



Universidad Internacional del Ecuador

Facultad de Ciencias de la Seguridad y Gestión de Riesgos

Escuela de Seguridad y Salud Ocupacional

**Trabajo de titulación previo a la obtención de la Especialidad de Seguridad y
Salud Ocupacional con mención en Salud Ocupacional.**

"Biomarcadores de afección hepática en trabajadores expuestos a plaguicidas"

Autora: Jeniffer Leonor Navarrete Vera

Quito, diciembre 2019.

Certificación y acuerdo de originalidad

Yo Jeniffer Leonor Navarrete Vera declaro bajo juramento, que el trabajo aquí descrito es de mi autoría; que no ha sido presentado anteriormente para ningún grado o calificación profesional y que se ha consultado la bibliografía detallada.

Cedo mis derechos de propiedad intelectual a la Universidad Internacional del Ecuador, para que sea publicado y divulgado en internet, según lo establecido en la Ley de Propiedad Intelectual, reglamento y leyes.

Jeniffer Leonor Navarrete Vera

Yo Cesar José D Pool Fernández certifico que conozco al autor del presente trabajo siendo él responsable exclusivo tanto de su originalidad y autenticidad, como de su contenido.

Cesar José D Pool Fernández

Dedicatoria

Dedico este trabajo a mi familia; Henry y Alice quienes son mi fuerza e inspiración, a mis padres por su apoyo, comprensión y amor, por enseñarme el camino a la superación, a mis suegros por su apoyo permanente y su cariño. A todos aquellos trabajadores que día a día están expuestos a diferentes peligros corriendo riesgos de accidentes o enfermedades y que merecen una adecuada vigilancia y prevención en sus actividades. A aquellos maestros que supieron impartir con altura sus clases. A Dios por guiarme por el camino del bien.

Jeniffer Leonor Navarrete Vera

Resumen

El uso indiscriminado de plaguicida para aumentar la producción de los cultivos y el mal o poco uso de los implementos de protección, han producido un efecto negativo en la salud de las personas que trabajan con esas sustancias. En estos casos los biomarcadores son considerados una herramienta importante como indicador de salud. El objetivo del presente trabajo es identificar biomarcadores de afección hepática en trabajadores expuestos a plaguicidas. Se realizó una investigación exploratoria – descriptiva basándose en la metodología de la revisión sistemática obteniendo información de bases especializadas como Google Académico; Science Direct, Redalyc, Pubmed y LILACS. Se obtuvo como resultado 1320 artículos de los cuales solo 30 cumplieron con los criterios de inclusión, 12 en español y 18 en inglés, la gran mayoría realizado en otros países. Se llegó a la conclusión de que la disminución de la actividad de las colinesterasa eritrocitaria y sérica en la sangre son los biomarcadores más usados para determinar si una persona está desarrollando o presenta una afección hepática, aunque existen otros autores que plantean que los biomarcadores del estrés oxidativo son más precisos e identifican daños a nivel celular antes que las pruebas de la actividad de las colinesterasas.

Palabras clave: Biomarcadores, afección hepática, daños plaguicidas, trabajadores.

Abstract

The indiscriminate use of pesticides to increase crop production and the misuse or poor use of protective implements have had a negative effect on the health of people working with these substances. In these cases, biomarkers are considered an important tool as an indicator of health. The objective of this work is to identify biomarkers of liver disease in workers exposed to pesticides. An exploratory - descriptive research was carried out based on the methodology of the systematic review obtaining information from specialized bases such as Google Academic; Science Direct, Redalyc, Pubmed and LILACS. As a result, 1320 articles were obtained, of which only 30 met the inclusion criteria, 12 in Spanish and 18 in English, the vast majority of which were carried out in other countries. We concluded that decreased erythrocyte and serum cholinesterase activity in the blood are the most commonly used biomarkers to determine whether a person is developing or has a liver condition, although there are other authors who state that biomarkers of oxidative stress are more accurate and identify damage at the cellular level than tests of cholinesterase activity.

Key words: Biomarkers, hepatic condition, pesticides damage, workers.

