio efectuado en España, se menciona que la correlación que existe entre el sobrepeso u obesidad con la cantidad de pesticida encontrado se debe más al factor edad, entre más años, mayor concentración de organoclorados en el tejido adiposo (Costabeber y Emanuelli, 2002), los cuales contribuyen al aumento en el peso de las personas y desarrollo de ciertas enfermedades (Arrebola, 2013). Doadrio menciona en un análisis que aunque se los considera obesógenos a los pesticidas aún no se establece

como interacciona éste con los excesos en la dieta (Doadrio, 2014); como en el caso del malatión, según un estudio, causa una producción excesiva de células grasas, desencadenando alteraciones metabólicas y pre-disposición a la ganancia de peso (Burillo-Putze et al., 2014). Unido a ello, los niveles de colesterol observados en este trabajo se encuentran fuera de los intervalos de referencia tanto en el grupo de expuestos como no expuestos de ambos géneros (**Tabla 4 y Tabla 10**); en el género masculino el valor de triglicéridos también se encuentra fuera del rango pero solo en el grupo no expuesto teniendo un valor de 196,83 mg/dL.

Se ha observado que la exposición prolongada a fitosanitarios ocasiona apoptosis o necrosis en linfocitos, factor que ocasiona que disminuya la serie blanca (Pinilla-Monsalve et al., 2014). En el presente estudio (**Tabla 3 y Tabla 9**), si bien los valores de los glóbulos blancos se encuentran dentro de los parámetros normales, existe una disminución estadísticamente significativa en los expuestos. También se hace mención a que presenta valores disminuidos de plaquetas en el individuo con colinesterasa baja (Díaz et al., 2001); lo cual concuerda con nuestro estudio aunque estas diferencias no son significativas.

Los valores de las pruebas que evalúan el perfil hepático (**Tabla 6 y Tabla 11**) se encuentra dentro de los rangos normales tanto en el género femenino como masculino; no obstante, existe un incremento significativo en TGP ($p = 0,000$ y $p = 0,017$, respectivamente) en los grupos expuestos de ambos géneros. Estableciendo correlación con un estudio realizado en población mexicana, donde se evidencia el daño hepático ante la exposición prolongada a cipermetrina (neurotoxina de acción rápida en insectos) mediante la evaluación de transaminasas séricas (Mendoza et al., 2015); en otro estudio efectuado en una plantación de flores en Gualaceo, Ecuador; los valores de las enzimas hepáticas de los trabajadores y del grupo control, presentaron diferencias significativas en ALP y TGO aunque se encontraban dentro de los valores referenciales; en este caso, según la actividad laboral la TGO y ALP presentaron diferencias estadísticas significativas como en el caso de la ALP de trabajadores de poscosecha y cosecha, los cuales diferían de los trabajadores de bodega, esto se debía a las medidas de protección que utilizaban (Figueroa y Mejía, 2015).

Otro parámetro que presenta diferencia estadística en mujeres es la ChE ($p = 0,001$)(**Tabla 6**), donde 6 que representa el 24 % (**Gráfico 1**) presentan valores disminuidos, de los cuales 2 tienen edades mayores a 50 años, afirmando que el tiempo de exposición en la jornada laboral como el tiempo de exposición de acuerdo a la edad contribuyen al deterioro de la salud. Esto resulta similar a lo observado en Carapongo, Perú, en donde se encontró que existe diferencia de la actividad de ChE sérica de los agricultores, debido a la forma de

almacenamiento de los plaguicidas, uso de medidas de protección personal, tipo de plaguicida, edad, tiempo de exposición. Así como con respecto a sus grados de instrucción, pero no por sexo (Milla y Palomino, 2002). En Paraguay, también se identifica disminución en los valores de ChE con relación al tiempo de exposición del plaguicida (Pedrozo et al., 2017); lo mismo se determina en estudios efectuados en Cuenca, Machala y Riobamba (Ecuador) (Auquilla, 2015; Silverio et al., 2015; Chuquiana, 2016).

