

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

EVALUACIÓN DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL A PLAGUICIDAS
ORGANOFOSFORADOS EN TRABAJADORES DE UN LABORATORIO DE ANALISIS
DE FORMULACIONES DE PLAGUICIDAS Y PROPUESTA DE GUIA DE SEGURIDAD Y
CONTROL OCUPACIONAL

Informe de Tesis

Presentado por:

Sandra Lisseth Arriaza Aguilar

Para optar al título de
Químico Farmacéutico

Guatemala, 17 de febrero de 2005

**JUNTA DIRECTIVA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y
FARMACIA**

| | |
|--|------------|
| M.Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán | Decano |
| Licda. Jannette Sandoval Madrid de Cardona | Secretaria |
| Licda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo | Vocal I |
| Licda. Liliana Vides de Urizar | Vocal II |
| Licda. Beatriz Eugenia Batres de Jiménez | Vocal III |
| Br. Roberto José Garnica Marroquín | Vocal IV |
| Br. Rodrigo José Vargas Rosales | Vocal V |

DEDICATORIA

A DIOS Por todas sus bendiciones, por que sin el nada soy y me permite culminar esta meta.

A MIS PADRES OSCAR VICENTE ARRIAZA ROBLES
SANDRA ELIZABETH AGUILAR DE ARRIAZA
Por todo el amor y apoyo que me brindaron.

A MIS HERMANOS NATHALY SOFIA ARRIAZA AGUILAR
OSCAR ESTEBAN ARRIAZA AGUILAR
Por su amistad y tiempo compartido

A MI NOVIO DAVID ESTUARDO PAZ RICCI
Por todo su apoyo y amor aun en los momentos difíciles.

A MIS TIOS, PRIMOS Y DEMAS FAMILIA
Gracias por su cariño.

A MI ASESORA LICDA. CAROLINA GUZMAN
Por su apoyo y aporte de conocimientos.

A MIS COMPAÑEROS DE LA FACULTAD
Por su amistad. Gracias.

INDICE

| | Pág. |
|------------------------------|------|
| Resumen..... | 1 |
| Introducción..... | 2 |
| Antecedentes..... | 4 |
| Justificación..... | 10 |
| Objetivos..... | 11 |
| Materiales y Métodos..... | 12 |
| Resultados..... | 18 |
| Discusión de Resultados..... | 24 |
| Conclusiones..... | 27 |
| Recomendaciones..... | 28 |
| Referencias..... | 29 |

- Anexo No.1 - Boleta de Recolección de Datos.
- Anexo No.2 - Factores de corrección para el cálculo de la actividad colinesterasica en sangre.
- Anexo No.3 - Información General sobre plaguicidas.
- Anexo No.4 - Estadística de Agentes causales de intoxicación 2000-2003 CIAT
- Anexo No.5 - Guía de Seguridad en el uso de plaguicidas.

Sandra Lisseth Arriaza Aguilar
Autor

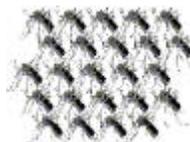
Licenciada Carolina Guzmán de Meléndez
Asesora

Licenciada Lillian Irving Antillón
Directora de Escuela
Química Farmacéutica

Licenciado Gerardo Arroyo
Decano
Facultad de CCQQ. y Farmacia

GENERALIDADES

PLAGA: Cualquier tipo de organismo que por su cantidad perjudica los cultivos, la salud, los bienes o el ambiente del hombre



PLAGUICIDA: Sustancia o mezcla de sustancias que se utiliza para prevenir, controlar o destruir una plaga.



Usos de los plaguicidas:

- Agrícola
- Pecuario
- Salud Pública
- Domestico



Los plaguicidas pueden ser clasificados

- Según el organismo que desean controlar
- Según su grupo químico
- Según su toxicidad aguda* (Ver cuadro No.2)

Clasificación de los plaguicidas según el organismo que interesa controlar

| Tipo de Plaguicida | Organismo que interesa controlar |
|------------------------|----------------------------------|
| Insecticida: Larvicida | Larvas de insectos |
| Formicida | Hormigas |
| Pulgicida | Pulgas |
| Piojicida | Piojos |
| Aficida | Pulgones |

| | |
|-------------------------------|-----------------------------|
| Acaricida : Garrapaticida | Ácaros, Garrapatas |
| Nematicida | Nemátodos |
| Molusquicida | Moluscos |
| Rodenticida | Roedores |
| Avicida: Columbicida | Aves (palomas) |
| Bacteriostático y Bactericida | Bacterias |
| Fungicida | Hongos |
| Herbicida | Plantas indeseadas/ malezas |

2. Clasificación de los plaguicidas según el grupo químico

- Bipiridilos
- Carbamatos
- Compuestos organo-estánicos
- Compuestos organoclorados
- Compuestos organofosforados
- Compuestos organomercuriales
- Triazinas
- Derivados del ácido fenoxiacético
- Derivados del cloronitrofenol
- Piretroides y piretrinas
- Tiocarbamatos
- Derivados cumarínicos
- Otros

3. Clasificación según la toxicidad aguda



TOXICIDAD: Grado o capacidad de producir daño a la salud cuando se dan una o múltiples exposiciones al producto.

Toxicidad Aguda: Es la que se presenta en un tiempo relativamente corto y es provocada por una sola exposición a un producto que causa daño a la salud.

La clasificación distingue entre:

- Formas de mayor y menor riesgo de cada producto,
- Ingrediente activo, y
- Formulaciones.

Cuadro No.1. Clasificación de los plaguicidas según peligrosidad recomendada por la Organización Mundial de la Salud

| Clase | Oral | | Dérmica | |
|-----------------------------|------------|--------------|--------------|--------------|
| | Sólidos* | Líquidos* | Sólidos* | Líquidos* |
| Ia Extremadamente peligroso | 5 ó menos | 20 ó menos | 10 ó menos | 40 ó menos |
| Ib Altamente peligroso | 5 - 50 | 20 - 200 | 10 - 100 | 40 - 400 |
| II Moderadamente peligroso | 50 - 500 | 200 - 2.000 | 100 - 1.000 | 400 - 4.000 |
| III Ligeramente peligroso | Más de 500 | Más de 2.000 | Más de 1.000 | Más de 4.000 |

* Estado físico del ingrediente o formulación que se clasifica.

Dosis Letal 50 (DL50):

Es la cantidad de sustancia que se requiere para matar al 50% de un grupo de animales de experimentación, bajo condiciones controladas y bajo la misma vía de administración. Se expresa en miligramos de la sustancia (mg) por kilogramos de peso corporal del animal (kg).



Factores que modifican la toxicidad:

1. La sustancia:

Cada sustancia tiene diferentes propiedades, algunas son más tóxicas para nuestro organismo que otras y algunas persisten más en el medio ambiente.



2. El individuo

- La edad es un factor importante, por ejemplo en el caso de los niños existe mayor riesgo al exponerse a los plaguicidas o bien en personas de edad avanzada.
- El sexo, en algunos afectan más el organismo del hombre que el de la mujer o viceversa.



- El estado de salud, por ejemplo si una persona está enferma puede que sea más peligroso si se contamina con un plaguicida.
- El estado nutricional, esto es importante pues si no estamos bien nutridos (alimentados) estamos mas débiles y mas propensos a enfermarnos
- El estado fisiológico, por ejemplo en el caso de una mujer embarazada debe alejarse completamente de la exposición a plaguicidas para evitar riesgos al bebé.
- Susceptibilidad genética, esto se refiere a que algunos genéticamente están mas propensos a enfermarse al estar expuesto a plaguicidas.



3. La exposición

La exposición se refiere al contacto que tenemos con el plaguicida, la toxicidad de un plaguicida dependerá de la dosis (cantidad de la sustancia), la duración (tiempo en contacto con la sustancia), la frecuencia (cada cuanto estamos en contacto con la sustancia) y la vía (contacto por la piel, inhalado, ingerido, etc.) por la cual expongamos a el.



4. El medio ambiente

Influye la temperatura ambiental, la humedad, la hora del día; mientras mayor temperatura por ejemplo, la sustancia se hará mas volátil (forma gaseosa) es mas probable que la inhalemos, o bien mientras mayor humedad la sustancia persistirá mas en el ambiente y según la hora así será diferente la temperatura y la humedad.

En nuestros países de clima tropical es recomendable trabajar en las primeras horas del día, evitando las horas de mayor temperatura y humedad.

PRINCIPALES VIAS DE EXPOSICION

- Digestiva
- Respiratoria
- Cutánea



Los plaguicidas pueden contaminar: AIRE, ALIMENTOS, AGUA.

La forma usual de entrada es por contacto directo con la piel, pero también pueden entrar por los ojos, boca (especialmente los niños) y pulmones a través de la nariz.

LOS PLAGUICIDAS SON TOXICOS:

Son venenos y pueden causar intoxicaciones aún en muy bajas concentraciones. **DEBEMOS RECORDAR QUE** No solo son venenosos para los animales, plantas o especies silvestres sino también para los seres humanos.



Algunos son persistentes en el medio ambiente y pueden permanecer largos periodos antes de desintegrarse, acumulándose en los tejidos de la mayoría de los organismos vivos, que los absorben al respirar, ingerir alimentos o beber agua. No siempre permanecen donde fueron aplicados y pueden rápidamente viajar largas distancias, incluso a zonas remotas del planeta.

Se pueden dar 2 tipos de intoxicaciones:

Efecto tóxico agudo: Cuando el efecto tóxico de una sustancia es inmediato sobre el organismo que la ingiere. Es el efecto causado en un organismo por la incorporación al mismo de cierta cantidad de un tóxico, generalmente alta. En muchos causa la muerte.

Efecto tóxico crónico: Consecuencia de la exposición continua de pequeñas dosis de un tóxico. Normalmente conduce a medio/largo plazo a una enfermedad degenerativa como cáncer, alteraciones en la reproducción, aparición de lesiones degenerativas y malformaciones.

SOSPECHA DE ENVENENAMIENTO/ INTOXICACION POR PLAGUICIDAS

Los síntomas de intoxicación por plaguicidas pueden ser muy variados y dependen del tipo de plaguicida que causó el envenenamiento, la intoxicación por plaguicidas debe ser tratada lo más rápido posible

El efecto del plaguicida, a menudo, es confundido con una gripe, resfriado persistente o alguna alergia. Los síntomas (ver tabla I y II) se pueden asociar a la presencia de plaguicidas, y si se advierte la aparición de uno o más de éstos, el envenenamiento por plaguicidas puede ser una causa posible.



Estos síntomas pueden aparecer en horas, días o, muy rara vez, semanas después de la exposición: si usted cree haber sido afectado, debe contactarse con el puesto de salud o el servicio médico local más cercano, tan pronto como sea posible.

| Tabla I |
|--|
| MANIFESTACIONES DE LA INTOXICACIÓN AGUDA POR INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS |
| Síndrome colinérgico |
| Afectación del SNC (Sistema nervioso central) |
| Cefalea, confusión, ansiedad, falta de concentración y psicosis Ataxia, temblor, disartria, vértigos Hipotensión Depresión respiratoria, convulsiones y coma |
| Síndrome muscarínico (Hiperestimulación parasimpática) |
| Miosis y visión borrosa. Disminución de la presión intraocular Alteración de la acomodación Aumento de la secreción bronquial y broncoespasmo Sudoración, lagrimeo y sialorrea Náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal Incontinencia urinaria y fecal Bradycardia, hipotensión arterial y bloqueos de conducción |
| Síndrome nicotínico (Hiperestimulación simpática) |
| Fasciculaciones y calambres musculares Debilidad y parálisis de la musculatura estriada Taquicardia e hipertensión Hiperglucemia Palidez Midriasis (infrecuente) |

| Tabla II |
|--|
| MANIFESTACIONES DE LA NEUROPATÍA RETARDADA PRODUCIDA POR INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS |
| Neuropatía retardada |
| Sistema nervioso periférico |
| El cuadro se inicia en extremidades inferiores en forma de calambres y parestesias no dolorosas que progresan hacia un cuadro típico de segunda motoneurona o inferior de evolución retrógrada, centripeta y ascendente (parálisis flácida e hiporreflexia). |
| Sistema nervioso autónomo |
| Frialdad y sudoración en extremidades inferiores. |
| Sistema nervioso central |
| Síndrome piramidal o de primera motoneurona o superior, que se inicia a los 2-3 meses de una intoxicación aguda con signos de espasticidad e hiperactividad de los reflejos tendinosos profundos excepto el aquileo. |

¿Qué hacer con un intoxicado?

1. TRANQUILÍCESE Y TRANQUILICE A LOS SUYOS, sólo así podrá pensar que es lo MEJOR para hacer.
2. No decida ninguna acción de primeros auxilios si no sabe que hacer. CUALQUIER MEDIDA EQUIVOCADA PUEDE AGRAVAR LA INTOXICACIÓN.
3. PREOCÚPESE POR TRASLADAR URGENTE AL PACIENTE AL MÉDICO O BIEN LLAMELO PARA PEDIR INSTRUCCIONES. Puede también contactar con el Centro de Información y Asesoría Toxicológica CIAT 1-801-0029832.
4. NO SE DEBE PROVOCAR VÓMITOS, NI DAR LECHE, NI ACEITE.
5. LA ÚNICA SUSTANCIA PERMITIDA ES EL AGUA. Si el paciente está en condiciones puede ofrecerle agua, Darle pequeña cantidad de agua.
6. Cuando concurra al médico, LLEVE LOS ENVASES O RESTOS DE ELEMENTOS DE LA INTOXICACIÓN.
7. Si la ropa está impregnada o mojada con el producto, quítesela con cuidado y BÁÑELO CON AGUA CORRIENTE, QUE NO ESTÉ ESTANCADA. No olvide utilizar equipo de protección personal.
8. Pasado el momento del susto, corrija la situación que hizo posible la intoxicación.
9. MANTENGA VENTILADOS LOS AMBIENTES.

MEDIDAS DE PRECAUCION EN EL USO DE LOS PLAGUICIDAS

MEDIDAS HIGIENICAS:

La higiene personal es esencial para minimizar los efectos de la contaminación corporal con plaguicidas. Es importante su aseo personal, asegúrese de contar con agua y jabón en abundancia.



Después de que realice alguna actividad con plaguicidas, lavarse las manos con agua y jabón antes de comer, beber, fumar o ir al sanitario.



Se debe usar ropa protectora limpia; ésta se debe lavar regularmente y también cambiarse inmediatamente si se contamina con plaguicida. Si la ropa ha sido contaminada es mejor no llevarla a casa a lavar pues expone a los demás miembros de la familia. Es mejor lavarla donde se trabaja.

Considerar cualquier humedad en la ropa como un derrame de plaguicida hasta que se demuestre lo contrario y, por tanto, quitarse la ropa presuntamente contaminada y lavarse muy bien la piel con agua y jabón.

Debe evitarse el comer, beber o fumar en el laboratorio, evite llevar objetos a la boca mientras trabaja.



No deben usarse relojes ni joyas cuando se trabaja con plaguicidas



Se recomienda que tome un baño personal después del trabajo pues no sólo es una buena medida de higiene sino que reduce la contaminación en las partes de la piel que no se lavaron durante las labores del día.

MANEJO



- Recuerde que por estar trabajando o manipulando un plaguicida, que es un veneno, usted puede intoxicarse.
- Nunca use un plaguicida que NO tenga etiqueta o que ésta sea ilegible o esté en mal estado.
- Lea cuidadosamente la etiqueta antes de usar cualquier plaguicida. Asegúrese de entender muy bien lo que dice la etiqueta y la importancia de ello. Si no está seguro, pregunte.
- Asegúrese de comprender bien el significado de los símbolos y colores de las etiquetas. Si no está seguro, pregunte
- Los recipientes que contienen los plaguicidas, deben manejarse de tal forma que se eviten golpes fuertes que los puedan romper y/o derramar su contenido.
- Al pipetear evite succionar con la boca, para realizar esta tarea debe usar una pera o embolo.



En caso de derrames

- Mantener alejados a las personas y animales del área de trabajo con plaguicidas.
- No fumar ni utilizar iluminación con llama abierta.
- Retirar los envases dañados y colocarlos horizontalmente en el suelo.
- Tapar el derrame con aserrín o tierra y, una vez estén empapados, barrer cuidadosamente, recoger y disponer en el recipiente de desechos adecuado.
- Para estas operaciones se deben utilizar elementos de protección personal, tales como protectores respiratorios, guantes, delantal y botas impermeables.



- Si alguna persona resulta contaminada, quitar y lavar la ropa. Lavar repetidamente las zonas afectadas de la piel con abundante agua y jabón. Observar si presenta algún síntoma de intoxicación y, a la menor sospecha, llevarla rápidamente al médico.

ALMACENAMIENTO

- Colocar en la puerta de la bodega de plaguicidas rótulos visibles con frases como **Peligro - Bodega de Plaguicidas**
- La bodega de plaguicidas debe ser un área con poco sol y distantes de corrientes de agua para consumo humano o irrigación. Locales fríos, secos, bien ventilados, pero con pocas ventanas; con piso de concreto no liso y sin drenajes, a no ser que éstos conduzcan a un tanque con una disposición adecuada. Las puertas deben ser amplias y abrir hacia afuera. Cerca del local debe existir una toma de agua.
- Nunca almacenar plaguicidas en áreas que puedan inundarse.
- El área de almacenamiento deberá estar destinada únicamente para los plaguicidas.



- Si el área donde guardan plaguicidas se va a utilizar para otro propósito, ésta deberá ser descontaminada previamente.
- Tomar las medidas necesarias para que al sitio de almacenamiento sólo ingrese el personal mínimo necesario autorizado y nunca mujeres embarazadas.