Índice

Certificación y acuerdo de originalidad	ii
Acuerdo de confidencialidad	iii
Dedicatoria	iv
Resumen	1
Abstract	2
Índice.....	3
Introducción.....	4
Marco teórico.....	7
Antecedentes	7
Conceptualización	9
Metodología.....	10
Resultados	12
Discusión	14
Conclusiones y recomendaciones	27
Bibliografía.....	31
Anexos.....	39

Introducción

A través de la historia, el ser humano ha desarrollado varias estrategias para aumentar la productividad de los cultivos que tenía a su disposición; uno de los grandes obstáculos fue la pérdida de alimentos por plagas que afectaban a la estructura de las plantas o a sus productos. Para combatir este problema, el ser humano desarrolló diferentes sustancias químicas conocidas generalmente como plaguicidas; dichas sustancias son rociadas sobre los cultivos y se encargan de matar a la plaga (animal o vegetal), sin afectar la producción del cultivo (Viecelli et al., 2019).

El uso de plaguicidas dentro de empresas agroindustriales, plantaciones e invernaderos se ha incrementado considerablemente en las últimas décadas (Naranjo, 2017). Por este motivo, se han multiplicado los estudios enfocados en comprender las posibles afectaciones por estas sustancias en la salud de los trabajadores. Algunos de estos estudios se refieren a daños en la salud para órganos o funciones vitales diversas, como por ejemplo aquellas referidas al sistema inmunológico (Aroonvilairat et al., 2015), o a estructuras citogénicas (Bhalli, Khan, Haq, Khalid, & Nasim, 2006; Hernández et al., 2006). Por otro lado, también hay otros que evalúan afectaciones delimitadas de manera específica a las funciones hepáticas (Dadson et al., 2013; Karami-Mohajeri, Ahmadipour, Rahimi, & Abdollahi, 2017; Saad-Hussein et al., 2019; VoPham et al., 2017). En estas investigaciones, los sujetos de estudio han variado de acuerdo a sus ramas laborales, tales como la agricultura (Patil, Patil, Sontakke, & Govindwar, 2009); la producción de tabaco (Khan, Bhatti, Khan, Naqvi, & Karam, 2008) y la fabricación de productos químicos (Singh et al., 2011).

El hígado es uno de los órganos más importantes para la supervivencia de un organismo; además, es uno de los más afectados por las toxinas presentes en los plaguicidas, ya que es el órgano glandular encargado del almacenamiento de nutrientes y

la eliminación de las sustancias tóxicas para el organismo a través de la sangre (Molinari, Larramendy, González, & Soloneski, 2008). Este órgano puede ser infectado por parásitos y virus; también es uno de los órganos más afectados en casos de enfermedades autoinmunitarias y su funcionamiento puede deteriorarse casi por cualquier afectación metabólica o genética. Las personas que poseen alguna afectación en el hígado suelen presentar síntomas como: orina de color oscuro, heces pálidas, ictericia, acumulación de líquidos en las extremidades, edema y dolor en la zona abdominal, fatiga, entre otros (Grillo Pizarro, Achú Peralta, Muñoz-Quezada, & Lucero Mondaca, 2018; Pedrozo et al., 2017).

No obstante, en Ecuador todavía no contamos con estudios de calidad sobre herramientas útiles para detectar posibles afectaciones hepáticas producidas por plaguicidas, particularmente en lo referente a biomarcadores. En nuestro país, dicho problema ha sido abordado, generalmente, tomando como caso de estudio plantaciones bananeras y florícolas. Aunque todavía existe una importante incertidumbre sobre los efectos de estas sustancias, algunos estudios refieren desde síntomas como mareos, vómitos, dolores de cabeza o visión borrosa (Naranjo, 2017), como también temblores, problemas de salud mental, trastornos hepáticos (Harari & IFA, 2009) déficits en la concentración y la memoria y trastornos cancerígenos (Acción Ecológica, 2000; Vásquez-Venegas, León-Cortés, González-Baltazar, & Preciado-Serrano, 2018) y malformaciones aumentando la mortalidad en niños (Maldonado & Martinez, 2007).

Sin embargo, la reducida cantidad de conocimientos ha dificultado la delimitación de parámetros específicos que precautelen la salud de los trabajadores expuestos a la fumigación en diferentes tipos de espacios laborales. Por ello, al no existir protocolos, normativas o procesos mínimos para su correcta aplicación, el riesgo para la salud humana se incrementa. Además, el hecho de la inexistencia de estudios de calidad sobre

el tema en el país, hace que sea difícil predecir, en la medida de lo posible, los riesgos inminentes a la salud humana por el uso de plaguicidas. Con ello, también se hace mucho más complejo el tratamiento médico de estos casos, pues no se cuenta con los suficientes elementos científicos que den cuenta de las reales implicaciones y dimensiones del problema.