En cuanto al efecto genotóxico se observa que tanto en los expuestos de género femenino como en masculino (**Tabla 7 y 12**), existen diferencias entre células binucleadas y puentes; pero, el efecto más evidente de este estudio es el daño genotóxico en mujeres, existiendo un incremento de micronúcleos; ésto evidencia que la exposición a estos plaguicidas produce daño a nivel de ADN (Rosales-Rimache et al., 2013; Zotea, 2015) pudiéndose relacionar por la falta de medidas de protección personal o a la utilización de cantidades elevadas de pesticidas en relación a lo que se recomienda (Torres-Bugarín y Ramos, 2013). Los pesticidas que más se emplean en la parroquia Colaisaca son los derivados clorofenoxiacético, paraquat, y DDT. Comparando con un estudio realizado en Bolivia, donde la actividad agrícola es intensa y el manejo de los plaguicidas es indiscriminado e inadecuado, elevando el nivel de exposición. Estos factores sugieren que la exposición ocupacional a plaguicidas causó daño en el ADN, se comprueba mediante el ensayo del cometa y micronúcleos en mucosa bucal de los trabajadores agrícolas ocupacionalmente expuestos a plaguicidas en relación a los controles obteniendo $p < 0.05$, en donde los plaguicidas que causaban más daño eran los organofosforados y organofosforado/piretroide. En los compuestos organofosforados, el grupo fosforilo es un sitio electrofílico potencial que puede reaccionar con el ADN, y su grupo alquilo tiene la capacidad de interaccionar con los centros nucleofílicos de la molécula. El tiempo de exposición o años que los trabajadores llevan empleando plaguicidas, fue determinante, presentando valores significativos ($p < 0.05$). Los agricultores que usan más de 20 años plaguicidas presentan mayor daño genotóxico, en relación a los que tienen menos años de trabajo como agricultores (Lobo y Bolaños, 2014; Larrea et al., 2010). En otro estudio efectuado en población mexicana se observó más anormalidades nucleares (Zotea, 2015).

Como se ha evidenciado en este estudio, existen varios factores que causan daño al ADN, al hígado e incluso alteración en el SN, esto se debe a la exposición constante y prolongada a fitosanitarios o que no se emplearon medidas adecuadas de protección personal. Consecuencia de ello, las mujeres se ven más afectadas, pudiéndose deber a la aneuploidía del cromosoma X, menopausia y osteoporosis (Herrera, 2009; Zalacain et al., 2005). Sin embargo, otros estudios deben realizarse para confirmar y entender lo que la exposición a pesticidas puede desencadenar.

CONCLUSIONES

- Aunque los valores se encuentran dentro de los valores de referencia se observa una disminución de glóbulos blancos, y un incremento de TGP tanto en hombres como mujeres expuestos a pesticidas con respecto al control no expuesto a pesticidas.
- Existe una disminución de colinesterasa en los donantes femeninos expuestos a pesticidas.
- Se evidencia daño genotóxico tanto en hombres como en mujeres del grupo expuesto en comparación al grupo no expuesto, siendo más evidente en las mujeres, ya que el incremento de micronúcleos es 15 veces mayor.
- Cuando el tiempo de exposición (más edad, más horas de trabajo) es mayor se producen daños a nivel de ADN y de su organismo.

RECOMENDACIONES

- Se debería concientizar en los agricultores y su grupo familiar el uso adecuado de medidas de protección personal, empleo de dosis establecidas, adecuado almacenaje e incluso el aseo después de utilizar los fitosanitarios.
- Es necesario evaluar otro tipo de daños a nivel del ADN y organismo con el empleo de diferentes biomarcadores.