- Antes de almacenar los plaguicidas, leer cuidadosamente las instrucciones de cada producto, pues algunos pueden ser afectados por calor o frío extremos.
- Siempre colocar los plaguicidas en sus recipientes originales y protegiendo las etiquetas.
- Sólo almacenar la cantidad requerida de plaguicidas.
- Nunca almacenar los plaguicidas cerca o junto a comida o bebida para consumo humano o animal.
- No guardar herbicidas con otros plaguicidas. Los primeros son volátiles y se evaporan rápidamente, contaminando al resto.
- Separar los plaguicidas inflamables y altamente reactivos de los solventes.
- Procurar retirar los plaguicidas necesarios en un solo ingreso al local al comienzo de la jornada, y devolver los no utilizados en otra entrada al concluir la labor.
- Mantener actualizado el inventario de los plaguicidas existentes, indicando su localización y tiempo de ingreso.
- Verificar periódicamente el estado de los recipientes. Si un recipiente se encuentra roto, vierta el plaguicida en otro que se encuentre en buen estado.



- El área de almacenamiento debe ser amplia, limpia y con señalización adecuada.
- Mantener una lista de las sustancias almacenadas en un local independiente. Siga el principio: "**Lo primero que entró debe ser lo primero que sale**", para evitar almacenamientos prolongados.

DESECHOS

- Antes de seleccionar la mejor forma de atender esta situación es necesario precisar el tipo, cantidad y toxicidad de los desechos que se manejan.
- La gran mayoría de plaguicidas se envasan en recipientes no retornables que se convierten en propiedad y, a la vez, en responsabilidad.
- **LA LIMPIEZA ADECUADA DE UN RECIPIENTE DE PLAGUICIDA PARA LOGRAR SU UTILIZACIÓN SEGURA ES UNA TAREA PRÁCTICAMENTE IMPOSIBLE**



Las opciones más importantes que se ofrecen para la disposición adecuada de los remanentes de plaguicidas (bajo asesoría y supervisión técnica calificada), son:

- **DEVOLVERLOS AL PROVEEDOR O CASA PRODUCTORA:** Esta solución es aplicable a todos los tipos de plaguicidas sin discriminación de cantidades.
- **BIODEGRADACIÓN EN EL SUELO:** Algunos plaguicidas son biodegradables a través de la acción de microorganismos y procesos fisicoquímicos naturales. Se da en condiciones aerobias o anaerobias.
- **ENTIERRO:** Es una opción práctica y recomendable cuando se manejan pequeñas cantidades de plaguicidas sólidos. Se deben tomar todas las medidas necesarias para evitar la contaminación de los mantos freáticos. **EN EL CASO DE FORMULACIONES NO ES RECOMENDABLE.**
- **INCINERACIÓN:** Es muy útil para grandes cantidades de plaguicidas. Un incinerador de alta temperatura debe tener en la llama de 900 a 1200°C, garantizar un tiempo de retención de mínimo 10 segundos y un sistema de control de la contaminación. La quema abierta de plaguicidas no es recomendada, pues la temperatura alcanza (500 a 700° C), no es suficiente para la destrucción de estas sustancias y pueden producirse sustancias aún más tóxicas. Existen empresas dedicadas a esto por lo cual deberán contactarse para solicitar los servicios.
- **TRATAMIENTO QUÍMICO:** Se transforma el plaguicida a una sustancia menos tóxica, para luego darle una disposición más segura. El tratamiento con álcalis como el óxido de calcio o hidróxido de sodio, es recomendado para pequeñas cantidades del plaguicida.

IMPORTANTE:

- Por ningún motivo reutilice un recipiente de un plaguicida, ya que al hacerlo pone en peligro su salud, la de su familia y la de los demás.
- Los empaques de cartón, papel, plástico o madera se incinerarán o, de no ser posible, se enterrarán; en último caso se quemarán, extremando las precauciones.

- Los recipientes de metal o vidrio, además de lavarse tres veces, tienen las siguientes opciones:
 - Devolverlos al proveedor o fabricante.
 - Enviar los metálicos a una fundición, si la cantidad lo amerita.
 - Destruirlos (dañarlos) y enterrarlos a una profundidad mínima de 0.5 metros. El hoyo debe estar cuando menos a 100 metros de distancia de cualquier fuente de abastecimiento de agua.

CONDICIONES Y MEDIO AMBIENTE SEGURO

- Instalar extinguidores portátiles y asegurarse que el personal sepa utilizarlos. Los detectores de humo y equipos automáticos de control de incendio deberán instalarse cuando el volumen lo requiera y se deberán probar periódicamente. Colocar en un lugar visible los números de teléfonos que puedan servir en caso de una emergencia (médicos, centro de intoxicaciones, bomberos, policía, etc.).
- Si los extintores pesan más de 40 libras, deberán estar ubicados a una altura máxima de un metro; si su peso es inferior, podrán colocarse a 1.50 metros
- De ser posible, instalar un sistema de comunicación por radio.
- Remover cualquier fuente de ignición.
- Mantener disponible materiales absorbentes en caso de un derrame, tales como aserrín, tierra, arena y arcilla. Limpiar los derrames inmediatamente.



- Mantener en sitios especiales jabón, toallas, duchas y lavaojos de seguridad.

Una forma adecuada de reducir los riesgos consiste en realizar una rotación de los trabajadores por las diferentes operaciones o en disminuir el tiempo dedicado por los trabajadores a las operaciones de mayor riesgo. En el primer caso, se debe asegurar que los trabajadores reciban la capacitación necesaria en la nueva operación que vayan a realizar. En el segundo caso, el trabajador puede dedicarse a otras actividades durante el resto de su jornada laboral.

En los climas cálidos es recomendable que se hagan los análisis muy temprano o muy tarde en el día, cuando las temperaturas son muy bajas y permiten, con mayor comodidad, el uso de ropa y el equipo de protección.

OTROS

BOTIQUIN DE PRIMEROS AUXILIOS

Debe contener:

| | FUNCION |
|------------------------|---|
| AGUA | Lavado de partes expuestas o para administración por vía oral |
| CARBÓN ACTIVADO | Para absorber o fijar el veneno (Se administra por vía digestiva) |
| ASPIRINA | Para fiebre o dolor |
| SALES DE REHIDRATACION | Para la deshidratación |
| SULFATO DE MAGNESIO | Utilizado como laxante para acelerar el transito de la sustancia venenosa por el intestino |
| TIERRA DE FULLER | Utilizado en el caso de intoxicación con bipiridilos (PARAQUAT) |
| TALCO | Absorbente (Se utiliza sobre la piel) |
| SULFATO DE ATROPINA | Antídoto para carbamatos y organofosforado (DEBE SER ADMINISTRADO UNICAMENTE POR UN PROFESIONAL MEDICO EN CLÍNICA) |
| PAÑOS LIMPIOS o MANTA | |
| JABÓN | |
| PAPEL ABSORBENTE | |
| ASERRIN | Para derrames |
| Guantes y mascarillas | |

ROPA Y EQUIPO DE PROTECCION PERSONAL

Aunque el uso de ropa protectora y otras medidas de seguridad ofrecen protección importante, por ningún motivo eliminan la necesidad de tomar otras precauciones, en especial, la higiene personal.



La ropa protectora inadecuada o el descuido en su mantenimiento y descontaminación suelen aumentar los riesgos en lugar de disminuirlos.

La dotación y el lavado de la ropa y equipo de trabajo es responsabilidad del empleador.

En el Cuadro 3 se especifica el equipo protector necesario para determinado tipo de trabajo, según la categoría toxicológica de los plaguicidas.

CUADRO 3
EQUIPO PROTECTOR RECOMENDADO CONFORME AL TIPO DE TRABAJO Y EL GRUPO DE
PLAGUICIDAS*

| TIPO DE TRABAJO | EQUIPO PROTECTOR | ZAPATOS CERRADOS | ZAPATOS DE LONA | BATA / OVEROL | SOMBRERO | GUANTES | MÁSCARA / LENTES DE SEGURIDAD | MASCARILLA |
|-----------------------|--------------------|------------------|-----------------|---------------|----------|---------|-------------------------------|------------|
| | CLASE DE PLG (OMS) | | | | | | | |
| Manejo de concentrado | Ia | + | | + | | + | + | + |
| | Ib | + | | + | | + | + | + |
| | II | + | | + | | + | + | + |
| | III | + | | + | | + | + | + |

*Tomado con modificaciones de Pestina, R. Prevención, diagnóstico y tratamiento de intoxicaciones por insecticidas. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. Metepec, México, 1986.

Medidas de protección personal

Cuerpo

La mayor parte del cuerpo debe permanecer cubierto, se recomienda siempre el uso de **Bata de manga larga**.



Manos

Máximo cuidado con compuestos altamente concentrados.

Los guantes deben ser cerrados de goma o neopreno, sin orificios, largos y en buen estado. La manga cubrirá al guante. **Para analistas de laboratorio de plaguicidas es preferiblemente que utilicen guantes desechables pues permite manipular de mejor manera la cristalería y se descartan después de su uso.**

Después del manejo de plaguicidas se lavarán las manos con abundante agua y jabón.



Nariz y boca

Máxima precaución en caso de gas, polvo, vapor o aerosoles. Proteger con mascarillas.

La mayoría de formulaciones están en fase líquida pero en solventes bastante volátiles por lo que se recomiendan mascarillas con carbón activado, 3M y AGREQUIMA distribuye respiradores desechables con carbón activado que son los más recomendados



Ojos

Máxima precaución con los plaguicidas órganofosforados *tóxicos y muy tóxicos*, corrosivos, irritantes, pulverizaciones de zonas altas, mezclas y trasvases. Aconsejable el uso de gafas, pantallas transparentes, ajustadas si la formulación es como gas-vapor.

**ETIQUETAS DE PLAGUICIDAS, SIMBOLOS Y COLORES****Etiquetado**

El etiquetado de una preparación de plaguicidas es de máxima importancia. Este es el enlace entre la agencia reguladora y el consumidor; además es la mejor manera de informar a los usuarios sobre los riesgos a los cuales se expone al manejar estos productos y las medidas de prevención y protección que se deben adoptar al trabajar con ellos.

La etiqueta debe contener la siguiente información:

- Contenido del envase y peligro que presente
- Precauciones que se deben tener en el uso y manejo del producto
- Primeros auxilios y tratamiento médico
- Cómo, cuándo y dónde utilizar el producto
- Cómo mezclar el producto
- Cómo limpiar el equipo y almacenar o deshacerse de los restos de productos que no sirven.
- Responsabilidades civiles relativas al producto
- Nombre y dirección del fabricante y distribuidor local
- Aprobación del registro
- Compatibilidad con otros productos, cuando proceda
- Fechas de fabricación/formulación y vencimiento
- Pictogramas de prevención y protección en su uso.

La etiqueta debe especificar el grado de toxicidad del plaguicida por medio de una indicación, un símbolo y un color, de acuerdo con el cuadro que aparece en la página siguiente.

CUADRO DE LA OMS DE LA CLASIFICACIÓN DE LOS PLAGUICIDAS POR SU GRADO DE PELIGROSIDAD

| CATEGORÍA TOXICOLÓGICA Y COLOR DE LA BANDA | SÍMBOLO PICTOGRÁFICO PARA CADA CATEGORÍA | DL ₅₀ AGUDA (RATA): mg de formulación por kg de peso corporal | | | |
|---|--|--|-------------|-------------|-------------|
| | | Vía oral | | Vía cutánea | |
| | | Sólido | Líquido | Sólido | Líquido |
| Ia. Extremadamente peligroso (Color rojo) | (Dibujo de una calavera con huesos cruzados) MUY TÓXICO | 5 ó menos | 20 ó menos | 10 ó menos | 40 ó menos |
| Ib. Altamente peligroso (Color rojo) | (Dibujo de una calavera con huesos cruzados) TÓXICO | 5 - 50 | 20 - 200 | 10 - 100 | 40 - 400 |
| II Moderadamente peligroso (Color amarillo) | (Dibujo de una X grande) DAÑINO | 50 - 500 | 200 - 2000 | 100 - 1000 | 400 - 4000 |
| III Ligeramente peligroso (Color azul) | CUIDADO | 500 - 2000 | 2000 - 3000 | Más de 1000 | Más de 4000 |
| IV (Color verde) | PRECAUCIÓN | Más de 2000 | Más de 3000 | | |

Fuente: FAO. Guidelines on Good Labeling Practice for Pesticides, Roma 1995.

SIMBOLOS



Muy tóxicas: Son sustancias que, incluso en dosis muy pequeñas, pueden causar graves daños a la salud o provocar la muerte.



Tóxicas: Son sustancias que pueden causar graves daños a la salud o provocar la muerte.



Menos tóxicas: Son sustancias que pueden causar daños graves a la salud.



Corrosivas e irritantes: Son sustancias que pueden causar un marcado daño en la piel, los ojos y las mucosas. Por ejemplo: ácido clorhídrico en solución acuosa a más del 25%, soda cáustica en solución acuosa a más del 5%



Irritantes: Son sustancias que, en contacto con la piel, los ojos o las mucosas, causan eritema o inflamación. Por ejemplo: amoníaco en solución acuosa del 10 al 35%.



Comburentes: Son sustancias que pueden mantener un incendio sin necesidad de aportación de aire (oxígeno). Por ejemplo: nitrato de potasio, peróxido de sodio, peróxido de hidrógeno.



Explosivos: Son sustancias que pueden producir una explosión, bajo el efecto de una llama, del calor, de un golpe, o de la fricción. Por ejemplo: nitroglicerina, dinamita, nitrocelulosa, trinitrotolueno (TNT).

PROPUESTA DE MONITOREO DE TIPO OCUPACIONAL RESPECTO A LA EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS

1. SE DEBE REALIZAR UN EXAMEN MÉDICO DE INGRESO AL PERSONAL QUE INICIE LABORES EN EL LABORATORIO DE ANALISIS DE FORMULACIONES DE PLAGUICIDAS, QUE INCLUYA UN EXAMEN FISICO GENERAL Y PRUEBAS DE LABORATORIO HEPATICAS, RENALES Y DE LA ACTIVIDAD DE LAS ENZIMAS COLINESTERASAS (esta ultima determinación puede ser solicitada al Centro de Información y Asesoría Toxicológica- CIAT- del Departamento de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala) COMO BASE PARA EL POSTERIOR MONITOREO DE LAS CONDICIONES DE SALUD DE LOS TRABAJADORES.
2. REALIZAR EXÁMENES PERIÓDICOS DE SEGUIMIENTO, SE RECOMIENDA EVALUAR CADA 6 MESES LA ACTIVIDAD DE LAS ENZIMA COLINESTERASA ERITROCITARIA AL PERSONAL QUE HA ESTADO EN CONTACTO CON PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS. LAS PRUEBAS DE LABORATORIO SERÁN SIMILARES A LAS PRACTICADAS EN EXÁMENES PREVIOS, CON FINES DE COMPARACIÓN.
3. SE DEBE CONTAR CON PROFESIONALES MEDICOS PARA EVALUAR LA HISTORIA CLINICA Y LOS RESULTADOS DE LOS EXÁMENES DE LABORATORIO Y DETERMINAR ASI LA CONDICIÓN DE CADA TRABAJADOR.

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

Boleta No. _____

Fecha: _____

Yo _____ doy mi consentimiento por escrito para que se realice el estudio sobre la determinación de valores de colinesterasa plasmática y eritrocitaria en las muestras de sangre que donaré. Habiendo sido informado(a) que los datos no perjudicaran mi salud, sino ayudarán para detectar posibles daños a la misma y sabiendo que la información obtenida será confidencial.

firma

Entrevista

Con esta información se descarta disminuciones en las enzimas que se determinaran

¿Padece usted de alguna de estas enfermedades?

| | | |
|------------------------------|----|----|
| Parasitismo intestinal | SI | NO |
| Enfermedad hepática avanzada | SI | NO |
| Desnutrición | SI | NO |
| Alcoholismo crónico | SI | NO |
| Diabetes | SI | NO |
| Hemorragias | SI | NO |
| Reticulosis | SI | NO |
| Anemia Hemolítica | SI | NO |
| Anemia Perniciosa | SI | NO |
| Otro tipo de anemia | SI | NO |

Especifique: _____

¿Ingiere actualmente este tipo de medicamentos?

| | | |
|-----------------|----|----|
| Anticonceptivos | SI | NO |
|-----------------|----|----|

No. de Informe: _____

**FACTORES DE CORRECCION PARA EL CALCULO DE
LA ACTIVIDAD COLINESTERASICA EN SANGRE***

| pH2 | Eritrocitos | | Plasma | | Tiempo de Reacción | |
|-----|-------------|------|--------|------|--------------------|-------|
| | b | f | b | f | min | horas |
| 7.9 | 0.03 | 0.94 | 0.09 | 0.98 | 87 | 1.45 |
| 7.8 | 0.02 | 0.95 | 0.07 | 1.00 | 88 | 1.46 |
| 7.7 | 0.01 | 0.96 | 0.06 | 1.01 | 89 | 1.48 |
| 7.6 | 0.00 | 0.97 | 0.05 | 1.02 | 90 | 1.50 |
| 7.5 | 0.00 | 0.98 | 0.04 | 1.02 | 91 | 1.52 |
| 7.4 | 0.00 | 0.99 | 0.03 | 1.01 | 92 | 1.53 |
| 7.3 | 0.00 | 1.00 | 0.02 | 1.01 | 93 | 1.55 |
| 7.2 | 0.00 | 1.00 | 0.02 | 1.00 | 94 | 1.56 |
| 7.1 | 0.00 | 1.00 | 0.02 | 1.00 | 95 | 1.58 |
| 7.0 | 0.00 | 1.00 | 0.01 | 1.00 | 96 | 1.60 |
| 6.8 | 0.00 | 0.99 | 0.01 | 1.00 | 97 | 1.62 |
| 6.6 | 0.00 | 0.97 | 0.01 | 1.01 | 98 | 1.63 |
| 6.4 | 0.00 | 0.97 | 0.01 | 1.02 | 99 | 1.65 |
| 6.2 | 0.00 | 0.97 | 0.01 | 1.04 | 100 | 1.67 |
| 6.0 | 0.00 | 0.99 | 0.01 | 1.09 | 101 | 1.68 |