Por los motivos antes expuestos, resulta importante indagar sobre la temática en cuestión, e investigar y generar un mayor aporte a los vacíos existentes en el país sobre el uso de biomarcadores para la determinación de daños en la función hepática desde la experiencia de otros países. Además de ello, el estudio al respecto buscará potenciar la creación de acciones de prevención en espacios laborales, para así ayudar a reducir los problemas de salud en dichos ámbitos, aumentando también su productividad y rentabilidad en términos de recursos humanos. Lo último cobra más importancia en la medida en que la ‘Ley Orgánica de la Salud’ establece la necesidad de “proteger integralmente a las personas de los riesgos y daños de la salud”, a la vez que a “generar entornos, estilos y condiciones de vida saludables” (Ley Orgánica de Salud, 2006, p. 2), lo cual apunta directamente a establecer bases y parámetros de seguimiento, evaluación y control de condiciones laborales.

En base a esto, el objetivo del presente artículo consiste en identificar biomarcadores de afección hepática en trabajadores expuestos a plaguicidas. Adicionalmente, se busca señalar las potencialidades de los biomarcadores para identificar enfermedades hepáticas.

Marco teórico

Antecedentes

Según cifras entregadas por la ONU y citadas por EFE “El uso de pesticidas, particularmente en la agricultura, es responsable de 200.000 muertes al año por envenenamiento”(EFE, 2017), esta cifra nos indica la realidad de un problema común y afecta a miles de trabajadores en el mundo. De igual manera este es un problema general si consideramos que “en la actualidad es imposible para la población general no estar expuesta a cientos de sustancias químicas, y entre ellas están los plaguicidas. Estas sustancias pueden ingresar al organismo a través de los alimentos, el aire, el agua o la tierra”(Ríos & Solari, 2010, p. 518). Sin embargo, el mayor problema para la salud humana es el uso inapropiado y continuo de los plaguicidas, el cual frente a una sobreexposición a dichos elementos puede generar efectos biológicos adversos.

Frente a ello un insipiente campo de estudios para analizar los efectos adversos de los plaguicidas ha sido mediante la utilización de biomarcadores. En tal sentido encontramos por ejemplo que el examen de la acetilcolinesterasa es uno de los análisis mediante biomarcadores más utilizados para evaluar la exposición a plaguicidas del tipo organofosforados. De igual manera este permite también la evaluación de la función hepática. Los beneficios de la utilización de este y otros tipos de biomarcadores es que “resultan particularmente útiles en la evaluación de daños progresivos que llevan a la enfermedad, en etapas en que los síntomas están ausentes”(Magnarelli, 2015, p. 41).

Los estudios con biomarcadores han tratado de establecer, en primer lugar, la posible incidencia de ingredientes activos en el desarrollo de procesos cancerígenos en el hígado (Saad Hussein, 2019). El supuesto central de estudios como éste, se refiere a que la exposición a plaguicidas puede ocasionar daños en el ADN, derivando en la generación

de cáncer. De ahí que se hayan establecido biomarcadores de exposición para medir el grado de presencia de ciertos plaguicidas en el cuerpo, y así prevenir los daños mencionados. Esto hace posible, además de arrojar conclusiones que incrementen el conocimiento científico, identificar factores de riesgo para la formación de cáncer. Como resultado de esto surge que las acciones de investigación se hayan abocado a estimar el grado de exactitud con que dichas sustancias pueden predecir aquellas afecciones en el hígado influidas por la exposición a pesticidas. Las aplicaciones de este tipo de estudios son diversas, pues existe la oportunidad de diferenciar los distintos daños observados en grupos de trabajadores pertenecientes a segmentos socioeconómicos y tipos de ocupación diversos.

En segundo lugar, los biomarcadores también han sido entendidos en relación a los cambios químicos ocasionados en el hígado por los plaguicidas. El estudio de Hernández et. al (2013), se enfoca en explorar el grado de afección química de ciertos compuestos en biomarcadores de las funciones desempeñadas por el hígado; encontrando algunas de estas, entre las que se encuentran el lípido sérico, la colinesterasa sérica o la colinesterasa eritrocitaria. Por ejemplo, este último biomarcador fue asociado con un incremento considerable de los triglicéridos. Se plantea entonces que la exposición a plaguicidas aumenta ligeramente la toxicidad del hígado, y, sobre todo, que las formas adoptadas por las enzimas metabólicas de este órgano pueden ser interpretados como biomarcadores de sufrir efectos adversos en la salud.