BIBLIOGRAFÍA

- Agropecuaria, C. de. (2017). La Importancia de la Agricultura en nuestro país. Retrieved July 30, 2018, from <http://www.utn.edu.ec/ficaya/carreras/agropecuaria/?p=1091>
- Aiassa, D., & Bosch, B. (2015). *Toxicología genética y salud ambiental* (1st ed.). Córdoba.
- Aiassa, D., Mañas, F., Bosch, B., Gentile, N., Bernardi, N., & Gorla, N. (2012). Biomarcadores de daño genético en poblaciones humanas expuestas a plaguicida. *Acta Biológica Colombiana*, 17(3), 485–510.
- Albano, V. (2015). Unión neuromuscular. Retrieved July 27, 2018, from <http://losseresvivosysumedio.blogspot.com/2015/06/union-neuromuscular.html>
- Ángel, G., & Mejía, M. (2006). *Interpretación clínica del laboratorio* (7th ed.). Bogotá, Colombia: Editorial Médica Panamericana.
- ArgenBio. (2017). ¿Para qué se usa el glifosato. Retrieved May 3, 2018, from <http://www.argenbio.org/ad uploads/Glifosato.pdf>
- Arrebola, J. (2013). Diabetes , obesidad y alteradores endocrinos. *Revista Salud Ambiental*, 13, 73–75.
- Auquilla, B. (2015). *Efectos colinesterásicos y contaminación del agua causados por el uso de plaguicidas en zonas agrícolas del cantón Santa Isabel*. Universidad de Cuenca.
- Bedmar, F., Ferraro, D., Rositano, F., Wolansky, M., & Martínez-Ghersa, M. (2011, May). Informe especial sobre plaguicidas agrícolas. *Ciencia Hoy*, 10–16. Retrieved from <https://www.agro.uba.ar/users/semmarti/Usotierra/CH Plaguicidas fin.PDF>
- Bello, J., & López, A. (2001). *Fundamentos de ciencia toxicológica* (1st ed.). Madrid, España: Díaz de Santos.
- Benitez-Leite, S., Macchi, M., Fernández, V., Franco, D., Ferro, E., Mojoli, A., ... Sales, L. (2010). Daño celular en una población infantil potencialmente expuesta a pesticidas. *Pediatr.*, 37(2), 97–106. Retrieved from <http://scielo.iics.una.py/pdf/ped/v37n2/v37n2a04.pdf>
- Burillo-Putze, G., Luzardo, O. P., García, C. P., Zumbado, M., Yanes, C., Del Mar Trujillo-Martín, M., ... Boada, L. D. (2014). Exposición a plaguicidas persistentes y no

- persistentes en población no expuesta laboralmente de la isla de Tenerife. *Gaceta Sanitaria*, 28(4), 301–304. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2013.11.003>
- Carmona-Fonseca, J. (2006). Relación entre los niveles de colinesterasa y los grupos sanguíneos. *Acta Académica Colombiana*, 31(3).
- Castro, R., Ramírez, V., & Cuenca, P. (2004). Micronúcleos y otras anormalidades nucleares en el epitelio oral de mujeres expuestas ocupacionalmente a plaguicidas. *Revista de Biología Tropical*, 52(3), 611–621.
- Chuquiana, M. (2016). *Determinación del nivel de colinesterasa sérica y enzimas del perfil hepático (AST, ALT, APL, bilirrubinas y GGT) en los agricultores de la comunidad de Guaslán Grande del cantón Riobamba que están expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos*. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.
- Corredor-Santamaría, W., Mora-Romero, C., Escobar-Buitrago, P., Cruz-Casallas, P., & Velasco-Santamaria, Y. (2012). Inducción de micronúcleos y otras anormalidades nucleares en *Astyanax gr. bimaculatus* (Pisces : Characidae) expuestas a fenantreno. *Orinoquia Suplemento*, 16, 237–247.
- Costabeber, I., & Emanuelli, T. (2002). Influencia de hábitos alimentarios sobre las concentraciones de pesticidas organoclorados en tejido adiposo. *Ciênc. Tecnol. Aliment.*, 22(1), 54–59.
- Del Puerto, A., Suárez, S., & Palacio, D. (2014). Efectos de los plaguicidas sobre el ambiente y la salud. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 52(3), 372–387. https://doi.org/http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032014000300010
- Díaz, V., Pistilli, N., Guillén, R., Melgarejo, M., & Velázquez, G. (2001). Valores Hematológicos en individuos expuestos accidentalmente a insecticidas organofosforados. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, 1(1), 1–4.
- Doadrio, A. (2014). Contaminación y obesidad. obesógenos. *Monografías de La Real Academia Nacional de Farmacia*, 2, 234–265.
- Faúndez, E., Le Bert Z, M., Moreno, M. V., & Ramírez, C. (2011). Interacciones medicamentosas en dermatología. *Revista Chilena Dermatología*, 27(3), 360–366.
- Fernández, D., Mancipe, L., & Fernández, D. (2010). INTOXICACIÓN POR

ORGANOFOSFORADOS. *Revista Med*, 18(49), 84–92.

Ferrer, A. (2003). Intoxicación por plaguicidas. *ANALES Sis San Navarra*, 26, 155–171.

<https://doi.org/10.4321/S1137-66272003000200009>

Figuerola, Y., & Mejía, E. (2015). *Determinación de acetilcolinesterasa, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa en trabajadores de la plantación DREAMROS ubicada en la parroquia Jadán*. Universidad de Cuenca.