*Referencia (8)

ANEXO NO. 4

ESTADÍSTICAS DE AGENTES CAUSALES DE INTOXICACION
 Centro de Información y Asesoría Toxicológica –CIAT
 Departamento de Toxicología UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

| USO | Año 1999 | | Año 2000 | | Año 2001 | | Año 2002 | | Año 2003 | |
|---|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|-------------|
| | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % |
| Medicamento | 169 | 47% | 267 | 53% | 14 | 7% | 11 | 9% | 9 | 11% |
| Prod. Veterinario | 10 | 3% | 12 | 2% | | 0% | | 0% | | 0% |
| Prod. Industrial/Comercial | 5 | 1% | 9 | 2% | | 0% | | 0% | | 0% |
| Prod. Hogar/Entretenim. | 7 | 2% | 18 | 4% | 8 | 4% | | 0% | | 0% |
| Cosmetico/Higiene Personal | 4 | 1% | | 0% | | 0% | | 0% | | 0% |
| Plaguicida Uso Domestico/ Uso agrícola | 77 | 22% | 82 | 16% | 72 | 34% | 30 | 26% | 35 | 44% |
| Agroquímico no Plaguicida | 7 | 2% | | 0% | | 0% | | 0% | | 0% |
| Droga de Abuso | 14 | 4% | 39 | 8% | 34 | 16% | 54 | 46% | 6 | 8% |
| Alimento/Bebida | | 0% | | 0% | 7 | 3% | | 0% | | 0% |
| Contaminante Ambiental | 36 | 10% | 79 | 16% | 50 | 24% | 11 | 9% | 25 | 31% |
| Solventes | | 0% | | 0% | 6 | 3% | | 0% | | 0% |
| Plantas | 4 | 1% | | 0% | 6 | 3% | | 0% | | 0% |
| Hongos | 5 | 1% | | 0% | 6 | 3% | | 0% | | 0% |
| Animales | | 0% | | 0% | | 0% | | 0% | | 0% |
| Bacterias | | 0% | | 0% | | 0% | | 0% | | 0% |
| Protozoarios | | 0% | | 0% | | 0% | | 0% | | 0% |
| Desconocido | 13 | 4% | | 0% | | 0% | | 0% | | 0% |
| Otros | 5 | 1% | | 0% | 7 | 3% | 11 | 9% | 5 | 6% |
| TOTAL | 356 | 100% | 506 | 100% | 210 | 100% | 117 | 100% | 80 | 100% |

* En el año 1999, la estadística de intoxicaciones por plaguicidas equivale al 22% del servicio total brindado por el Centro.

** En el año 2000, la estadística de intoxicaciones por plaguicidas equivale al 16% del servicio total brindado por el Centro.

*** En el año 2001, la estadística de intoxicaciones por plaguicidas equivale al 34% del servicio total brindado por el Centro.

**** En el año 2002, la estadística de intoxicaciones por plaguicidas equivale al 26% del servicio total brindado por el Centro.

***** En el año 2003, la estadística de intoxicaciones por plaguicidas equivale al 44% del servicio total brindado por el Centro.

GUIA DE SEGURIDAD EN EL USO DE PLAGUICIDAS*

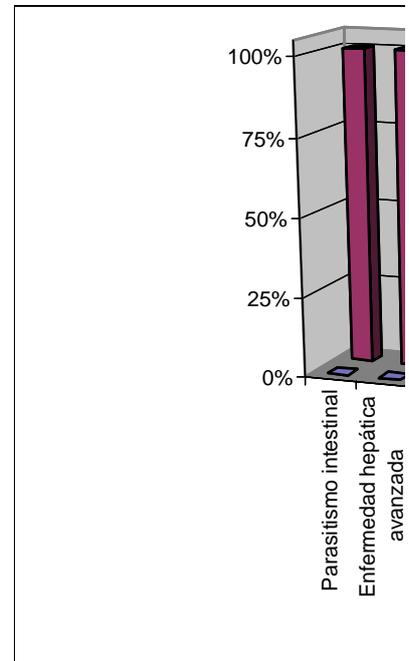
*Guía elaborada por Sandra Lisseth Arriaza Aguilar
Química Farmacéutica

ESTADISTICAS DE AGENTES CAUSALES DE INTOXICACION

| USO | Año 1999 | | Año 2000 | |
|---|------------|-------------|------------|-------------|
| | No. | % | No. | % |
| Medicamento | 169 | 47% | 267 | 53% |
| Prod. Veterinario | 10 | 3% | 12 | 2% |
| Prod. Industrial/Comercial | 5 | 1% | 9 | 2% |
| Prod. Hogar/Entretenim. | 7 | 2% | 18 | 4% |
| Cosmetico/Higiene Personal | 4 | 1% | | 0% |
| Plaguicida Uso Domestico/ Uso agrícola | 77 | 22% | 82 | 16% |
| Agroquímico no Plaguicida | 7 | 2% | | 0% |
| Droga de Abuso | 14 | 4% | 39 | 8% |
| Alimento/Bebida | | 0% | | 0% |
| Contaminante Ambiental | 36 | 10% | 79 | 16% |
| Solventes | | 0% | | 0% |
| Plantas | 4 | 1% | | 0% |
| Hongos | 5 | 1% | | 0% |
| Animales | | 0% | | 0% |
| Bacterias | | 0% | | 0% |
| Protozoarios | | 0% | | 0% |
| Desconocido | 13 | 4% | | 0% |
| Otros | 5 | 1% | | 0% |
| TOTAL | 356 | 100% | 506 | 100% |

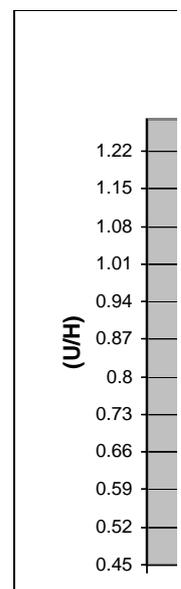
| Año 2001 | | Año 2002 | | Año 2003 | |
|------------|-------------|------------|-------------|-----------|-------------|
| % | | No. | | % | |
| 14 | 7% | 11 | 9% | 9 | 11% |
| | 0% | | 0% | | 0% |
| | 0% | | 0% | | 0% |
| 8 | 4% | | 0% | | 0% |
| | 0% | | 0% | | 0% |
| 72 | 34% | 30 | 26% | 35 | 44% |
| | 0% | | 0% | | 0% |
| 34 | 16% | 54 | 46% | 6 | 8% |
| 7 | 3% | | 0% | | 0% |
| 50 | 24% | 11 | 9% | 25 | 31% |
| 6 | 3% | | 0% | | 0% |
| 6 | 3% | | 0% | | 0% |
| 6 | 3% | | 0% | | 0% |
| | 0% | | 0% | | 0% |
| | 0% | | 0% | | 0% |
| | 0% | | 0% | | 0% |
| | 0% | | 0% | | 0% |
| 7 | 3% | 11 | 9% | 5 | 6% |
| 210 | 100% | 117 | 100% | 80 | 100% |

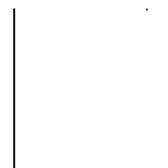
| Padece o sufre de alguna de estas enfermedades o síntomas | Si | No |
|---|----|------|
| Parasitismo intestinal | 0% | 100% |
| Enfermedad hepática avanzada | 0% | 100% |
| Desnutrición | 0% | 100% |
| Alcoholismo crónico | 0% | 100% |
| Diabetes | 0% | 100% |
| Hemorragias | 0% | 100% |
| Reticulosis | 0% | 100% |
| Anemia Hemolítica | 0% | 100% |
| Anemia Perniciosa | 0% | 100% |
| Otro tipo de anemia | 0% | 100% |
| Ingiere anticonceptivos | 0% | 100% |



Colinesterasa plasmatica

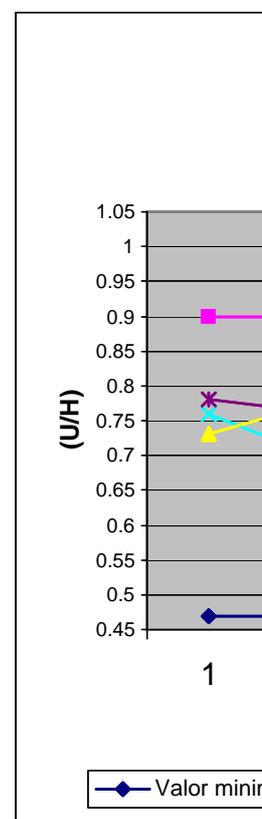
| Valor minimo | Valor maximo | personal No. | Determinacion |
|--------------|--------------|--------------|---------------|
| 0.49 | 1.24 | 1 | 0.73 |
| 0.49 | 1.24 | 2 | 0.96 |
| 0.49 | 1.24 | 3 | 0.64 |
| 0.49 | 1.24 | 4 | 0.73 |
| 0.49 | 1.24 | 5 | |
| 0.49 | 1.24 | 6 | 1.1 |
| 0.49 | 1.24 | 7 | 1.16 |
| 0.49 | 1.24 | 8 | 1.14 |
| 0.49 | 1.24 | 9 | |

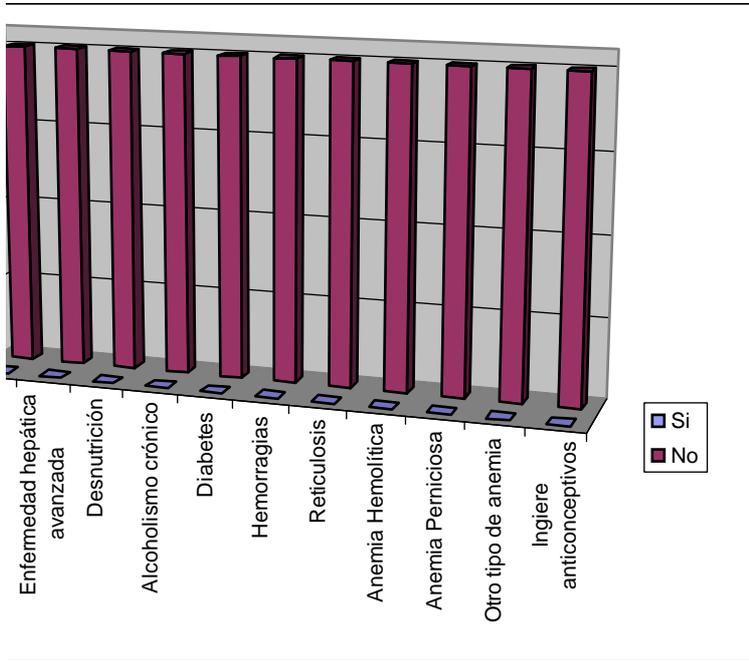




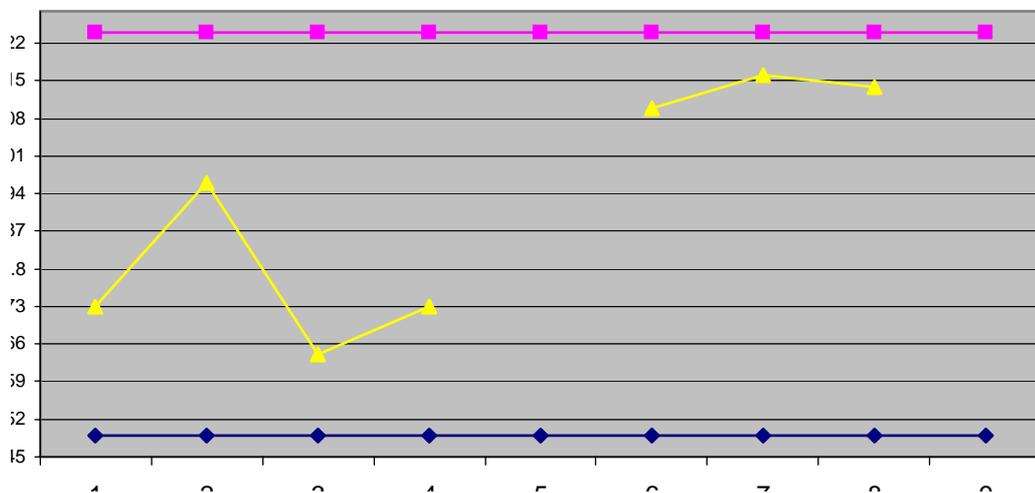
Colinesterasa eritrocitaria

| Valor minimo | Valor maximo | personal No. | 1 determinacion | 2 determinacion |
|--------------|--------------|--------------|-----------------|-----------------|
| 0.47 | 0.9 | 1 | 0.76 | 0.78 |
| 0.47 | 0.9 | 2 | 0.69 | 0.76 |
| 0.47 | 0.9 | 3 | 0.85 | 0.79 |
| 0.47 | 0.9 | 4 | 0.77 | 0.77 |
| 0.47 | 0.9 | 5 | 1.02 | 0.9 |
| 0.47 | 0.9 | 6 | 0.79 | 0.76 |
| 0.47 | 0.9 | 7 | 0.76 | 0.82 |
| 0.47 | 0.9 | 8 | 0.78 | 0.78 |
| 0.47 | 0.9 | 9 | 0.9 | 0.74 |





DETERMINACION DE COLINESTERASA PLASMATICA



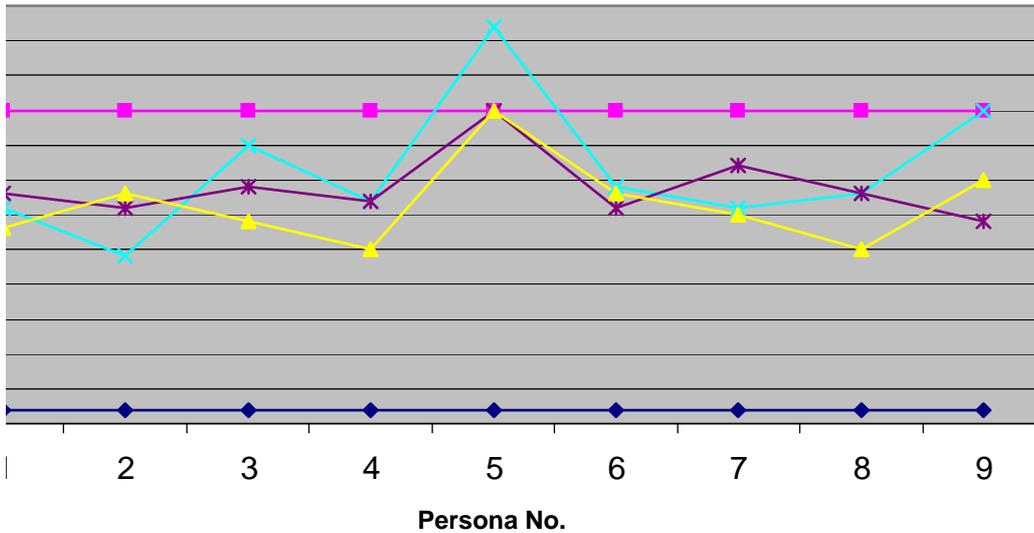
1 2 3 4 5 6 7 8 9
Persona No.

◆ Valor minimo ■ Valor maximo ▲ Valores determinacion

3 determinacion

0.73
 0.78
 0.74
 0.7
 0.9
 0.78
 0.75
 0.7
 0.8

DETERMINACION DE COLINESTERASA ERITROCITARIA



minimc ■ Valor maximo ✕ 1º determinacion * 2º determinacion ▲ 3º determinacion

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE PLAGUICIDAS

1. PLAGUICIDA: (4)

Es cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, incluyendo los vectores de enfermedades humanas o de los animales, las especies no deseadas de plantas o animales que causan perjuicio o que interfieren de cualquier otra forma en la producción, elaboración, almacenamiento, transporte o comercialización de alimentos, productos agrícolas, madera y productos de madera o alimentos para animales, también aquellos que pueden administrarse a los animales para combatir insectos arácnidos u otras plagas en o sobre sus cuerpos. Sin embargo estos productos pueden ser dañinos a la salud para aquellas personas que se exponen a ellos de manera inadecuada ya sea en mayor o menor grado, directa o indirectamente.

2. Población expuesta y grado de exposición

Conociendo cual es la población expuesta los planificadores en salud orientarán las acciones preventivas o curativas hacia aquellos grupos de más alto riesgo o donde el impacto en la reducción del daño sea mayor.

2.1. Trabajadores: Desde el punto de vista laboral, existe una gran complejidad en los patrones de uso de los plaguicidas, a la vez que una gran variedad de formas e intensidades de exposición; sin embargo, es la población económicamente activa del sector agrario la que tiene una mayor exposición dado que allí se utiliza un 85% de los plaguicidas.

2.2. Población general: El conocimiento e identificación de los grupos de población general en riesgo son importantes para el desarrollo de actividades preventivas; al definir cada grupo podrá usted determinar el tipo de medidas a recomendar y ejecutar.