Como tercer punto, y en relación a los biomarcadores de efecto, se ha estudiado también sobre cómo la exposición a plaguicidas podría afectar las capacidades de las células del hígado para metabolizar sustancias o defenderse de ciertos organismos. Así, Louimi et. al. (2011), señala en sus resultados que enzimas de la fase 1 y 2 de desintoxicación se modificaron en cierta medida. Estos cambios, a su vez, fueron

asociados a la generación de patologías o a la disminución de la eficiencia de medicamentos para individuos expuestos a contaminantes en el ambiente.

Conceptualización

Los plaguicidas son “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, o que pueden administrarse a los animales para combatir insectos, arácnidos u otras plagas en o sobre sus cuerpos”(FAO, 1996). Por las combinaciones posibles se estima que existen alrededor de 1500 principios activos, que de acuerdo a sus diversas mezclas y combinaciones pueden generar más de 50000 plaguicidas registrados en todo el mundo (Villaamil Lepori, Bovi Mitre, & Nassetta, 2013).

Por otro lado, los biomarcadores son ciertos elementos producidos por el cuerpo que, al ser medidos en relación a condiciones determinadas, se convierten en indicadores sobre el tipo o grado de afección que está sufriendo un organismo. Formalmente estos son definidos como una característica que es objetivamente medible y evaluable como un indicador de procesos biológicos normales o de respuesta farmacológica a un agente terapéutico (Gupta, 2019). Por lo común, estas condiciones suelen derivarse de procesos externos al organismo estudiado, como por ejemplo los estudiados en este artículo: la exposición a elementos químicos.

El tema de los biomarcadores ha sido abordado en relación a sus tres tipos: los biomarcadores de exposición; los biomarcadores de efecto y los biomarcadores de

susceptibilidad. Los primeros evalúan la presencia de una sustancia externa en el cuerpo; los segundos las alteraciones bioquímicas o fisiológicas ocasionadas por un agente dado; y los terceros la capacidad de un organismo de responder a una cierta sustancia (Arango, 2011, citado en Varea, s/f, p. 16).

Los biomarcadores para medir alteraciones hepáticas han sido de los tres tipos, pero mayoritariamente de exposición. Esto ya que los biomarcadores de este tipo “evalúan en un organismo la presencia de una sustancia exógena, un metabolito o el producto de la interacción entre el agente xenobiótico (compuestos naturales o sintéticos del ambiente que el organismo metaboliza y acumula) y una molécula o célula diana” (Marea, Masoero, Gentile, Bosch, & Aiassa., 2003). Para comprender los daños provocados en el organismo, el procedimiento ha consistido en medir la actividad de enzimas hepáticas, y los cambios cuantitativos de indicadores como la bilirrubina o la urea (Varea, s/f, p. 19). La relevancia de dichos estudios radica en que las alteraciones en estos factores podrían alterar la capacidad del cuerpo para eliminar agentes tóxicos, función primordial del hígado.

Metodología

La investigación es de índole exploratoria – descriptiva (Jiménez, 1998) y se basa en la metodología de la revisión sistemática (Carrasco, 2009; Knoll et al., 2018; Linares-Espinós et al., 2018) que busca presentarse como un resumen y análisis crítico de la literatura académica de publicaciones disponibles sobre el tema en cuestión. El primer paso de esta metodología es el de formular una pregunta de investigación clara y que se pueda responder (Knoll et al., 2018), para lo cual en la presente investigación se ha definido la siguiente pregunta: ¿Cuáles son los biomarcadores habitualmente utilizados para determinar afecciones hepáticas en trabajadores expuestos a plaguicidas? De forma