GADP. (2014). GADP Colaisaca - Geografía. Retrieved January 3, 2018, from

<http://colaisaca.gob.ec/parroquia/geografia>

GADPColaisaca. (2015). Plan de Desarrollo y Ordenamiento Territorial, 269.

García, M., & Zurita, A. (2010). Transaminasas: Valoración y significación clínica.

Protocolos Diagnóstico-Terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNPAEP, 267–275. Retrieved from

<https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/transaminasas.pdf>

Gil Hernández, F. (2012). *Tratado de Medicina del trabajo* (2nd ed.). Barcelona, España:

Elsevier.

Guadarrama, I. (2017). *Plaguicidas y su relación con sobrepeso y obesidad en la población agrícola de Villa Guerrero, estado de México*. Universidad Autónoma del Estado de México.

Herrera, D. (2009). *Evaluar la actividad genotóxica del extracto metanólico de Gynoxis verrucosa mediante el ensayo CBMN en la línea celular astrocitoma cerebral (D384)*.

Universidad Técnica Particular de Loja.

INEC. (2014). Uso Manejo de Agroquímicos en la Agricultura. Retrieved January 3, 2018,

from [http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-](http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Encuestas_Ambientales/plaguicidas/Plaguicidas-2014/Modulo_Uso_y_Manejo_de_Agroquimicos.pdf)

[inec/Encuestas_Ambientales/plaguicidas/Plaguicidas-](http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Encuestas_Ambientales/plaguicidas/Plaguicidas-2014/Modulo_Uso_y_Manejo_de_Agroquimicos.pdf)

[2014/Modulo_Uso_y_Manejo_de_Agroquimicos.pdf](http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Encuestas_Ambientales/plaguicidas/Plaguicidas-2014/Modulo_Uso_y_Manejo_de_Agroquimicos.pdf)

Jaramillo, F., Rincón, A., & Rico, R. (2009). *Toxicología ambiental*. Aguascalientes, México:

Departamento Editorial Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Klaassen, C., & Watkins III, J. (2005). *Fundamentos de toxicología* (1st ed.). España:

McGrawHill Interamericana.

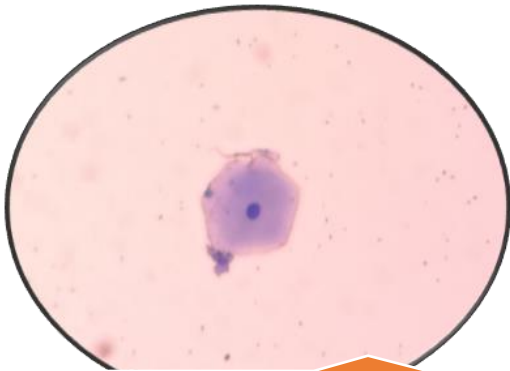
- Klaassen, C., & Watkins, J. (2005). *Fundamentos de toxicología* (5th ed.). España: McGraw-Hill.
- Larrea, M., Tirado, N., & Ascarrunz, E. (2010). Daño genotóxico por exposición a plaguicidas en agricultores del Municipio de Luribay. *BIOFARBO*, 18(2), 31–43.
Retrieved from http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/rbfb/v18n2/a04_v18n2.pdf
- Lobo, T. M., & Bolaños, A. (2014). Micronúcleos: Biomarcador de genotoxicidad en expuestos a plaguicidas. *Salus*, 18(2), 18–26.
- MAGAP y Agrocalidad. (2017). Reporte de productos de insumos agrícolas. Retrieved January 3, 2018, from <http://www.agrocalidad.gob.ec/wp-content/uploads/2013/11/plaguicidas-registrados-19-05-2017.pdf>
- Martínez, C., & Gómez, S. (2007). RIESGO GENOTÓXICO POR EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS EN TRABAJADORES AGRÍCOLAS. *Rev. Int. Contam. Ambient*, 23(4), 185–200.
- Mencías, E., & Mayero, L. (2000). *Manual de toxicología* (1st ed.). Madrid, España: Díaz de Santos. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Mendoza, E., González-Ramírez, C., Martínez-Saldaña, M., Avelar-González, F., Valdivia-Flores, A., Aldana-Madrid, M., ... Jaramillo-Juárez, F. (2015). Estudio de exposición a malatión y cipermetrina y su relación con el riesgo de daño renal en habitantes del municipio de Calvillo Aguascalientes , México Study of exposure to malathion and cypermethrin and its relationship with the risk. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceúticas*, 46(3), 62–72.
- Milla, O., & Palomino, W. (2002). *Niveles de colinesterasa sérica en agricultores de la localidad de Carapongo (Perú) y determinación de residuos de plaguicidas inhibidores de la acetilcolinesterasa en frutas y hortalizas cultivadas*. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Retrieved from http://cybertesis.unmsm.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/cybertesis/1100/Palomino_hw.pdf?sequence=1
- Pagana, K., & Pagana, T. (2015). *Laboratorio Clínico. Indicaciones e interpretación de resultados* (1st ed.). México: El Manual Moderno.
- Pastor, S. (2002). *Biomonitorización citogenética de cuatro poblaciones agrícolas europeas*,