Cuadro 4. Población, cantidad de plaguicidas utilizados en países de Centroamérica, 1999

| País | Población total (millones) | % Población rural | Plaguicidas Importados (kg.) | Plaguicidas uso agrícola (kg.) | Plaguicidas por habitante (kg./ habit.) | Plaguicidas por * habitante rural (kg./hr) |
|-------------|----------------------------|-------------------|------------------------------|--------------------------------|---|--|
| Belice | 0.230 | 51.2 | 1,315,824 | 1,118,450 | 5.7 | 9.56 |
| Costa Rica | 3.650 | 50.5 | 5,269,313 | 4,478,916 | 1.4 | 2.43 |
| El Salvador | 6.059 | 46.5 | 5,312,291 | 4,515,447 | 0.9 | 1.60 |
| Guatemala | 11.562 | 61.0 | 17,000,000 | 14,450,000 | 1.5 | 2.05 |
| Honduras | 6.147 | 53.7 | 5,849,532 | 4,972,102 | 0.9 | 1.50 |
| Nicaragua | 4.464 | 41.2 | 5,136,297 | 43,65,852 | 1.1 | 2.37 |
| Panamá | 2.767 | 43.3 | 3,515,162 | 2,987,887 | 1.2 | 2.49 |
| Región | 34.879 | 51.8 | 43,398,419 | 36,888,656 | 1.2 | 2.04 |

* Observaciones: El 85% de Plaguicidas Importados se emplean en la agricultura. Fuentes: Proyecto PLAGSALUD/OPS. Informes de Países Año 2000. PNUD/Comunidad Económica Europea. El Estado de la Región 1999.

3. Sistemas de vigilancia epidemiológica

El uso indiscriminado de los plaguicidas, genera problemas en diversas áreas del quehacer humano y repercute en forma adversa principalmente en los ecosistemas y en la salud de las personas.

Podemos entender como vigilancia epidemiológica al conjunto de actividades que permiten reunir la información indispensable para conocer las tendencias de la conducta y características de la enfermedad, detectar o prever cualquier cambio que pueda ocurrir por alteraciones en los factores condicionantes con el fin de recomendar oportunamente sobre bases firmes las medidas que conduzcan a la prevención y control de la enfermedad.

Entre los plaguicidas que causan mayor problema de intoxicaciones a poblaciones expuestas directa o indirectamente son los inhibidores de las colinesterasas:

1. Organofosforados
2. Carbamatos

PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS

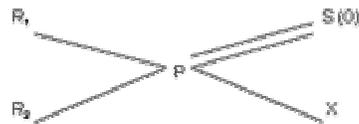
A. Características generales

A.1. Organofosforados

Bajo esta denominación se incluyen más de 200 sustancias químicas que se emplean principalmente como insecticidas y nematocidas. Sin embargo, algunas de ellas se utilizan también como herbicidas, fungicidas, plastificantes y fluidos hidráulicos (en la industria) y como arma de guerra química.

Los organofosforados son ésteres del ácido fosfórico (unión de un ácido y un alcohol) y una variedad de alcoholes, generalmente liposolubles.

Su estructura básica es:



en donde R_1 y R_2 pueden ser alquilo, alcoxi, u ariloxi, amido u otros y X puede ser un grupo haluro, fenoxi, tiofenoxi, fosfato, carboxilato, etc.

Cuando el átomo que se une al fósforo con el doble enlace es el oxígeno, el compuesto se denomina OXON, y es un potente inhibidor de la enzima colinesterasa y de otras esterasas. Sin embargo, con el oxígeno en esta posición, también se favorece la hidrólisis del compuesto, especialmente bajo condiciones alcalinas. Para hacer estos compuestos más resistentes a esta hidrólisis, y por consiguiente, prolongar su vida media en el ambiente, muchos organofosforados presentan un átomo de azufre en vez del átomo de oxígeno. Estos organofosforados se denominan TIONES. Los tiones son inhibidores pobres de la colinesterasa, pero penetran las membranas biológicas más rápidamente que los oxones.

La sustitución de uno de los radicales oxígenos del átomo de fósforo, por un átomo de flúor, formando el fluorofosfato de alquilo correspondiente, generalmente potencia su acción anticolinesterásica y, especialmente, dificulta la regeneración de las enzimas inhibidas.

En el ambiente, los tiones se convierten en oxones por acción del oxígeno y la luz solar y, en el organismo, por acción de las enzimas microsomales del hígado. En otras palabras, los tiones son sustancias altamente tóxicas por su habilidad de atravesar las barreras biológicas y por la facilidad de convertirse en oxones dentro del organismo. Los efectos fisiológicos dañinos de estos compuestos se descubrieron a finales de la década de los treinta, pero no fue sino hasta la década siguiente que empezaron a comercializarse como plaguicidas.

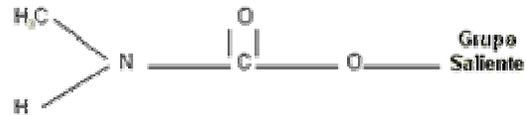
Dentro de las propiedades fisicoquímicas de los organofosforados podemos resaltar las siguientes:

- La mayor parte de ellos son liposolubles, lo que favorece su penetración al organismo.
- Poseen baja presión de vapor, con excepción de algunos pocos (por ejemplo, el diclorvos). Esto los hace poco volátiles.
- La principal forma de degradación en el ambiente es la hidrólisis, especialmente bajo condiciones alcalinas, lo que tiene importancia en el proceso de destrucción del plaguicida.

A.2. Carbamatos

El grupo químico de los carbamatos corresponde a ésteres derivados de los ácidos N-metil o dimetil carbámico y comprende más de 25 compuestos que se emplean como insecticidas y algunos como fungicidas, herbicidas o nematocidas .

La estructura básica de los carbamatos es la siguiente:



Del mismo modo que los organofosforados, los carbamatos son fácilmente hidrolizables en soluciones alcalinas.

B. Toxicocinética y toxicodinámica

B.1. Vías de absorción, procesos de biotransformación y de eliminación

Los organofosforados ingresan al organismo por las vías cutánea, respiratoria y digestiva. Las dos primeras constituyen las rutas más comunes de penetración en intoxicaciones laborales y la última es más frecuente en intoxicaciones de otro origen.

Las propiedades liposolubles de estas sustancias y el tipo de disolvente que se emplea con el ingrediente activo (parte biológicamente activa del plaguicida), unidos a las frecuentes lesiones cutáneas que suele presentar el individuo que las manipula, facilitan su penetración por esa vía.

Por inhalación se absorben cuando se trabaja durante su formulación, mezcla, aplicación o almacenamiento, o cuando se presentan incendios o derrames.

El ingreso por vía oral ocurre mediante ingestión voluntaria o accidental, o por alimentos que hayan sido excesivamente expuestos a estos plaguicidas.

La vida media de los compuestos organofosforados y de sus productos de biotransformación, es decir, de conversión metabólica, es relativamente corta. Dicho proceso de transformación se lleva a cabo mediante la presencia de enzimas oxidasas, hidrolasas y glutatión-S-transferasas, principalmente hepáticas y puede dar como resultado metabolitos más tóxicos.

La eliminación de los organofosforados es rápida y tiene lugar por la orina y, en menor cantidad, por heces y aire expirado. Su máxima excreción se alcanza a los dos días; luego disminuye rápidamente.

Los carbamatos, del mismo modo que los organofosforados, ingresan al organismo por las vías cutánea, respiratoria y digestiva. No se acumulan en el organismo. Su biotransformación se realiza a través de tres mecanismos básicos: hidrólisis, oxidación y conjugación. La eliminación se hace principalmente por vía urinaria.

B.2. Mecanismos de acción sobre el organismo

Aunque los organofosforados y los carbamatos poseen grupos químicos diferentes, el mecanismo a través del cual producen toxicidad, es similar. Se asocia con la inhibición de la acetil-colinesterasa (ACh), la enzima responsable de la destrucción y terminación de la actividad biológica del neurotransmisor acetilcolina (AC). Con la acumulación de la AC se altera el funcionamiento normal del impulso nervioso.

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

Paso 1: Acetilcolina + enzima (Acetilcolinesterasa) -----> Colina + Acetilcolinesterasa acetilada

Paso 2: Acetilcolinesterasa acetilada + H₂O -----> Acetilcolinesterasa + ácido acético

La colina puede regresar a la membrana presináptica y ser reutilizada en la síntesis de la acetilcolina. En la Figura 1 podemos observar un esquema en el que se representa la transmisión nerviosa en la sinapsis colinérgica. La colina puede regresar a la membrana presináptica y ser reutilizada en la síntesis de la acetilcolina. Las colinesterasas, es decir, las enzimas que producen la hidrólisis de la acetilcolina pueden ser de dos tipos, a saber:

- La colinesterasa verdadera, acetilcolinesterasa, colinesterasa eritrocitaria, específica o de tipo e, se encuentra unida a las membranas de las neuronas, en las sinapsis ganglionares de la estructura neuromuscular del organismo y en los eritrocitos. **Biomarcador de elección para utilizar en los sistemas de vigilancia de la exposición crónica y en casos de intoxicación aguda.**
- La pseudocolinesterasa o colinesterasa inespecífica, también denominada butirilcolinesterasa, colinesterasa plasmática o de tipo s, está presente generalmente en forma soluble en casi todos los tejidos (principalmente hígado) y en el plasma, pero en poca concentración en el sistema nervioso central y periférico. Dicha enzima también es inhibida por los plaguicidas organofosforados y carbamatos, pero sin manifestación de síntomas clínicos. La medición de su actividad constituye una ayuda importante para el diagnóstico de las intoxicaciones agudas.

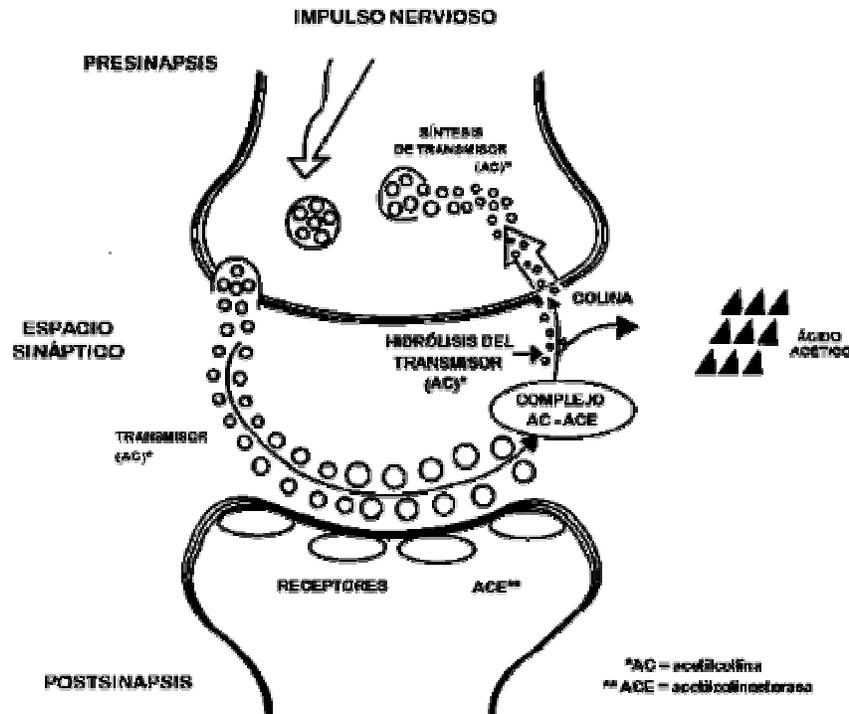


Figura 1
Transmisión del impulso nervioso en la sinapsis colinérgica

Los plaguicidas de tipo organofosforados y carbamatos actúan sobre el organismo humano inhibiendo la actividad colinesterásica, es decir, comportándose como sustancias anticolinesterásicas (permitiendo así que la acetilcolina siga ejerciendo su actividad).

Estos compuestos reaccionan con la enzima de manera similar a la acetilcolina:

Paso 1: AB + acetilcolinesterasa -----> B + acetilcolinesterasa modificada (A)

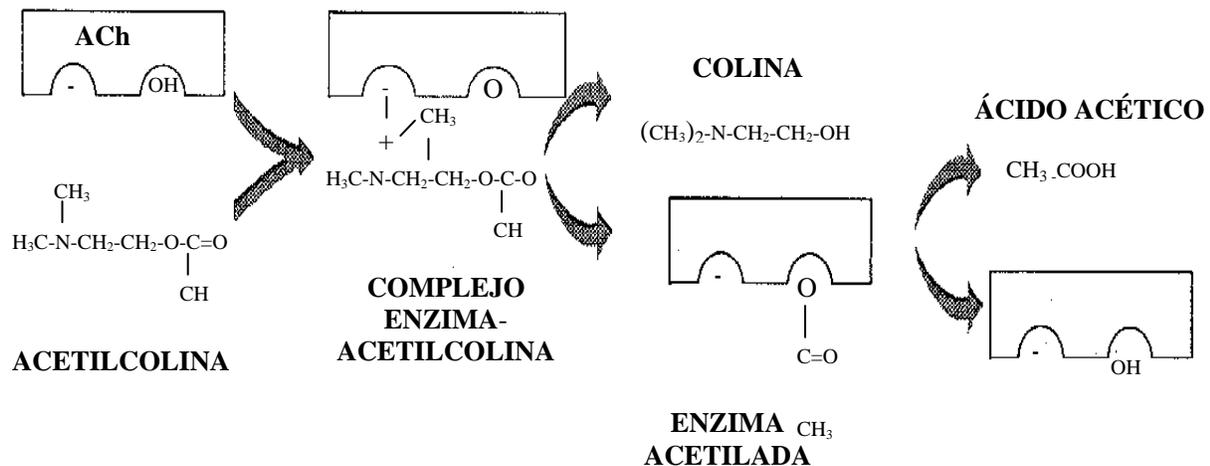
Paso 2: Acetilcolinesterasa modificada (A) + H₂O -----> A + Acetilcolinesterasa

AB representa la molécula del organofosforado o carbamato. En el primer paso, la parte ácida (A) del plaguicida se incorpora covalentemente en el sitio activo de la enzima, mientras que se libera su fracción alcohólica (B).

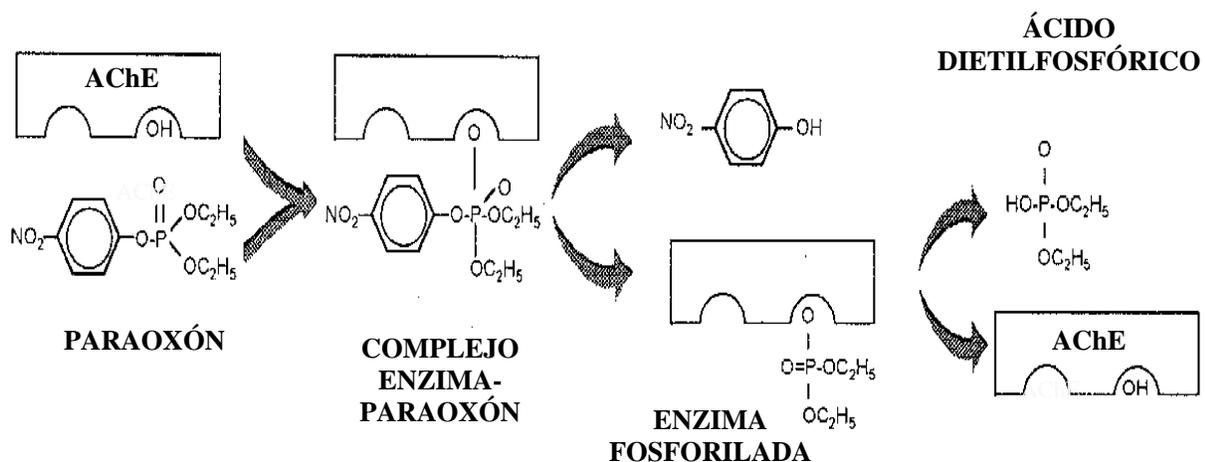
En el segundo paso, una molécula de agua libera la parte ácida (A) del plaguicida, dejando la enzima libre y, por lo tanto, reactivada. Este proceso de reactivación dura menos tiempo con los carbamatos, mientras que con los organofosforados puede ser mucho más prologado e incluso llegar a ser irreversible. De ahí que, clínicamente hablando, los carbamatos se consideran inhibidores reversibles porque en poco tiempo dejan la enzima libre, mientras que a los organofosforados se les llama inhibidores irreversibles porque el proceso de reactivación tarda mucho más tiempo, lo que hace que la enzima pierda sus propiedades catalizadoras.

Una vez comprendida la forma como estos compuestos actúan en el organismo humano, el problema se reduce a determinar qué compuestos pueden utilizarse como antídotos. Así tenemos, entonces que, para la intoxicación tanto con plaguicidas organofosforados como con carbamatos, deben emplearse bloqueadores de los receptores colinérgicos (atropina, por ejemplo). De esta forma se impide que el exceso de acetilcolina continúe actuando sobre el receptor. En el caso de los organofosforados también puede hacerse necesario reactivar la enzima. Esta reactivación de la enzima fosforilada puede acelerarse utilizando oximas, que actuarán liberando el grupo ácido que se ha incorporado al centro activo de la enzima. En las intoxicaciones con carbamatos, está contraindicado utilizar oximas como antídoto.

HIDRÓLISIS FISIOLÓGICA DE LA ACETILCOLINA



ACCIÓN DEL PARAOXÓN SOBRE LA ACETILCOLINESTERASA



C. En el caso de intoxicaciones es importante:

C.1. Obtener la historia clínica la cual debe enfatizar la búsqueda de antecedentes laborales de la persona intoxicada. Esta información es de gran importancia no sólo para determinar si la intoxicación es de origen laboral, accidental, o con fines de suicidio, sino para recoger datos útiles, que permitan conocer, al máximo, detalles como:

- Vía(s) de penetración y tiempo de exposición
- Composición química del plaguicida, (siempre y cuando pueda revisarse la etiqueta o la persona esté en capacidad de suministrar esa información)
- Cantidad de producto a que ha sido expuesto el paciente
- Tratamientos caseros que se hayan administrado
- Posible contaminación de otras personas
- Otros.