más concreta, se tratará de identificar los biomarcadores más utilizados para evaluar los efectos de los plaguicidas en funciones hepáticas de acuerdo a estudios sobre la cuestión. Posterior a ello se ha delimitado áreas, dimensiones y variables para, a partir de allí, especificar criterios de inclusión y exclusión en la búsqueda de literatura (revisar Tabla 1 y Tabla 2). Ya con éstos, se ha recurrido a fuentes especializadas tales como: Google Académico; Science Direct, Redalyc, Pubmed y LILACS. Se consideran estas bases por cuanto incluyen textos especializados en temas médicos y de salud ocupacional (especialmente Pubmed y LILACS), y por compendiar artículos de varias revistas, ámbitos geográficos y orientaciones disciplinarias relacionadas. Además, se ha contado con bases de datos con un amplio porcentaje de información en idioma inglés, puesto que los mayores avances científicos sobre el tema se están realizando en el ámbito anglosajón. Como estrategia de búsqueda se utilizaron las siguientes palabras clave: Biomarcadores, afección hepática, daños plaguicidas, trabajadores, pesticidas, hígado, agricultores.

En cuanto a los criterios usados en la etapa de lectura fueron:

- 1.- Señalar la rama laboral de los sujetos de estudio.
- 2.- Especificar los plaguicidas estudiados en cada artículo.
- 3.- Determinar la afectación hepática en relación a la cual se estudió la exposición a plaguicidas.
- 4.- Caracterizar a los biomarcadores considerados para determinar la existencia de daños hepáticos.
- 5.- Describir los resultados sobre las potencialidades y limitaciones de los biomarcadores estudiados para la evaluación de enfermedades hepáticas.

Tabla 1. Variables y criterios de inclusión.

VARIABLE	CRITERIOS DE INCLUSIÓN
Fecha de publicación	Artículos científicos publicados desde 2006 hasta el 2019.
Idiomas	Artículos publicados en inglés y español.
Tipo y calidad.	Artículos científicos de investigaciones finalizadas y revisiones de literatura, artículos con acceso a documentos completos.
Autores de los estudios	Autores académicos particulares e institucionales.
Tipo de artículos	Relacionados específicamente con el uso de biomarcadores
Ámbitos geográficos	Se seleccionaron artículos de todo el mundo siempre y cuando incluyan los criterios de selección.

Tabla 2. Variables y criterios de exclusión

VARIABLE	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Fecha de publicación	Artículos científicos publicados antes del 2004
Idiomas	Artículos publicados en inglés y español.
Tipo y calidad.	Artículos que no incluían el caso particular de los problemas hepáticos
Autores de los estudios	Se excluyeron tesis de pregrado
Población	Se excluyeron artículos que si bien hablaban de biomarcadores y sus usos para afecciones hepáticas no consideraban como sujetos de estudio a alguna población de trabajadores

Resultados

En base a los criterios de inclusión y exclusión, además de las palabras clave utilizadas en un primer momento en la búsqueda de archivos en las bases de datos, se obtuvo un total aproximado de 3.200. Finalmente, luego de una revisión más exhaustiva en base a todos los criterios, el total de artículos analizados en profundidad, y en los cuales se basará el siguiente análisis, fueron finalmente 30 artículos desagregados de la siguiente manera:

Tabla 3. Idiomas de los estudios

IDIOMA	NUMERO
Inglés	18
Español	12

Fuente: Datos obtenidos en la revisión sistemática.
Elaborado por: Jeniffer Navarrete Vera.

Tabla 4. Año de los textos analizados

AÑO	TEXTOS ANALIZADOS
2006	3
2008	2
2009	1
2010	1
2011	2
2012	2
2013	3
2014	2
2015	3
2016	2
2017	4
2018	2
2019	3
TOTAL	30

Fuente: Datos obtenidos en la revisión sistemática.

Elaborado por: Jeniffer Navarrete Vera.

En cuanto al nivel de estudios en base a los idiomas y su localización geográfica, encontramos que la gran mayoría son estudios en inglés y fuera de países latinoamericanos. Si bien si existen estudios realizados a nivel de esta región, es importante considerar, y tal como lo menciona Grillo Pizarro et al., (2018), que encontrar estudios a nivel latinoamericano sobre el uso de biomarcadores resulta difícil, principalmente por su alto costo, ya que los laboratorios que cuentan con la tecnología y los estándares de calidad para realizar análisis de este tipo sobre residuos específicos de muestras orgánicas humanas se encuentran en Estados Unidos y Europa.

De igual manera, en los resultados del análisis se tuvo especial cuidado con el abordaje de los textos ya que, en algunos de ellos, pese a la búsqueda en base a las palabras claves, el concepto de biomarcador no se utilizaba explícitamente, pero en la práctica sí se utilizaba como elemento de evaluación.