- expuestas a plaguicidas, mediante el ensayo de micronúcleos*. Universitat de Barcelona. Retrieved from <http://www.tdx.cat/handle/10803/3858>
- Pedrozo, M. E., Ocampos, S., Galeano, R., Ojeda, A., Cabello, A., & De Assis, D. (2017). Casos de intoxicación aguda por plaguicidas en la colonia Puerto Pirapó, Itapúa, Paraguay, febrero de 2014. *Biomédica*, 37(2), 158–163. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i3.3264>
- Piña, J. (2012, December). Clasificación Toxicológica y Etiquetado de Productos Fitosanitarios . Criterios Regulatorios Locales e Internacionales. *ILSI Argentina*, II, 22. Retrieved from www.ilsa.org.ar
- Pinilla-Monsalve, G., Manrique-Hernandez, E., Caballero-Carvajal, A., Gómez-Rodríguez, E., Marín-Hernández, L., Portilla-Portilla, A., ... Gamboa-Tolosa, N. (2014). *Neurotoxicología de plaguicidas prevalentes en la región Andina Colombiana. Médicas UIS* (Vol. 27).
- Repetto, M., & Repetto, G. (2009). *Toxicología Fundamental* (4th ed.). Sevilla.
- Rosales-Rimache, J., Malca, N., Alarcón, J., Chávez, M., & Gonzáles, M. (2013). Daño genotóxico en trabajadores de minería artesanal expuestos al mercurio. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 30(4), 595–600.
- Sánchez-Chávez, G., & Salceda, R. (2008). Enzimas polifuncionales: el caso de la acetilcolinesterasa. *REB*, 27(2), 44–51.
- Silverio, C., Ramón, G., & Guzmán, E. (2015). Agricultores expuestos a compuestos organofosforados en el sitio la Cuca , cantón Arenillas , provincia de El Oro, 1, 35–37.
- Sociedad Redacción. (2017). 200 mil personas mueren anualmente por pesticidas. Retrieved from <https://www.eltelegrafo.com.ec/noticias/sociedad/4/200-mil-personas-mueren-anualmente-por-pesticidas>
- Toro, B. M., Rojas, A. E., & Díaz, J. A. (2017). Niveles de colinesterasa sérica en caficultores del Departamento de Caldas, Colombia. *Rev. Salud Pública*, 19(3), 318–324. <https://doi.org/10.15446/rsap.v19n3.52742>
- Torres-Bugarín, O., Guadalupe Zavala-Cerna, M., Macriz-Romero, N., Flores-García, A., Luisa Ramos-Ibarra, M., & en Olivia Torres-Bugarín, D. C. (2013). Procedimientos básicos de la prueba de micronúcleos y anomalías nucleares en células exfoliadas de