C.2. Realizar un examen físico, en este momento debe tenerse presente que en la intoxicación por plaguicidas inhibidores de colinesterasas, la aparición de signos y síntomas depende del grado de inhibición de la enzima y, en alguna medida, de la rapidez de este proceso. Los signos y síntomas pueden variar en intensidad y frecuencia, según el grado de intoxicación.

Síntomas y signos de intoxicaciones por plaguicidas inhibidores de colinesterasa:

C.2.1. Intoxicación aguda:

TRIPLE CUADRO CLÍNICO DE BASE COLINÉRGICA

1. Síndrome muscarínico, por estimulación parasimpática postganglionar
2. Síndrome nicotínico, por estimulación de la unión neuromuscular
3. Síndrome neurológico central, con fase inicial de estimulación y fase secundaria de depresión

Síndrome Intermedio: (Plaguicidas Organofosforados)

Cuadro clínico desarrollado por el efecto neurotóxico resultante de exposición a organofosforados, que aparece posterior a los efectos agudos (más de 24 horas), pero mucho antes que la neuropatía retardada.

Cuadro clínico: Debilidad de los nervios craneales y Debilidad de los músculos: proximales de las extremidades, flexores del cuello y músculos respiratorios.

Neuropatía Retardada: (Plaguicidas Organofosforados)

Es una neuropatía (axonopatía) simétrica distal sensitivomotora, se instaura días después de la exposición algunos organofosforados, el tiempo de latencia varía entre 8 a 21 días.

Cuadro clínico: Calambres, sensación de quemadura y dolor, punzante simétrico en pantorrillas, parestesias en miembros inferiores, debilidad de músculos peroneo con caída del pie, disminución en las extremidades inferiores de sensibilidad al tacto, al dolor y a la temperatura, atrofia muscular, Signo de Romberg, pérdida de reflejo aquiliano y parálisis.

C.2.2. Intoxicación crónica:

Es importante recalcar la información casi inexistente sobre las intoxicaciones crónicas, por ello es necesario realizar investigaciones adicionales para detectar este tipo de intoxicaciones. Por los muchos años de usos incorrecto de plaguicida, se anticipa que haya un numero grande en Guatemala. (1)

Los casos de intoxicación crónica son muy difíciles de detectar, debido a que los efectos varían según la clase de plaguicida utilizado y a que los síntomas fácilmente se pueden confundir con otros problemas patológicos.

Entre los efectos crónicos que se pueden mencionar están: (9)

- Efectos en la medula ósea: pueden producir anemia aplásica y discrasia sanguíneas relacionadas con los plaguicidas, que se han registrado en sujetos expuestos por razones profesionales, sin embargo la explicación mas plausible de estos casos es la producción de una rara reacción idiosincrásica de la medula ósea al plaguicida en ciertos individuos.
- Cáncer: el Centro Internacional de Investigaciones por el Cáncer (CIIC) ha evaluado algunos plaguicidas llegando a la conclusión de que existen pruebas limitadas de carcinogenicidad para el ser humano.
- Efectos en la reproducción: existe una asociación entre la esterilidad masculina y la exposición al DBCP, en cuanto a otros plaguicidas se han realizado numerosas investigaciones, pero los resultados acusan poca coherencia, además de existir dificultades metodológicas.
- Efectos citogenéticos: aunque los datos son escasos, casi todos los informes sobre lesiones citogenéticas relacionados con la exposición a los plaguicidas proceden de estudios por la exposición profesional, existen informes sobre el aumento de lesiones cromosómicas entre los rociadores que aplicaban herbicidas e insecticidas.
- Neurotoxicidad: especialmente los compuestos organofosforados producen efectos neurológicos agudos, además de neurológicos y psicológicos intermediarios y tardíos, en personal que labora con ellos se ha observado trastornos sutiles del comportamiento, además de alteraciones conductuales
- Inducción enzimática: la inducción de las enzimas microsomas hepáticas es otro efecto no comprobado pero posiblemente causado por la exposición a plaguicidas.
- Efectos en el estado inmunitario: también existen varios estudios sobre la relación entre la exposición a plaguicidas y el sistema inmunitario.
- Efectos en la piel. A menudo se ha observado la aparición de dermatitis de contacto y sensibilización alérgica.

C.3. Realizar pruebas de laboratorio

La determinación de la actividad colinesterásica en sangre es la prueba de laboratorio que se utiliza como ayuda diagnóstica en la intoxicación por plaguicidas organofosforados y carbamatos. En la actualidad se cuenta con una amplia gama de métodos de laboratorio para medir la inhibición de la colinesterasa, que se utilizan de acuerdo con los recursos disponibles en cada país. Es muy importante tener presente, al momento de interpretar un resultado de la actividad de la colinesterasa, cuál fue el método utilizado y los valores normales que se obtienen localmente con ese método. A continuación se describen los más conocidos y utilizados actualmente:

Valores de actividad colinesterásica según diferentes métodos

| Método | Sustrato | Temperatura °C | Muestra | Valores de Referencia | Unidades |
|--|-------------------------------|----------------|----------------|---|-------------------------|
| Tintométrico Papeles reactivos para determinar ACh [Pharmachim CheAR] | | 24 - 45 | Plasma o Suero | Normales 2,3 - 3,5 Elevados: 4.0 - 5,0 Ligeramente disminuidos 1,8 -2,0 Moderadamente disminuidos: 1,5-1,6 Fuertemente disminuidos: 1,0 Excesivamente disminuidos: 0-0,5 | UI/ml |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tintométrico ▪ Edson ▪ Lovibond* | Perclorato de acetilcolina | 10 - 45 | Sangre total | Normales: 100% y 87,5% Sobreexposición: 75% y 62,5% Sobreexposición seria: 50% y 37,5% Sobreexposición muy seria: 25, 12,5 y 0%. | Porcentaje de actividad |
| Espectrofotométrico [Merck ^R] A 405 nm | Yoduro de S-butiril-tiocolina | 25 | Suero o Plasma | Hombres 2,3 - 7,4 Mujeres 2,0 - 6,7 | KU/I |
| Espectrofotométrico [Wiener Lab R] A 405 nm | Yoduro de S-butiril-tiocolina | 25 30 37 | Suero o Plasma | 3.200 - 9.000 3.201 - 11.142 4.970 - 13.977 | U/I |
| Espectrofotométrico [Boehringer ^R] A 405 nm | Yoduro de butiril-tiocolina | 25 30 37 | Suero o Plasma | Niños, hombres, mujeres >40 años 25°C = 3.500 - 8.500 30°C = 4.300 - 10.500 37°C = 5.400 - 13.200 | U/I |
| | | | | Mujeres (16-39 años) no embarazadas y sin anticonceptivos orales 25°C = 2.800 - 7.400 30°C = 3.500 - 9.200 37°C = 4.300 - 11.500 | |
| | | | | Mujeres (18-41 años) embarazadas o tomando anticonceptivos orales 25°C = 2.400 - 6.000 30°C = 3.000 - 7.400 37°C = 3.700 - 9.300 | |
| Espectrofotométrico [Colorimetro EQM Research] A 440 nm | Yoduro de acetilcolina | 21 - 40 | Eritrocitos | X 3,6 U/ml (1,79 - 5,22) X 25,0 U/g Hb (20,5 - 32,9) X 2,9 KU/I (892 U.A.) ^{b)} | U/ml U/g Hb |
| | Yoduro de butiril-Tiocolina | | Plasma | X 2,86 U/ml (1,92-4,03) | |
| Titrimétrico (Consumo de NaOH 0.01N) | Clorhidrato de acetilcolina | 37 | Sangre total | 0.34 - 0.45 Permisible 0.30 - 0.34 Exposición <0.30 Presuntivo de intoxicación | ml NaOH 0.01N |

- a. UI = Unidad Internacional: cantidad de enzima que cataliza la transformación de un micromol de sustrato por minuto bajo condiciones específicas. Katal: Unidad de enzima que cataliza la transformación de un mol de sustrato por segundo bajo condiciones específicas.
- b. Unidad Arbitraria: 1000 X Absorbancia de la enzima/Absorbancia de la hemoglobina

Es importante recordar que el descenso de la pseudocolinesterasa en el plasma y/o de la actividad colinesterásica de los eritrocitos, constituyen los índices bioquímicos más relevantes para el diagnóstico, ya que hacen evidente la absorción de organofosforados y carbamatos.

Si el diagnóstico de la intoxicación se basa en la inhibición de la actividad colinesterásica, éste debe hacerse cuando la disminución sea del 25% o más.

La depresión enzimática aparece por lo general inmediatamente después de producirse una absorción significativa de los inhibidores, o dentro de las 24 horas siguientes. La enzima plasmática se deprime y recupera antes que la eritrocitaria. El descenso en la primera, persiste generalmente por varios días, hasta unas pocas semanas; en cambio, la eritrocitaria permanece deprimida por más tiempo (algunas veces de uno a tres meses), motivo por el cual la determinación de sus niveles constituye el análisis de elección en los sistemas de vigilancia para intoxicación crónica.

Para una adecuada interpretación de los resultados de laboratorio, es necesario recordar que, en ciertas condiciones, la actividad colinesterásica plasmática y eritrocitaria está disminuida en ausencia de inhibición química, ya que alrededor del 3% de los individuos tienen un nivel bajo de colinesterasa determinado genéticamente. Los pacientes con parasitismo intestinal, enfermedad hepática avanzada, desnutrición, alcoholismo crónico y diabetes (entre otras), muestran baja actividad de colinesterasa plasmática.

Otras pruebas de laboratorio pueden practicarse en la orina ya que los organofosforados son hidrolizados en el organismo a fosfatos alquilicos y fenoles, que a menudo pueden determinarse en la orina hasta 48 horas después de transcurrida la exposición. En el caso de los carbamatos es posible utilizar como indicadores biológicos algunos de sus metabolitos en orina, empleando cromatografía de gases; tal sucede con el 1-naftol en la exposición a carbaril y con el 2-isopropoxifenol en la del propoxur.

Dado el contexto en el que generalmente ocurren las intoxicaciones por plaguicidas, no siempre es posible conocer sus antecedentes, ya sea porque el paciente no está en condiciones de suministrar datos para una adecuada historia clínica, o porque no lo acompaña una persona que pueda brindar la información requerida. Por otro lado, puede ocurrir que no se disponga de laboratorio para efectuar las pruebas correspondientes. Ante esta situación y la necesidad de esclarecer o de confirmar el diagnóstico de una intoxicación por organofosforados y carbamatos, se puede recurrir a la prueba diagnóstica-terapéutica con atropina.

D. EXPOSICION A PLAGUICIDAS (5,9)

Como se ha mencionado anteriormente el riesgo es mayor en poblaciones que laboran directa o indirectamente con plaguicidas por lo que deberían tomarse medidas preventivas, evaluando si la exposición actual constituye un nivel de seguridad y que medidas de protección deben implementarse.

En las personas expuestas profesionalmente la racionalización insuficiente de los procedimientos de trabajo y la utilización de dispositivos de protección individual no adecuados pueden influir de manera significativa el mecanismo de absorción de estas sustancias.

La información acerca de los niveles de exposición es fundamental para la evaluación y el manejo de los riesgos ocupacionales para la salud. La evaluación de la exposición puede realizarse mediante la medición de las concentraciones ambientales (monitoreo ambiental) al igual que a través de la determinación de la sustancia química o metabolitos en líquidos o tejidos corporales (monitoreo biológico). Además actualmente existen muchas investigaciones sobre el monitoreo biológico de Efecto (16,41,42), en los cuales se mide los cambios bioquímicas causados, procura identificar alteraciones en salud.

D.1.MONITOREO BIOLOGICO

Las pruebas de monitoreo biológico ofrecen múltiples ventajas sobre las de monitoreo ambiental, debido a que reflejan la dosis interna de manera mas real que cualquier otra medida ambiental. Una limitación es que no se conoce aun la toxicocinética y toxicodinamica de muchas sustancias, los procesos analíticos requieren de sensibilidad y presión del método, además el monitoreo biológico reviste de importancia los aspectos éticos, en los cuales la toma de muestras biológicas no debe conllevar riesgos para la salud y los resultados individuales deben ser manejados confidencialmente.

Recientemente se han desarrollado ampliamente tecnología que permiten la medición de muestras biológicas de cualquier compuesto o sus metabolitos (aun a niveles de trazas), este tipo de monitoreo es esencialmente una actividad preventiva y consiste en bioanálisis a personal expuesto con el fin de medir la absorción y niveles del compuesto en el organismo. La presencia de riesgo se estima con referencia a los niveles permisibles biológicos (indicadores de exposición biológica BEI o valores de tolerancia biológica BAT). (43,44)

Es importante evaluar las variaciones individuales e interpersonales, por ello es para el monitoreo biológico de la actividad de colinesterasa eritrocitaria se debe contar con los niveles basales previos a exposición, de cada persona pues según literatura las variaciones pueden ser de hasta un 15% o mas según la comunidad, entre persona y persona (5). Para determinar la actividad de colinesterasa eritrocitaria se pueden utilizar como comparación los valores de referencia de la población (7), o realizar la determinación basal de cada persona, para llevarlo a cabo es necesario que el individuo no haya estado expuesto a inhibidores de colinesterasa durante 30 días previos al análisis, de ser posible se realizaran 2 análisis con un intervalo de 14 o 15 días y al determinar el promedio ese será el valor de referencia, debe realizarse en el mismo laboratorio y con los mismos instrumentos de análisis.

La periodicidad de los análisis se puede realizar:

- Idealmente a los trabajadores con alto riesgo, un análisis de la actividad de colinesterasa cada ocho a quince días, sin embargo si existen dificultades para cumplirlo se realizara con menor frecuencia siempre que no sea inferior a un análisis cada 3 meses.
- En los aplicadores agrícolas y en los del área sanitaria se realizara los análisis periódicos coincidiendo con las épocas de mayor uso de los plaguicidas
- En los casos que la exposición sea de riesgo moderado, el análisis se realizara cada 6 meses.
- En casos de exposición leve se evaluara la necesidad de realizar el análisis o en el caso de que se detecten manifestaciones clínicas de intoxicación
- En la comunidad en regiones de frecuentes aplicaciones, se deberá realizar un análisis cada año

Si se encuentra un grado de inhibición del 25-30% de la actividad de colinesterasa se debe retirar a la persona de la actividad de riesgo. Iniciar tratamiento si es necesario.

I. RESUMEN

Se llevo a cabo este estudio en el personal de un laboratorio de análisis de formulaciones de plaguicidas en el que se evaluó la exposición a plaguicidas organofosforados por medio de la medición de la actividad de la enzima colinesterasa plasmática y colinesterasa eritrocitaria, bioindicadores de la intoxicación aguda y crónica, realizando una medición de la primera para descartar una exposición aguda y tres mediciones de la segunda para determinar una exposición crónica.

La medición de colinesterasa plasmática y la primera medición de colinesterasa eritrocitaria se realizó en la temporada de trabajo en la cual el personal no había estado expuesto a plaguicidas organofosforados, la segunda y tercera medición de la colinesterasa eritrocitaria se realizaron un mes después respectivamente de que el personal estuviera manipulando estos plaguicidas, buscando así determinar alguna variación en los valores de la enzima.

Las mediciones de las enzimas colinesterasas realizadas en el personal en estudio al no estar expuesto a plaguicidas, dieron resultados dentro del rango normal de los valores determinados para estas enzimas, como se esperaba.

Los valores obtenidos de la segunda y tercera medición de la colinesterasa eritrocitaria también resultaron dentro del rango normal. Estos valores no variaron significativamente respecto a la primera medición, según el análisis de varianza realizado a los datos obtenidos, por lo que se determinó que la exposición a los plaguicidas organofosforados por parte del personal en estudio es baja.

Se realizó también una Guía de Seguridad y Control Ocupacional para el personal del laboratorio de análisis de formulaciones de plaguicidas en estudio, en la cual se incluye información sobre plaguicidas, medidas de seguridad en el manejo, almacenamiento y desecho, además de medidas de higiene, condiciones y medio ambiente seguro de trabajo. Se incluye una sección con información sobre el botiquín de primeros auxilios, ropa y equipo de protección, e información en etiquetas de los productos. Se concluye esta guía con una propuesta de monitoreo de tipo ocupacional para el personal de este laboratorio.