Discusión

Debido a la falta de información, algunos países están fomentando los estudios sobre la biomonitorización de los plaguicidas para así generar información sobre el uso, fabricación y efectos provocados por los distintos plaguicidas en todas las regiones. En dichas investigaciones, se habla del uso de biomarcadores para identificar los niveles de plaguicidas en un organismo. Un biomarcador se define como una prueba biológica a través de la cual se puede obtener una medición de la cantidad de una sustancia dentro de un organismo y con dicho dato se podría determinar el efecto que produce (Ríos B & Solari G, 2010).

Es importante mencionar que las personas expuestas a los plaguicidas forman parte del personal de: producción, aplicación, almacenaje y distribución (Butinof et al., 2019; Rosales, 2015). Los plaguicidas más estudiados son los organofosforados, esto debido a su masivo uso, al efecto neurotóxico, daños genéticos y afecciones hepáticas que provoca en las personas que manipulan incorrectamente estas sustancias (Marrero, Guevara, Eblen-Zajjur, Sequera, & Blanco, 2019; Saad-Hussein et al., 2019; Valencia, Gómez-Arroyo, Cadena, & Sánchez Alarcón, 2014).

López y Carrillo (2016) determinan que las zonas rurales son zonas de peligro para los agricultores, ya que estas poblaciones no son capacitadas, ni usan los implementos de protección adecuados para la manipulación de los plaguicidas. Por otro lado, Pedrozo y sus colaboradores (2017) mencionan que es de extrema importancia recolectar información como: la ubicación geográfica, condiciones climáticas, edad, sexo, fuente de los alimentos de las personas que vayan a someterse a alguna prueba toxicológica; ya que estos factores pueden afectar el metabolismo de las personas y por ende el funcionamiento hepático.

Los estudios realizados en Chile, establecen que el sector agropecuario también se ve afectado por la ingesta indirecta de plaguicidas, provocando algunas afecciones hepáticas no tan graves. Grillo y sus investigadores (Grillo Pizarro et al., 2018), estudiaron la exposición a plaguicidas durante los años 2014 al 2016. El motivo del tiempo de estudio fue analizar un efecto a largo plazo por la exposición continua a plaguicidas organofosforados; con esto concluyeron que este tipo de plaguicidas es capaz de producir polineuropatía periférica en los agricultores. Este mismo estudio hace énfasis en que la utilización de biomarcadores, como por ejemplo muestras de orina para detectar residuos al analizar metabolitos dialquilfosfatos, es lo recomendable para obtener mediciones más eficaces sobre la exposición a plaguicidas. En cambio, Ríos y Solari (2010) analizaron el efecto toxicológico de los plaguicidas organofosforados y carbamatos a corto plazo; los investigadores realizaron una prueba de la actividad de la acetil-colinesterasa y concluyeron que el límite máximo de inhibición de dicha enzima debe ser del 30% ya que al disminuir su actividad produce un desbalance metabólico y hepático. Además, esclarecen que esta prueba sirve para identificar un caso de intoxicación, pero no es un buen indicador del riesgo de exposición.

En base a toda la información analizada, se plantea que la prueba más usada para determinar el nivel de toxicidad de un organismo por la ingesta de un plaguicida es la medición de la inhibición de la actividad de las enzimas colinesterasas. Las enzimas estudiadas pueden ser: acetil-colinesterasa, butiril-colinesterasa, colinesterasa sérica o colinesterasa eritrocitaria (Ríos B & Solari G, 2010; Rosales, 2015).

Gracias a las investigaciones previamente mencionadas, se puede establecer que un correcto programa de biomonitorización con una precisión, especificidad y sensibilidad apropiada, debe (López & Carrillo, 2016; Ríos B & Solari G, 2010):

1. Identificar las sustancias (plaguicidas) usadas y su composición.
2. Identificar la zona donde es usado, características del lugar y número de personas que manipulan la sustancia.
3. Monitorización de la exposición a las sustancias químicas por persona a través del uso de un biomarcador.
4. Evaluar el riesgo de exposición.
5. Desarrollo de protocolos que reduzcan el tiempo de exposición.
6. Evaluación de la efectividad de los protocolos empleados.