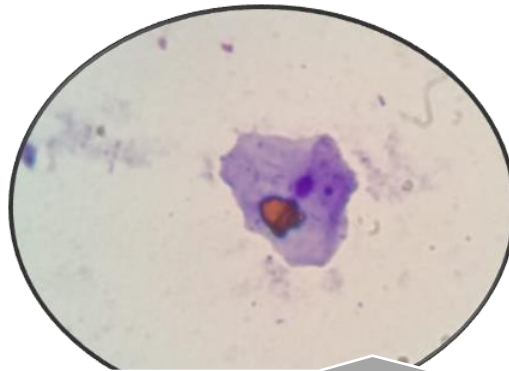
- mucosa oral. *El Residente*, 8(1), 4–11. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2013/rr131b.pdf>
- Torres-Bugarín, O., & Ramos-Ibarra, M. L. (2013). Utilidad de la Prueba de Micronúcleos y Anormalidades Nucleares en Células Exfoliadas de Mucosa Oral en la Evaluación de Daño Genotóxico y Citotóxico. *International Journal of Morphology*, 31(2), 650–657. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022013000200050>
- Torres-Bugarín, O., & Ramos, L. (2013). Olivia Torres-Bugarín 1 , María Luisa Ramos Ibarra 2 1. *Revista Costarricense Salud Pública*, 22, 1–3.
- Torres, A. (2016). *Repercusiones a la salud por el uso de agroquímicos en los viveros de Tenancingo*. Universidad Autónoma del Estado de México.
- tuotromedico.com. (2017). Colinesterasa. Análisis de colinesterasa. Butilcolinesterasa. Acetilcolinesterasa. Retrieved August 31, 2018, from <https://www.tuotromedico.com/temas/colinesterasa.htm>
- Vargas, B. (2014). *Guía de la asignatura de Toxicología general*. Quito. Retrieved from <https://es.scribd.com/doc/219028338/Guia-Toxicologia-General-2014docx>
- Viales, G. (2014, September). Intoxicación por paraquat. *Medicina Legal de Costa Rica. Edición Virtual*, 31(2), 88–94. Retrieved from http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152014000200009
- Wiener, L. (2000). Colinesterasa.
- Zalacain, M., Sierrasesúмага, L., & Patiño, A. (2005). El ensayo de micronúcleos como medida de inestabilidad genética inducida por agentes genotóxicos. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 28(2), 227–236. Retrieved from http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272005000300007
- Zotea, A. (2015). *Identificación de micronúcleos y anormalidades nucleares en mucosa bucal de niños expuestos y no expuestos a plaguicidas*. Universidad Autónoma del Estado de México.
- Zuñiga, G., & Gómez, B. (2006). La prueba de micronúcleos. Retrieved May 3, 2018, from <https://www.uv.mx/cienciahombre/revistae/vol19num1/articulos/micronucleos/index.htm>

ANEXOS

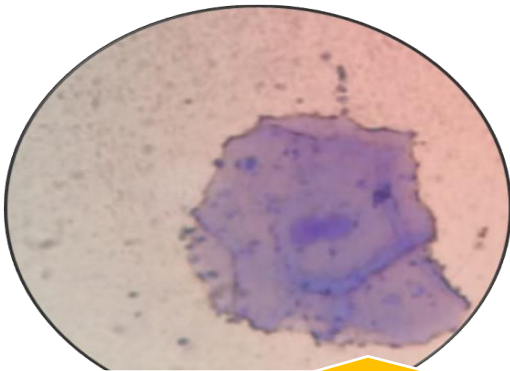
ANEXO 1: Fotografías de células de raspado bucal observadas en el microscopio óptico



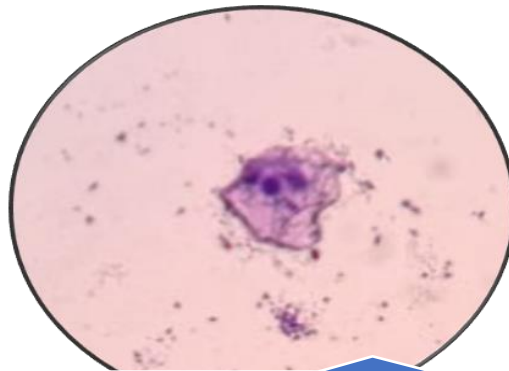
CÉLULA NORMAL



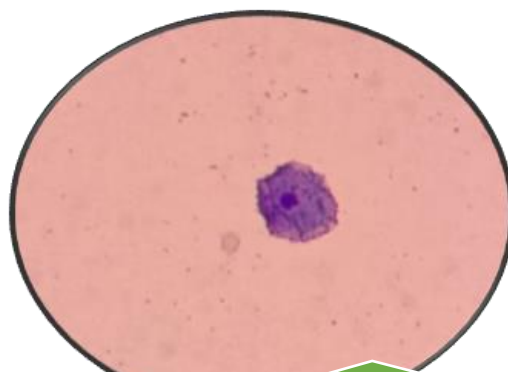
MICRONÚCLEO



**CÉLULA
BINUCLEADA**



CÉLULA PUENTE



**CÉLULA
INCOMPLETA**