II. INTRODUCCIÓN

Guatemala es un país predominantemente agroforestal donde se produce una gran variedad de productos agrícolas, a los que se aplican cantidades considerables de plaguicidas. Sin embargo la población general tiene un limitado conocimiento sobre los posibles efectos de los mismos sobre la salud de la población expuesta. (1)

La mayor parte de los plaguicidas utilizados en Guatemala corresponden al grupo químico de organofosforados, que producen su efecto tóxico principalmente al inhibir por medio de fosforilación a la enzima acetilcolinesterasa (ChE), enzima responsable de la destrucción y terminación de la actividad biológica del neurotransmisor Acetilcolina (AC). Este neurotransmisor es liberado al darse un impulso nervioso, difundándose en el espacio sináptico hasta encontrar un receptor colinérgico, este receptor sufre cambios en la permeabilidad de su membrana a los cationes de sodio y potasio o ambos, esto altera el potencial de membrana de la neurona post-sináptica, haciéndola partícipe de la transmisión del impulso nervioso. Al no ser destruida el neurotransmisor AC se acumula alterando el funcionamiento normal del impulso nervioso y provocando como consecuencia daños en el sistema nervioso por ejemplo cefaleas, vértigos, convulsiones, visión borrosa, náuseas, vómitos o diarreas, debilidad, calambres musculares, sudoración o lagrimeo excesivo, bradicardia o taquicardia. (1,2,3,4,5,6)

Las colinesterasas son enzimas que producen la hidrólisis de la acetilcolina y pueden ser de dos tipos: La colinesterasa verdadera, acetilcolinesterasa, colinesterasa eritrocitaria, específica o de tipo e, se encuentra unida a las membranas de las neuronas, en las sinapsis ganglionares de la estructura neuromuscular del organismo y en los eritrocitos, y la pseudocolinesterasa o colinesterasa inespecífica, también denominada butirilcolinesterasa, colinesterasa plasmática o de tipo s, está presente generalmente en forma soluble en casi todos los tejidos (principalmente hígado) y en el plasma, pero en poca concentración en el sistema nervioso. La depresión de la enzima colinesterasa plasmática persiste de varios días a pocas semanas después de la exposición, mientras que la actividad de la enzima colinesterasa eritrocitaria puede permanecer deprimida por más tiempo (de uno a tres meses después de la exposición). (3,7,8)

En Guatemala el uso indiscriminado de plaguicidas organofosforados y carbamatos causa un gran número de intoxicaciones accidentales y ocupacionales cada año, además de muertes intencionales con fines de suicidios (62% de las intoxicaciones fueron causadas por agentes inhibidores de colinesterasa, 1997). Es importante hacer notar que existe un subregistro del 97.5% de las intoxicaciones agudas en Guatemala (8), por lo que se cree que muchas más intoxicaciones ocurren en la población guatemalteca y en el caso de las intoxicaciones retardadas o crónicas la información es prácticamente inexistente.(1)

Del 60 al 70% de todos los casos de intoxicación no intencional aguda por plaguicidas se deben a la exposición profesional. Parecen estar especialmente expuestos los trabajadores de los países en desarrollo, como es el caso de Guatemala. (1,9)

Idealmente se deberían tomar acciones preventivas para evitar intoxicaciones con plaguicidas y no tener que recurrir a acciones curativas (1,10). Para los plaguicidas organofosforados es posible verificar la actividad de la colinesterasa eritrocitaria como indicador de exposición repetida o prolongada a estos, pues la depresión de la misma tiene una duración mayor y se ve menos afectada que la colinesterasa plasmática por otros factores diferentes a plaguicidas; sin embargo se encuentra reducida a algunas condiciones poco comunes que dañan la membrana celular de los eritrocitos. La determinación de la actividad de esta enzima es un examen que permite un diagnóstico precoz, así como tratamiento y detección oportuna de exposiciones peligrosas. Otra medida preventiva es la capacitación adecuada sobre el riesgo y medidas de protección al manejar estos productos. (1,3,8,11,12,13,14,15)

Con este estudio se pretende detectar y prevenir posibles casos de intoxicación con plaguicidas organofosforados en trabajadores y analistas de un laboratorio de análisis de formulaciones de este tipo de plaguicidas, evaluando la exposición de este personal por medio de la verificación de la actividad de la colinesterasa eritrocitaria, estableciendo un monitoreo biológico periódico de esta enzima y además se propone una guía de seguridad y control ocupacional que se adecue a las necesidades específicas del personal del laboratorio en estudio.

III. ANTECEDENTES

En Guatemala se han realizado las siguientes investigaciones:

En el año 2001 se realizó un estudio con el apoyo técnico - financiero de la OPS por medio del Proyecto PLAGSALUD, sobre "Valores de Referencia de la actividad de colinesterasa eritrocitaria en la población Guatemalteca", en el cual se determina el valor basal de la actividad de colinesterasa eritrocitaria en la población guatemalteca (promedio $0.696 \pm 0.088 \Delta\text{pH/hora}$, por medio del método potenciométrico de Michell). Valores normales de 0.47 a 0.90 unidades por hora. (8)

Se conoce que la mayoría de intoxicaciones se dan en trabajadores ocupacionalmente expuestos a los plaguicidas (9). Para 1997 en Guatemala el comité de PLAGSALUD realizó la primera estimación de intoxicaciones agudas con base a investigaciones epidemiológicas en seis departamentos del país. Según las investigaciones realizadas en los departamentos de Quetzaltenango y Chimaltenango en 1997 en promedio el 85% de los casos de intoxicaciones agudas eran laborales, lo anterior también concuerda con los datos del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social –IGSS- del mismo año, que el 86% del total de intoxicaciones agudas atendidas son laborales. (1)

En el año 2002 Batres Sánchez y García Maraber realizaron un estudio sobre los riesgos laborales y sus efectos en fincas cafetaleras del municipio de El Palmar, Quetzaltenango. En éste recomiendan la implementación de programas de salud ocupacional e intensificar las capacitaciones sobre los riesgos laborales. (8)

En el año 1977 Zúñiga Armas realizó un estudio sobre los problemas relativos al uso y manejo de plaguicidas en el valle de Almolonga, Quetzaltenango, en el que se dan directrices del uso y manejo de los mismos; incentiva a la realización de campañas divulgativas para la población, y propone una revisión legislativa para disminuir el uso de plaguicidas de alta toxicidad. (16)

En el año 1981 Muñoz Barrios realizó un estudio sobre precauciones y medidas de urgencia a emplearse en intoxicaciones con plaguicidas, en el que refiere que como medida de prevención debe llevarse un historial del paciente además de realizar pruebas de la actividad de colinesterasa en forma periódica. (17)

En el año 1984 Ruiz Rodenas realizó un análisis de los valores de colinesterasa por medio del método de Ellman en trabajadores de una planta formuladora de insecticidas organofosforados. Se encontró que las 20.8% de las muestras presentaron niveles bajos de colinesterasa. (18)

En el año 1984 Padilla Aguilar realizó un estudio sobre las intoxicaciones por insecticidas organofosforados, diagnóstico y evaluación, en el que se hace una determinación de proteínas albúminas por un método cinético color. Encontró que de las personas estudiadas un 44%, mostraron niveles bajos de colinesterasa sin presentar síntomas clínicos aparentes. (19)

En el año 1986 Contreras Ayala realizó un estudio sobre el riesgo de intoxicación crónica por insecticidas organofosforados, en el que realizó una medición de colinesterasa plasmática por el método de Knedel y Bottger, encontrando que un 63% de las muestras presentaban niveles bajo la media normal. Entre las variables de riesgo que determinó fueron enfermedades dermatológicas, el tiempo de exposición y la edad. (20)

En el año 1987 Fearon Gayle realizó un estudio para determinar los valores de colinesterasa plasmáticos en madre e hijos recién nacidos en área de exposición a plaguicidas organofosforados (área rural del departamento de Chiquimula). Se tomaron muestras sanguíneas de cincuenta madres y sus hijos recién nacidos en el hospital regional y se utilizó el test Combination Colinesterasa de Knedell. Se encontró que el 51% la actividad estaban por debajo del rango normal. (21)

En el año 1987 Girandi Umazor realizó un estudio sobre la determinación de colinesterasa en recién nacidos hijos de madres expuestas a plaguicidas. El estudio se realizó en el Hospital Nacional de Tiquisate, Escuintla. Se tomó la muestra de sangre del cordón y se realizó la prueba de colinesterasa por el método fotométrico de Knedel y Bottger; se encontró que un 70% presentaba una disminución de esta enzima. (22)

En el año 1987 Laparra López realizó un estudio sobre el valor de la colinesterasa sanguínea en agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados en el valle de Almolonga, Quetzaltenango, utilizando el método de Boehringer. El 22.22% de las personas estudiadas y expuestas a insecticidas, mostraron niveles de colinesterasa disminuidos. (29)

En el año 1989 Urquizú Vásquez realizó una determinación de la actividad enzimática de colinesterasa en fumigadores agrícolas del Centro I la Máquina Municipio de Cuyotenango, Suchitepequez; encontró que en un 14% de las muestras tomadas, los valores de colinesterasa sérica están deprimidos y que el 97% de los agricultores desconocen el manejo adecuado de los plaguicidas y no utilizan medidas preventivas. (24)

En el año 1989 San Juan Cabrera realizó un estudio sobre la determinación de la actividad enzimática de colinesterasa en cien agricultores del Centro II la Máquina, municipio de San Andrés Villa Seca, Retalhuleu. Se encontró que el 18% tienen disminuida la actividad de esta enzima, prevaleciendo la falta de uso de equipo de protección y otras medidas preventivas. (25)

En el año 1989 Son López realizó un estudio prospectivo sobre la determinación de colinesterasa sérica por medio del método fotométrico de Knedel Bottger en agricultores expuestos a plaguicidas de la aldea el Rincón Grande municipio de Zaragoza. Utilizando un grupo control no expuestos a plaguicidas estableció que el nivel de colinesterasa sérica no difiere significativamente en ambos grupos, y respecto a las medidas de protección personal se encontró que el 78% no utilizan las medidas mínimas, y se recomendó concienciar a la población sobre el riesgo al que se exponen (26).

En el año 1994 Gómez Sánchez realizó un estudio sobre los factores de riesgo de intoxicación por plaguicidas en el cual realiza una encuesta a ciento dieciséis agricultores y encontró que únicamente 17% de trabajadores están capacitados. (27)

En el año 1998 Sánchez Vásquez realizó un estudio sobre los niveles séricos de colinesterasa en trabajadores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos en la aldea Rincón Grande Zaragoza; se realizó una entrevista y se midió la actividad de colinesterasa en cincuenta agricultores en los cuales se encontraron valores inferiores a los normales de colinesterasa sérica que del grupo control y además 40% ha presentado síntomas luego de asperjar sus plantaciones y 94% no hace uso de las medidas de seguridad a pesar de conocer y recibir adiestramiento. (28)

En el año 1999 Calel realizó un estudio sobre la determinación de la actividad enzimática de colinesterasa en madres y recién nacidos en aldea Cojobal, Mercedes y Camelias del municipio de Patzún Chimaltenango, en el que determina los valores séricos de colinesterasa en cien madres y recién nacidos de ambos sexos por medio del método de Knedel y Booger, encontrando que un 72% tiene valores disminuidos de la actividad de esta enzima. (29)

En el año 1999 Martínez Pineda realizó un estudio sobre la situación actual y uso de plaguicidas agrícolas de los Horticultores del municipio de Zunil en Quetzaltenango, en el cual propone una reorientación y capacitaciones para la manipulación de estas sustancias, pues únicamente un 38% de estos trabajadores han recibido orientación. (30)

Estudios sobre exposición de plaguicidas en otros países:

En otras poblaciones también se han determinado los niveles basales de colinesterasa eritrocitaria tal es el caso de la población laboral no expuesta a plaguicidas inhibidores de colinesterasa en Antioquia, Colombia en el año 2003. Utilizando los métodos de Michell y EQM[®], población entre 18-59 años de edad. Encontrando valores por el método de Michell de 0.857 Δ pH/hora (IC95%: 0.849 a 0.866). (31)

En el año 2001 Concepción Rauda, et. al. en El Salvador realizaron un estudio sobre la determinación del valor de colinesterasa en sangre en trabajadores involucrados en manipulación de plaguicidas en agroservicios; la determinación se realizó por el método de Knedel, M. YR. Bottger. Los resultados indicaron que de la población muestreada un 55.44% presentó valores dentro de los límites permisibles, un 41.59% presentó valores más bajos y un 3 % valores superiores; como conclusión se da la recomendación de acatar las normas para aplicación, almacenamiento y manipulación de los plaguicidas. (32)

En el año 2001 Montes Sandoval & Valencia Serrano en El Salvador realizaron una determinación de niveles de colinesterasa y acumulación de residuos de plaguicidas en personas que trabajan en zonas agrícolas. Se realizó esta determinación por el método potenciométrico de Michell para medir la actividad de esta enzima tanto en el plasma como en los glóbulos rojos; se encontraron valores de colinesterasa eritrocitaria en zonas urbanas de 0.76-1.50 Δ pH/hora y en el área rural de 0.52-1.3 Δ pH/hora. En conclusión se determina que la medición de la actividad en base a esta enzima puede indicar el grado de exposición del trabajador a plaguicidas organofosforados y debe utilizarse como medio valioso de vigilancia y control de los trabajadores expuestos. (32)

En el año 2001 Calderón, también realizó un estudio en El Salvador sobre el efecto de carbamatos y ésteres fosfóricos en la actividad de la colinesterasa en el organismo humano. Se llevó a cabo el estudio con trabajadores de algodóneras: plagueros, banderillero, cargadores, personal de la estación experimental, agrónomos y técnicos del

laboratorio de control de calidades que laboran en el análisis de los plaguicidas. Se utilizó el método potenciométrico de Michell.

Los resultados interesantes de esta investigación son los de los técnicos de laboratorio, pues la actividad de colinesterasa en glóbulos rojos medida que fue de 0.85 Δ pH/hora disminuyó en la segunda medición a 0.73 Δ pH/hora, lo nos indica que este personal si se encuentra en riesgo de intoxicación por exposición. (32)

En Nicaragua en el año 1997 Tenorio Gutiérrez & Ulloa Martínez realizaron un estudio de tipo descriptivo durante marzo a mayo de 1996 con trabajadores vinculados a plaguicidas para determinar un perfil de exposición, en el cual se determina que la condiciones de seguridad son insatisfactorias, falta de educación y capacitación, y además ninguna empresa realiza exámenes médicos al ingreso del personal. (33)

En el año 2003 Kushik Jaga & Chandrabgan Dramani realizaron un estudio en los Estados Unidos de América sobre las fuentes de exposición a plaguicidas organofosforados e implicaciones para la salud pública, en donde se concluye que este tipo de plaguicidas siguen planteando un peligro para la salud y que es necesario una vigilancia biológica de estas sustancias, a fin de controlar las exposiciones ocupacionales a ellas, protegiendo la salud y seguridad de los trabajadores. (34)

En el año 1998 García realizó un estudio sobre las intoxicaciones agudas con plaguicidas: costos humanos y económicos en varios países alrededor del mundo. En éste hace referencia que las intoxicaciones por plaguicidas son mas frecuentes en los países en desarrollo que en los países industrializados, pese a que su consumo en general es menor en los primeros y hace notar que según la OMS el 70% de las mismas es por exposición laboral. (35)

En el año 1994 Cole, et al. realizaron un estudio sobre la carga económica de las intoxicaciones por pesticidas en una región montañosa de Ecuador. En éste se encontró que las intoxicaciones mas frecuentes son de tipo laboral y se dan por plaguicidas organofosforados y carbamatos. (36)

IV. JUSTIFICACIÓN

Guatemala es un país agroforestal con uso de plaguicidas considerablemente alto (1,37). Estos plaguicidas previamente a que se autorice su registro ante el Ministerio de Agricultura, Ganadería y Alimentación, deben ser analizados para corroborar que el principio activo se encuentra dentro de los límites especificados por el productor. En Guatemala se llevan a cabo estos análisis en el laboratorio de análisis de formulaciones de plaguicidas del estado, en el que los trabajadores y analistas se ven expuestos a este tipo de formulaciones, así como a estándares primarios de los mismos, por lo que es recomendable realizar un monitoreo de este personal expuesto y de esta manera evaluar la efectividad de sus medidas de prevención.

La importancia de este estudio radica en la evaluación de la exposición a plaguicidas organofosforados del personal profesional y técnico de un laboratorio de análisis de formulaciones de plaguicidas por medio de un monitoreo biológico, verificando la actividad de la enzima colinesterasa eritrocitaria y plasmática inicialmente y después verificar únicamente el valor de la actividad de colinesterasa eritrocitaria. Se planteará una propuesta de monitoreo de tipo ocupacional respecto a la exposición a los plaguicidas organofosforados y se propondrá una guía de seguridad para personal de laboratorios de análisis de formulaciones de plaguicidas.

V. OBJETIVOS

General:

Evaluar la exposición a plaguicidas organofosforados en trabajadores de un laboratorio de análisis de formulaciones de plaguicidas y proponer una guía de seguridad y control ocupacional.

Específicos:

- Verificar la actividad de la colinesterasa plasmática y eritrocitaria al inicio, y después verificar únicamente la actividad de colinesterasa eritrocitaria en el personal del laboratorio, tomando como referencia los valores reportados para la población guatemalteca.
- Proponer una guía de seguridad y control ocupacional, para uso por parte de personal expuesto.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

A. UNIVERSO Y MUESTRA

A.1. Universo

El universo de trabajo fue el personal de un laboratorio de análisis de formulaciones de plaguicidas. Personas adultas de diferentes edades y de ambos sexos.

A.2. Muestra

El estudio se realizó con muestras de sangre de diez personas que laboran en ese laboratorio que previamente dieron su consentimiento por escrito para que las muestras fueran procesadas (38): 5 hombres (4 adultos mayores y 1 adulto joven) y 5 mujeres (1 adulto mayor, 4 adultos jóvenes). Entre los cuales 5 profesionales, 5 técnicos de laboratorio.

Criterios de inclusión

- Personas de ambos sexos, con edad a partir de 18 años.
- Que cumplen según la boleta de recolección de datos numerada. Ver anexo 1

B. MEDIOS

B.1. Recursos Humanos

B.1.1. Autora Sandra Lisseth Arriaza Aguilar

B.1.2. Asesora Licenciada Carolina Guzmán de Meléndez

B.1.3. Revisora Licenciada Hada Alvarado

B.1.4. Estadística Licenciado Jorge Luís De León

B.2. Recursos Materiales

B.2.1. Papelería/ Equipo de oficina:

- Útiles de oficina (Papel bond tamaño carta 80 gramos, Engrapadora, folders, etc.)
- Computadora / Impresora

B.2.2. Equipo e Insumos

- Equipo: Potenciómetro Fisher 50 con microelectrodo, con corrección de temperatura, calibración de dos puntos.
- Insumos para recolección de muestras: Jeringas, algodón, alcohol, guantes, hielo, hielera, gradilla para tubos.