La mayoría de investigadores recomiendan que los estudios de toxicidad deberían realizarse a nivel celular para entender el mecanismo de acción en aquel, además del efecto metabólico y daño genético; con lo cual se podría identificar nuevos biomarcadores (Valencia et al., 2014). En ese sentido, en el estudio de Gangemi et al.(2016) se reafirman estas ideas, ya que frente a la investigación realizada para evaluar los factores de riesgo para enfermedades crónicas a causa de la exposición ocupacional a plaguicidas, los autores sostienen que no es suficiente para determinar los riesgos a la salud el nivel de exposición a los plaguicidas.

Saad-Hussein y sus colaboradores (2019) realizaron un estudio en Egipto, en el cual se analizaron diferentes biomarcadores tumorales para la detección de daños hepáticos en 100 personas expuestas al menos 5 años a plaguicidas durante sus actividades laborales. El primer grupo estuvo conformado por 50 investigadores urbanos expuestos a plaguicidas solamente en sus laboratorios, mientras que el segundo grupo estuvo compuesto por 50 trabajadores rurales expuestos a plaguicidas durante la fumigación de diversos cultivos. Cada grupo tuvo un grupo control con similares características, pero sin haber estado expuestos a plaguicidas. Los biomarcadores tumorales estudiados

fueron: proteína p53, alfa-fetoproteína, alfa-fucosidasa y la actividad de la enzima telomerasa. Los investigadores concluyeron que los grupos expuestos a plaguicidas poseen una mayor cantidad de bioindicadores tumorales en comparación con las personas no expuestas; sin embargo, la cantidad de bioindicadores hallada no supera el rango normal. Además, se detectó: una disminución en la longitud de los telómeros, daño en el material genético y disminución de la actividad de la Telomerasa, lo que podría producir cáncer. Estas irregularidades están asociadas a la variación en los niveles de butirilcolinesterasa, enzima usada como bioindicador en otros estudios.

De manera similar (Hernández et al., 2006) realizaron un análisis a 106 agricultores expuestos a plaguicidas en el sureste de España. Para efectuar el estudio, los investigadores tomaron muestras de sangre a los participantes en dos periodos diferentes correspondientes al proceso de fumigación de acuerdo a las temporadas agrícolas: un periodo donde la fumigación fue alta, un tiempo de espera de cinco meses, y otro periodo donde esta fue muy baja. De manera similar a otros dos estudios antes mencionados, para este análisis la variable (y biomarcador) utilizada para describir la exposición a los plaguicidas fue el cambio en la actividad de la pseudocolinesterasa (BChE). Con esta base se llegó a la conclusión que, del total de los 106 casos analizados, el 60.4% presentaron niveles riesgosos de depresión de la BChE (mayores a un 25%). De igual manera, estas variaciones, aunque con mayor presencia en el primer grupo, afectaron tanto a los trabajadores que fueron fumigadores directos, así como también trabajadores de los invernaderos no fumigadores. A nivel hepático, si bien el estudio no profundizaba sobre estos los efectos a este nivel, si se hace mención que la aspartato-aminotransferasa (AST), se modifica por el efecto de los plaguicidas. Con ello, los autores mencionan que, a este nivel de análisis de los efectos de los plaguicidas, los datos podrían reflejar un sutil efecto hepatotóxico subclínico, aunque ello amerita un análisis más detallado y profundo.

Por otro lado, VoPham y sus investigadores (2017) realizaron una revisión con la cual determinaron el uso de biomarcadores en China el cual está estrechamente relacionado con estudios hepáticos practicados a personas que han tenido contacto con plaguicidas durante sus labores. En dichos casos, se reportaron daños hepáticos a través del aumento de dicloro-difenil-dicloro-etileno (DDE) y dicloro-difenil-tricloro-etano (DDT) sérico, conocidos como precursores de algunos tipos de tumores hepáticos. Finalmente, se concluyó que los plaguicidas organoclorados están asociados con la formación de cáncer en el hígado.

De igual manera, Karami-Mohajeri y sus colaboradores (2008), determinaron que el mecanismo clave para la detección de los efectos de los plaguicidas en el hígado, es la identificación de perturbaciones en el metabolismo del hígado y sus mitocondrias; dichos metabolismos se ven afectados por el desbalance provocado por la acumulación de toxinas en el organismo. Además, identificaron tres tipos de toxicidad mitocondrial producida por plaguicidas organofosforados (subaguda, aguda y crónica) en granjeros de la India, Irán y Pakistán. Esta toxicidad puede ser combatida con el uso de antioxidantes; dichos compuestos son capaces de disminuir significativamente la peroxidación lipídica o disminuir los efectos producidos sobre el glutatión, la nitrotirosina, etc. La identificación fue posible gracias al uso de biomarcadores como: Aspartato transaminasa, alanino transaminasa, fosfatasa ácida y fosfatasa alcalina.