B.2.3. Reactivos

- Solución Tampón Stock para eritrocitos y plasma
Disolver en 200 mL de agua destilada: 4.1236 gramos de barbital sódico, 0.5446 gramos de fosfato monobásico de potasio, ambos desecados a 110°C por dos horas, y 44.730 gramos de cloruro de potasio.
- Tampón para eritrocitos: Diluir 20.0 mL de la solución tampón stock con 75 mL de agua destilada. Ajustar con ácido clorhídrico 0.1 N a un pH de 8.1 a 25°C, y aforar a 100mL.
- Tampón para plasma: Diluir 6.4 mL de la solución tampón stock con 75.0 mL de agua destilada. Ajustar con ácido clorhídrico 0.1N a un pH de 8.0 a 25°C, y aforar a 100mL.
- Sustrato de acetilcolina para eritrocitos: Pesar 0.02 gramos de cloruro de acetilcolina por mililitro de agua destilada hervida y fría (0.11M).
- Sustrato de acetilcolina para eritrocitos: Pesar 0.03 gramos de cloruro de acetilcolina por mililitro de agua destilada hervida y fría (0.11M).
- Ácido Clorhídrico 0.1N: Diluir 8.6 mL de HCl concentrado en un litro de agua.
- Solución de saponina 0.01%: Disolver 1.0 mg de saponina en 100 mL de agua destilada. Prepare esta solución cada día que va a ser usada.
- Solución de cloruro de sodio 0.9%: Disolver 9 mg de cloruro de sodio en 10 mL de agua destilada.

B.2.4. Instrumentos

- Baño de temperatura constante
- Cronómetro
- Pipeteador automático

B.2.5. Cristalería

- Tubos vacutainer
- Tubos vacutainer con heparina (Beckton, Dickinson & Co.) o jeringas heparinizadas
- Tubos graduados para centrifuga de 12 y 15 mL
- Tubos de ensayo de 15 mL
- Balones volumétricos de 10, 100, 250 y 1000 mL
- Beackers de 5 y 500 mL
- Pipetas Pasteur de 2 mL

B.3. Recursos Institucionales

Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Se consultó información en:

- Biblioteca Departamento de Toxicología de la Facultad de CC. QQ. Y Farmacia. USAC.
- Biblioteca CEDOF de la Facultad de CC.QQ. y Farmacia. USAC.
- Biblioteca de la Facultad de Medicina. CUM. USAC.
- Biblioteca de la Facultad de Agronomía. USAC.
- Biblioteca de la Universidad del Valle de Guatemala.
- Biblioteca de la Universidad Rafael Landivar.
- Biblioteca de la OPS/INCAP.
- AGREQUIMA – Asociación del Gremio Químico Agrícola -

C. MÉTODO (31)

Método potenciométrico de Michell para eritrocitos y plasma.

- Calibrar el medidor de pH con soluciones tampón de diferentes valores de pH. Verificar el pH de las soluciones tampón; ajustar con gotas de HCl 0.1N hasta 8.10 para eritrocitos
- Medir exactamente 0.02mL de eritrocitos y 0.02 mL de plasma en diferentes tubos, luego colocarlos en tubos de centrifuga graduados que contenga 1.0mL de solución de NaCl 0.9% y agitar suavemente.
- Centrifugar a 2,000 RPM durante 5 a 10 minutos, para lavar los eritrocitos
- Aspirar y descartar con pipeta de transferencia la solución que sobrenada en el tubo de eritrocitos, dejando en el tubo 0.2 mL.
- Agregar 1.0 mL de solución de saponina 0.01% a la solución de eritrocitos para hemolizar.
- Agregar 1.0 mL de solución tampón apropiada para la soluciones de eritrocitos y plasma, para estabilizar el pH de las muestras.
- Dejar en reposo la solución de eritrocitos y la solución de plasma durante 10 minutos aproximadamente; medir el pH1 (inicial) y anotarlo. Si resulta inferior a 7.97 descartar la prueba
- Agregar 0.2 mL del sustrato de acetilcolina apropiado para eritrocitos y plasma, registrar el tiempo (T1) y agitar suavemente
- Dejar en reposo las soluciones para que se produzca la reacción enzimática a 25°C durante 60 a 90 minutos.
- Medir el pH2 (final) y registrar el tiempo (T2) exactamente en que se hace la lectura

Observaciones al procedimiento (40)

1. Las muestras de sangre se recolectan en tubos vacutainer con heparina. Para separar el plasma de los eritrocitos y los eritrocitos de la solución salina se centrifuga a 6,000 RPM por 7 a 8 minutos, evitar el daño a los eritrocitos.
2. Es preferible analizar las soluciones de plasma y eritrocitos el mismo día. Cuando no sea este caso, se guardarán en solución NaCl 0.9%; la vida de los eritrocitos en solución salina es de 120 días, se ha visto que la actividad enzimática disminuye en las células eritrocitarias de mayor edad.
3. La medición de los eritrocitos y plasma, se realiza con un pipeteador calibrado, usando puntas nuevas y siguiendo las instrucciones para medición de líquidos viscosos.
4. Es recomendable el uso de un potenciómetro cuya calibración sea al menos de dos puntos (dos pH) con pH 4.00 y 7.00, y cuyo valor de Slope no baje de 54 mV/ Δ pH.
5. El valor de eficiencia del electrodo debe estar entre 90% y 105%, si el valor de eficiencia baja de 90% es señal que el electrodo esta sucio
6. Las mediciones de pH en este estudio, se realizarán a temperatura ambiente.

C.1. CALCULOS

El cambio de pH se determina por medio de la siguiente ecuación

$$\Delta\text{pH/hora} = [(\text{pH1} - \text{pH2} / \text{T2} - \text{T1}) - b] \times f$$

donde:

pH1 : pH inicial

pH2 : pH final

T1 : tiempo al cual se agrega la acetilcolina, en horas

T2 : tiempo de la lectura del pH2, en horas

b : corrección por la hidrólisis no enzimática correspondiente a pH2

f : corrección para las variaciones en Δ pH/hora con pH correspondiente a pH2

Estos factores de corrección b y f se encuentra en anexo 2.

C.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio descriptivo

Variables

Independiente:

- Exposición a plaguicidas organofosforados

Dependiente

- Valores de colinesterasa eritrocitaria y plasmática

Plan de Acción

1. Evaluar 10 trabajadores expuestos para determinar actividad de colinesterasa plasmática y eritrocitaria al inicio del estudio. Realizar después dos mediciones de la actividad de la colinesterasa eritrocitaria. (5).
2. Determinar si existe intoxicación aguda basándose en los valores de la colinesterasa plasmática, si se descarta la intoxicación aguda comparar los valores obtenidos en la tres mediciones de la colinesterasa eritrocitaria para determinar si hubo una disminución significativa en estos valores (análisis de varianza).
3. Proponer una guía de seguridad y control ocupacional específico para el área de trabajo del Laboratorio en estudio.

VII. RESULTADOS

Tabla No. 1

Los resultados de la boleta de recolección de datos que se realizó para descartar enfermedades o condiciones que afectan la medición de la actividad de las enzimas colinesterasa, son los siguientes:

| Padece o sufre de alguna de estas enfermedades o síntomas | Si | No |
|---|-----|-------|
| Parasitismo intestinal | 0 % | 100 % |
| Enfermedad hepática avanzada | 0 % | 100 % |
| Desnutrición | 0 % | 100 % |
| Alcoholismo crónico | 0 % | 100 % |
| Diabetes | 0 % | 100 % |
| Hemorragias | 0 % | 100 % |
| Reticulosis | 0 % | 100 % |
| Anemia Hemolítica | 0 % | 100 % |
| Anemia Perniciosa | 0 % | 100 % |
| Otro tipo de anemia | 0 % | 100 % |
| Ingiere anticonceptivos | 0 % | 100 % |

Tabla No. 2

Las mediciones de colinesterasa en el personal del Laboratorio en estudio son las siguientes

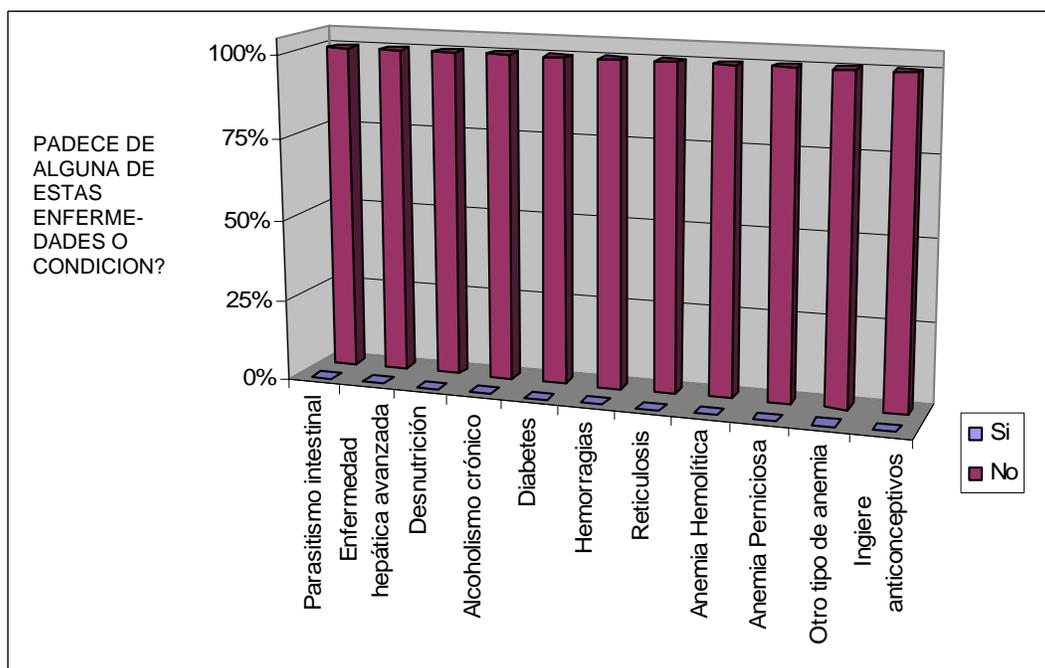
| Personal | Determinación de colinesterasa plasmática (U/H*) | 1ª determinación de colinesterasa eritrocitaria | 2ª determinación de colinesterasa eritrocitaria | 3ª determinación de colinesterasa eritrocitaria |
|----------|--|---|---|---|
| No.1 | 0.73 | 0.76 | 0.78 | 0.73 |
| No.2 | 0.96 | 0.69 | 0.76 | 0.78 |
| No.3 | 0.64 | 0.85 | 0.79 | 0.74 |
| No.4 | 0.73 | 0.77 | 0.77 | 0.70 |
| No.5 | ND | 1.02 | 0.90 | 0.90 |
| No.6 | 1.10 | 0.79 | 0.76 | 0.78 |
| No.7 | 1.16 | 0.76 | 0.82 | 0.75 |
| No.8 | 1.14 | 0.78 | 0.78 | 0.70 |
| No.9 | ND | 0.90 | 0.74 | 0.80 |

* unidades por hora

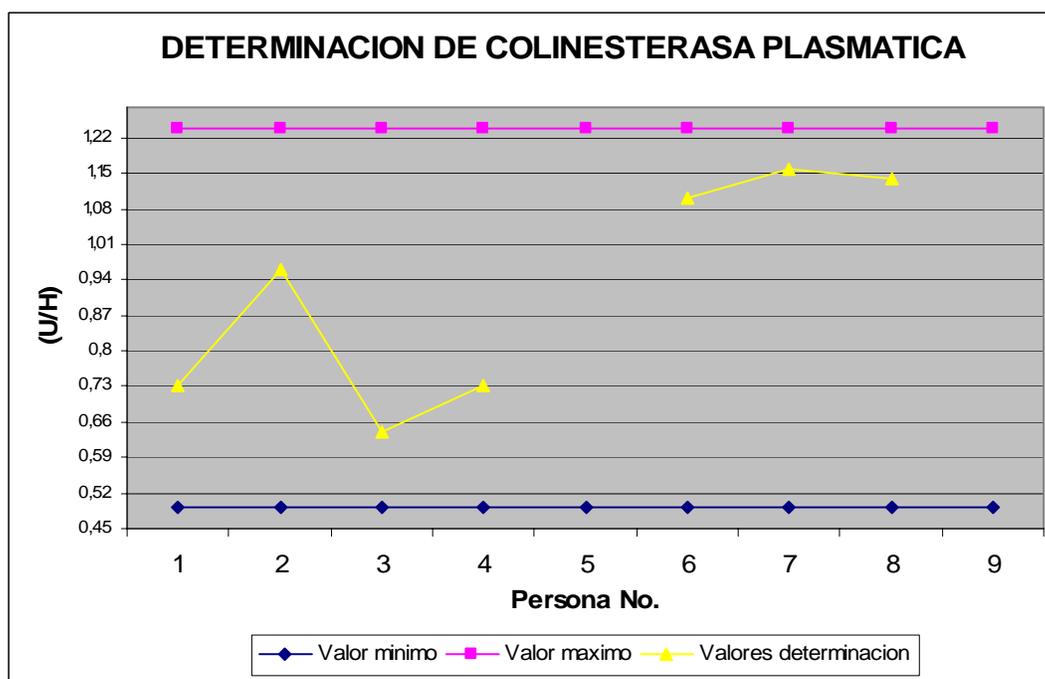
Rango normal de actividad de colinesterasa plasmática:
De 0.49 a 1.24 unidades por hora. Media 0.86

Rango normal de actividad de colinesterasa eritrocitaria:
De 0.47 a 0.90 unidades por hora. Media 0.68

Grafica No. 1
ENFERMEDADES Y/O CONDICIONES QUE AFECTAN LA MEDICION DE LA ACTIVIDAD DE LAS ENZIMAS COLINESTERASA



Grafica No. 2



Grafica No. 3

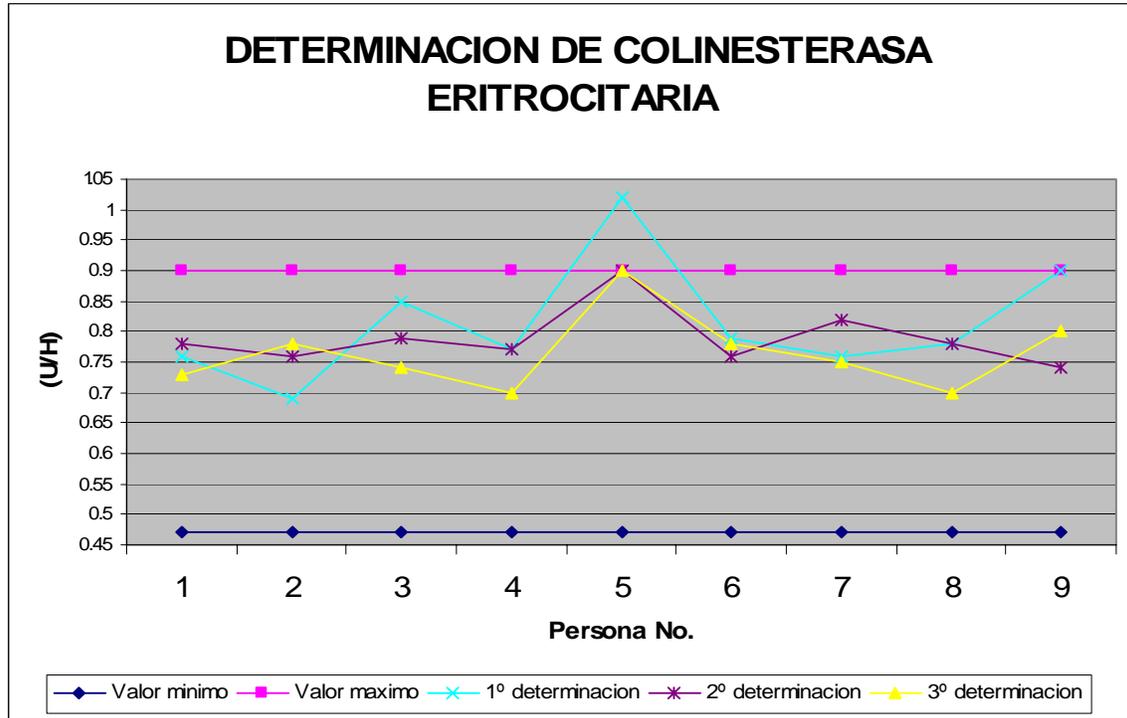


Tabla No.3
ANALISIS DE VARIANZA

| <i>Grupos</i> | <i>Cuenta</i> | <i>Suma</i> | <i>Promedio</i> | <i>Varianza</i> |
|---------------------------------|---------------|-------------|-----------------|-----------------|
| 1ra. Determinación (U/H*) | 9 | 7,32 | 0,8133333333 | 0,0095 |
| 2da. Determinación (U/H*) | 9 | 7,1 | 0,788888889 | 0,002236111 |
| 3ra. Determinación (U/H*) | 9 | 6,88 | 0,764444444 | 0,003802778 |

ANÁLISIS DE VARIANZA

| <i>Origen de las variaciones</i> | <i>Suma de cuadrados</i> | <i>Grados de libertad</i> | <i>Promedio de los cuadrados</i> | <i>F</i> | <i>p-value</i> | <i>Fcritico</i> |
|----------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------------|-------------|----------------|-----------------|
| Entre grupos | 0,010755556 | 2 | 0,005377778 | 1,038255274 | 0,36943769 | 3,40283179 |
| Dentro de los grupos | 0,124311111 | 24 | 0,00517963 | | | |
| Total | 0,135066667 | 26 | | | | |

GUIA DE SEGURIDAD Y CONTROL OCUPACIONAL

Esta guía se elaboro para el uso del personal expuesto del laboratorio en estudio en la cual se incluyen:

- Generalidades

Dando definiciones sobre: plaguicidas, clasificación de los mismos, términos relacionados con estos y términos de toxicidad.

- Medidas de Seguridad

Medidas específicas a llevar a cabo en el Laboratorio de análisis de formulaciones sobre Higiene, Manejo, Almacenamiento, Desechos, Lavado de material utilizado para plaguicidas, y Condiciones y medio ambiente seguro de trabajo

- Otros

Botiquín de primeros Auxilios

Equipo de protección

Etiquetas de plaguicidas, símbolos y colores

- Se concluye esta guía con la propuesta de monitoreo de tipo ocupacional para el personal del laboratorio de análisis de formulaciones de plaguicidas.

VIII. DISCUSION DE RESULTADOS

Este estudio se realizó tomando en cuenta normas de bioética, solicitando consentimiento informado por escrito de cada voluntario, informándoles de los fines de este estudio.

Cada participante llenó una boleta de recolección de datos en la que se detallaron condiciones físicas que interferían en la medición de la actividad de las enzimas colinesterasa plasmática y colinesterasa eritrocitaria, indicadores bioquímicos de exposición a plaguicidas organofosforados. Como se observa en la Tabla No.1 ningún participante sufría de alguna de estas condiciones.

En la tabla No.2 se hace mención de los resultados obtenidos de la medición de la actividad de las enzimas colinesterasa plasmática y colinesterasa eritrocitaria en los trabajadores. Detallando los rangos normales de las mismas.

En la Grafica No.1 se visualiza que el 100% de los participantes del estudio no padecían de ninguna de las enfermedades y/o condiciones que afectan la medición de la actividad de las enzimas colinesterasa plasmática y colinesterasa eritrocitaria.

En la Grafica No.2 se comparan los valores de colinesterasa plasmática obtenidos de los participantes del estudio con el valor mínimo y máximo determinado para esta enzima. Esta medición se realizó en el momento en que el personal no había tenido una exposición a plaguicidas organofosforados lo que explica que los valores obtenidos del personal están dentro del rango normal. Esta medición nos permite visualizar cuando hay casos de intoxicación aguda a organofosforados.

En la Grafica No.3 se comparan los valores de colinesterasa eritrocitaria obtenidos en las tres mediciones realizadas al personal en estudio con el valor mínimo y máximo determinado para esta enzima. La primera medición de esta enzima al igual que en el caso de la colinesterasa plasmática se realizó al estar el personal sin exposición a plaguicidas organofosforados por lo que todos los valores están dentro del rango normal.

Las siguientes dos mediciones de la enzima colinesterasa eritrocitaria, se realizaron para comparar los valores obtenidos de cada persona al inicio del estudio sin exposición a los plaguicidas organofosforados y los valores obtenidos al estar expuestos a estos plaguicidas.

En la segunda y tercera medición realizadas con un lapso de 1 mes de diferencia entre cada una. Se observa que todos los valores de la enzima colinesterasa eritrocitaria obtenidos se encuentran dentro del rango normal de los valores de esta enzima.

Las tres mediciones del valor de colinesterasa eritrocitaria realizadas fueron distintas en la totalidad del personal evaluado. Esto nos demuestra que el valor de la colinesterasa eritrocitaria al igual que de la colinesterasa plasmática pueden ser alterados fácilmente según las condiciones de la persona, por ejemplo cambios metabólicos propios del organismo, cambios hormonales, etc.

En la Tabla No.3 se da a conocer el análisis de varianza realizado con los tres valores obtenidos de la enzima colinesterasa eritrocitaria de cada trabajador. Se comparan los valores de los F, el calculado debería ser mayor que el Fcritico para declarar que hubo diferencia significativa entre las determinaciones, y no es así, por lo que se declara que no existe diferencia significativa entre las mediciones ($p= 0.369$).

Tomando en cuenta que el personal presento valores normales de las enzimas colinesterasa plasmática y colinesterasa eritrocitaria y la diferencia entre las tres mediciones de esta ultima no presentan una variación significativa y además el personal no presenta sintomatología de intoxicación con organofosforados, se dice entonces que la exposición por parte del personal a estos plaguicidas es baja.

Se realizó la GUIA DE SEGURIDAD Y CONTROL OCUPACIONAL para el personal expuesto; en la misma se utiliza un lenguaje sencillo para la comprensión de términos relacionados con los plaguicidas, medidas de seguridad en el manejo, almacenamiento, desecho y lavado de material utilizado para estos compuestos, medidas de higiene, condiciones y medio ambiente seguro de trabajo.

Se incluye además una sección de "Otros" en la que se da información sobre lo que debe de incluir el botiquín de primeros auxilios para este tipo de laboratorio; ropa y equipo de protección específico a utilizar; información que debe contener la etiqueta de cada producto, significado de los símbolos y colores que contienen los mismos.

Se concluye esta guía la propuesta de monitoreo de tipo ocupacional para el personal de laboratorio de análisis de formulaciones de plaguicidas con respecto a la exposición a los plaguicidas organofosforados en la cual se recomienda la primera determinación de las enzimas colinesterasas al inicio de labores del personal de primer ingreso y determinaciones durante la temporada de mayor exposición a estos plaguicidas.

IX. CONCLUSIONES

1. Los valores obtenidos de las mediciones de la actividad de las enzimas colinesterasa plasmática y colinesterasa eritrocitaria en los trabajadores se encuentran en el rango normal, tomando como referencia los valores reportados para la población guatemalteca.
2. Se determina que la exposición a plaguicidas organofosforados por parte del personal del laboratorio en estudio es baja, tomando en cuenta que el personal presentó valores normales de las enzimas colinesterasa plasmática y colinesterasa eritrocitaria, y la diferencia entre las tres mediciones de esta última no presentan una disminución significativa. Además el personal no presenta sintomatología de intoxicación con organofosforados.
3. Se elabora la guía de seguridad y control ocupacional, y propuesta de monitoreo de tipo ocupacional para el personal expuesto del laboratorio de análisis de formulaciones de plaguicidas.

X. RECOMENDACIONES

Se recomienda que los laboratorios dedicados al análisis de formulados de plaguicidas pongan en práctica las siguientes medidas:

1. Apliquen rigurosamente un sistema de monitoreo de salud de sus trabajadores, tomando en cuenta la propuesta que se presenta en esta tesis
2. Instalar y abastecer botiquines de primeros auxilios con medicamentos y materiales de acuerdo con los riesgos existentes. Y dar estricto cumplimiento a las normas vigentes en materia de higiene y seguridad industrial.
3. Evitar la sobre exposición de los trabajadores a plaguicidas, modificando las jornadas laborales, cambiando la actividad dentro de la jornada y dotando a los trabajadores de los medios de prevención y protección.
4. Notificar oportunamente, en los formatos establecidos, las intoxicaciones por plaguicidas, a las instancias correspondientes del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social y al Centro de Información y Asesoría Toxicológica –CIAT-.
5. Dar capacitación constante al trabajador para que conozca los riesgos a los que está expuesto al trabajar con plaguicidas

XI. REFERENCIAS

1. De Campos, M. & Finkelman, J. 1998. SITUACIÓN ACTUAL DEL USO Y MANEJO DE PLAGUICIDAS EN GUATEMALA. Proyecto PLAGSALUD. OPS/OMS Guatemala. DANIDA. 107 pp: 1, 9-19, 49-68.
2. Goodman & Gilman. 1996. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. Editorial Mc. Graw-Hill Interamericana. Novena Edición. Tomo I. México D.F. 1015 pp: 171-187.
3. Morgan, D. P., MD Ph.D. 1995. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS ENVENENAMIENTOS POR PLAGUICIDAS. EPA, traducción por Centro panamericano de Ecología Humana y Salud, OPS y OMS. Cuarta Edición. EEUU. 185 pp: 1-6, 12-14.
4. Henao, S. & Nieto, O. 1999. Curso a distancia DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE INTOXICACIONES AGUDAS CAUSADAS POR PLAGUICIDAS. INCAP/OPS. MASICA-OPS (PLAGSALUD) / ECO/ OPS/ UNED. 2º Edición. Universidad Estatal a distancia. San José Costa Rica.
5. Henao, S. & Corey, G. 1991. PLAGUICIDAS INHIBIDORES DE LAS COLINESTERASAS. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, Programa de Salud Ambiental, OPS-OMS. México. 169pp: 4-6, 14-29, 31-36, 42-44, 48-56, 64-65, 105-109, 151. (Serie de vigilancia No. 11)
6. NOCIONES BÁSICAS DE TOXICOLOGÍA, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE INTOXICACIONES POR PLAGUICIDAS. 2001. CEPIS/HEP/OPS-OMS. Guatemala. 213pp: 4-5, 10.
7. Sunshine. 1969. METHODOLOGY FOR ANALYTICAL TOXICOLOGY. CRC Press. 478pp.
8. 12 TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN EN EL CAMPO DE PLAGUICIDAS Y SALUD. 2002. Resultados. Serie de investigación PLAGSALUD. Gobierno de Guatemala OPS/OMS. DANIDA. Serie No. 1, 4 y 5.
9. CONSECUENCIAS SANITARIAS DEL EMPLEO DE PLAGUICIDAS EN LA AGRICULTURA. 1992. Programa de las Naciones Unidas para el medio Ambiente, OMS. Ginebra, España. 128pp: 7-14, 33-52,61-64.
10. SEMINARIO REGIONAL SOBRE EL USO Y MANEJO DE PLAGUICIDAS EN CENTRO AMÉRICA ICAITI. Guatemala C.A. 1978; 424pp: 55-85,22-242,82-297,306-356,367-400.

11. La Dou, J. 1997. MEDICINA LABORAL Y AMBIENTAL. Manual Moderno. 2º edición. México D.F. 943pp.
12. Repetto. M. 1995. TOXICOLOGÍA AVANZADA. Editorial Diaz de Santos, S.A. España. 621pp.
13. Treed, V. D. & Whittemore, C. ENFOQUE AGRO MÉDICO SOBRE EL MANEJO DE PLAGUICIDAS Y ALGUNAS CONSIDERACIONES AMBIENTALES DE SALUD. OPS- OMS. USA. 320pp: 176-77, 182-192, 195-204, 217-221.
14. Rodas, L. et. al. 1993. INTOXICACIÓN POR PLAGUICIDAS Y PRIMEROS AUXILIOS. MAGA, Proyecto de Desarrollo Agrícola. G de G/AID520-0274. USAID-Guatemala. 1993.
15. Meloan, C. E. 1997. MANUAL DE ENTRENAMIENTO PARA LABORATORIOS DE PESTICIDAS. USAID. EPA. FDA. 636pp: 107, 585-587.
16. Zuñiga Armas, J. 1977. PROBLEMAS RELATIVOS AL USO Y MANEJO DE PLAGUICIDAS EN EL VALLE DE ALMOLONGA, QUETZALTENANGO. Tesis ad gradum Ingeniero Agrónomo, Facultad de Agronomía, Universidad de San Carlos de Guatemala.
17. Muñoz Barrios, N. G. 1981. PRECAUCIONES Y MEDIDAS DE URGENCIA QUE PUEDEN EMPLEARSE EN LAS INTOXICACIONES CON PLAGUICIDAS. Tesis ad gradum Químico Farmacéutico. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala
18. Ruiz Rodenas, A. 1984. ANÁLISIS DE LOS VALORES DE COLINESTERASA EN TRABAJADORES DE UNA PLANTA FORMULADORA DE INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS. Tesis ad gradum Químico Biólogo. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.
19. Padilla Aguilar, L. A. 1984. INTOXICACIÓN POR INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS, DIAGNOSTICO Y EVALUACIÓN. Tesis ad gradum Químico Biólogo. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.
20. Contreras Ayala, J. G. 1986. RIESGO DE INTOXICACIÓN CRÓNICA POR INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS. Tesis ad gradum Medico y Cirujano. Facultad de Ciencias Medicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.
21. Fearon Gayle, E.A. 1987. VALORES DE COLINESTERASA PLASMÁTICA EN MADRE E HIJOS RECIÉN NACIDOS EN ÁREA EXPUESTA A ORGANOFOSFORADOS. Tesis ad gradum Medico y Cirujano. Facultad de Ciencias Medicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.
22. Girandi Umazor, R.A. 1987. DETERMINACIÓN DE COLINESTERASA EN RECIÉN NACIDOS, HIJOS DE MADRES EXPUESTAS A PLAGUICIDAS. Tesis ad gradum Medico y Cirujano. Facultad de Ciencias Medicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.

23. Laparra López, E. 1987. VALOR DE COLINESTERASA SANGUÍNEA EN AGRICULTORES EXPUESTOS A PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS EN EL VALLE DE ALMOLONGA, QUETZALTENANGO. Tesis ad gradum Ingeniero Agrónomo, Centro Universitario de Occidente división de Ciencia y Tecnología Agronomía, Universidad de San Carlos de Guatemala.
24. Urquizú Vásquez, L.A. 1989. DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA DE COLINESTERASA EN AGRICULTORES FUMIGADORES. Tesis ad gradum Medico y Cirujano. Facultad de Ciencias Medicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.
25. San Juan Cabrera, M. Z. 1989. DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA DE COLINESTERASA EN AGRICULTORES. Tesis ad gradum Medico y Cirujano. Facultad de Ciencias Medicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.
26. Son López, N. 1989. DETERMINACIÓN DE COLINESTERASA SÉRICA EN AGRICULTORES EXPUESTOS A PLAGUICIDAS. Tesis ad gradum Medico y Cirujano. Facultad de Ciencias Medicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.
27. Gómez Sánchez, Ismael. 1994. FACTORES DE RIESGO DE INTOXICACIÓN POR PLAGUICIDAS. Tesis ad gradum Medico y Cirujano. Facultad de Ciencias Medicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.
28. Sánchez Vásquez, J.W. 1998. NIVELES SÉRICOS DE COLINESTERASA EN TRABAJADORES AGRÍCOLAS EXPUESTOS A PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS. Tesis ad gradum Medico y Cirujano. Facultad de Ciencias Medicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.
29. Cael, J. S. 1999. DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ENZIMATICA DE COLINESTERASA EN MADRES Y RECIÉN NACIDOS EN ALDEAS COJOBAL, MERCEDES Y CAMELIAS DEL MUNICIPIO DE PATZÚN, CHIMALTENANGO. Tesis ad gradum Medico y Cirujano. Facultad de Ciencias Medicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.
30. Martínez Pineda, L. F. 1999. ESTUDIO SOBRE LA SITUACIÓN ACTUAL SOBRE EL USO Y MANEJO DE PLAGUICIDAS AGRÍCOLAS DE LOS HORTICULTORES DEL MUNICIPIO DE ZUNIL, QUETZALTENANGO. Tesis ad gradum Ingeniero Agrónomo, Instituto de investigaciones agronómicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.
31. Carmona, et. al. 2003. VALORES DE REFERENCIA DE ACTIVIDAD DE COLINESTERASA ERITROCITARIA SEGÚN TÉCNICAS DE MICHELL Y EQM EN POBLACIÓN LABORAL DE ANTIOQUIA, COLOMBIA. Panamerican Journal of Public Healt. 14(5). Nov. 2003. pp 316-323.
32. Calderón, G.R. & Melendez Navas, L. 2001. RECOPIACIÓN DE LAS INVESTIGACIONES DE PLAGUICIDAS REALIZADAS EN EL SALVADOR. Proyecto Aspectos Ocupacionales y

- Ambientales de la Exposición a los Plaguicidas en el Istmo Centroamericano, PLAGSALUD, OPS-OMS. DANIDA. Gobierno del Salvador. 1 edición. 149pp: 11-14.
33. CONGRESO NACIONAL: IMPACTO DE PLAGUICIDAS EN AMBIENTE, SALUD, TRABAJO Y AGRICULTURA. 1997. Libro de Resúmenes. Managua, Nicaragua. 100pp : 20-21, 54.
 34. Jaga, K & Dharmani C. 2003. SOURCES OF EXPOSURE TO AN PUBLIC HEALT IMPLICATIONS OF ORGANOPHOSPHATE PESTICIDES. Panamerican Journal of Public Healt. 14(3). Sept. 2003. pp 171-185.
 35. García, J.E. 1998. INTOXICACIONES AGUDAS CON PLAGUICIDAS: COSTOS HUMANOS Y ECONÓMICOS. Panamerican Journal of Public Healt. 4(6). Dic. 1998. pp 383-385.
 36. Cole, D.C. et. al. 1994. CARGA ECONOMICA DE LAS INTOXICACIONES POR PESTICIDAS EN UNA REGIÓN MONTAÑOSA DE ECUADOR. Panamerican Journal of Public Healt. 8(3). Sept. 2000.
 37. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LAS INTOXICACIONES AGUDAS POR PLAGUICIDAS EN EL ISTMO CENTROAMERICANO. 2002. PLAGSALUD. OPS-OMS. DANIDA. San José, Costa Rica. 59pp.
 38. BIOETICA, temas y perspectivas. 1990. Organización panamericana de la Salud, OMS. 244pp: 61-65, 109-117,226-238. (Publicación Científica 527)
 39. Minera Baldizón, J. R. 2002. DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE COLINESTERASA ERITROCITARIA BASAL EN GUATEMALA. Tesis ad gradum Químico Farmacéutico, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.
 40. Lagos García. 2002. DETERMINACION DE SINTOMAS DE NEUROTOXICIDAD SECUNDARIA A INTOXICACION POR PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS. Tesis ad gradum Medico y Cirujano. Facultad de Ciencias Medicas, USAC.
 41. Repetto R. & Baliga S.S. 1996. LOS PLAGUICIDAS Y EL SISTEMA INMUNITARIO: riesgos para la salud publica. World Resources Institute. 112pp: 43-52.
 42. Colosio, C. 2000. MONITOREO AMBIENTAL Y BIOLOGICO D LA EXPOSICION PROFESIONAL A XENOBIOTICOS: PLAGUICIDAS. Pesticida Safety News. Italia 4(1), 2000. 7 p.
 43. EPIDEMIOLOGIA Y TOXICOLOGIA DE PLAGUICIDAS. Curso Básico. OPS-OMS DANIDA. Managua Nicaragua. 161pp: 77-79.

ANEXOS