Así mismo, en otro estudio en España se analizó a una población expuesta a plaguicidas durante dos épocas distintas del año; la cantidad de plaguicidas usados en la época 1 fue mayor a la cantidad de plaguicidas usadas en la época 2. Las personas analizadas en dicho estudio respondieron a algunas encuestas sobre salud, hábitos de consumo y laborales. Los biomarcadores usados fueron medidos a través de la actividad enzimática; con esto concluyeron que los plaguicidas disminuyen significativamente la

actividad de la acetilcolinesterasa, mientras que la actividad de la seudocolinesterasa aumentó. Esto se debe a que la actividad de dicha enzima actúa como un mecanismo de defensa contra los plaguicidas dentro de un organismo. (Hernández et al., 2013).

De igual manera, Koureas et al. (2012), analizaron la incidencia de la exposición a plaguicidas organofosforados y piretroides en la salud de trabajadores agrícolas con distintos desempeños como: floricultores, granjeros, horticultores y ganaderos ovinos. El análisis fue posible a través de la cuantificación de biomarcadores en orina o plasma y con ello determinaron que los plaguicidas organofosforados interfieren en el desarrollo prenatal, neurológico y de reproducción sexual. Por otro lado, se determinó que los piretroides afectan la calidad espermática, hormonas reproductivas y daños en el ADN. Cabe mencionar que en dicha investigación, se concluye que el fosfato de Di-alquilo (DAP), es el biomarcador más utilizado en las investigaciones para determinar daño hepático por Plaguicidas Organofosforados.

En un estudio realizado en Granada, España, se analizaron los daños ocasionados por plaguicidas en trabajadores de invernadero expuestos y no expuestos a plaguicidas. En esta investigación se estudiaron biomarcadores de exposición a plaguicidas en general y biomarcadores de efecto en órganos específicos (hígado). Los plaguicidas usados en dicho invernadero son: metilcarbamatos, OPS, neonicotinoides y piretroides. Con este estudio, se concluyó que dichas sustancias producen un descenso en la actividad de la acetilcolinesterasa, lo cual ocurre debido al estrés oxidativo y peroxidación lipídica de las membranas eritrocitarias. Así también, se identificó un incremento en los niveles de las colinesterasas plasmáticas, donde se presume que el organismo usa a la colinesterasa plasmática como defensa ante la inflamación sistémica producida por el desbalance metabólico. Otros biomarcadores como las aminotransferasas, fueron los marcadores moleculares que más se modificaron por la acción de plaguicidas (Paniagua, 2017, p.

112). En un trabajo similar, Costa et al. (2015) recurren al uso del biomarcador AOPP, que en su traducción al español sería “productos proteicos de oxidación avanzada”. Este análisis se da en base a la medición de sus niveles se pueden evaluar los efectos en trabajadores expuestos a plaguicidas, y llegan a conclusiones similares estableciendo que la exposición a plaguicidas organofosforados puede resultar en efectos de larga duración de estrés oxidativo. Adicionalmente, se afirma que una detección temprana de estos biomarcadores químicos sería una forma de protección y prevención frente a la exposición ocupacional a plaguicidas.

Un estudio realizado en Argentina analizó las posibilidades del uso de biomarcadores para analizar el estrés oxidativo-nitrosativo en fumigadores profesionales expuestos a plaguicidas como: organofosforados, carbamatos, piretroides y fungicidas a base de cobre. Los investigadores plantean la hipótesis de que dichos biomarcadores podrían ser usados en los centros de salud como: pruebas de diagnóstico, tratamiento, prevención y progresión del tratamiento o enfermedad hepática (Marra & Tacconi de Alaniz, 2013).

Al igual que otros autores, Sandra Arango (2012) tampoco profundiza sobre los daños en el sistema hepático a partir de la exposición a plaguicidas. En su investigación, se mencionan biomarcadores hepáticos que reflejan el incremento de las enzimas fosfatasa-alcalina y alamina-aminotrasferasa. Sin embargo, se analiza los usos de los biomarcadores para determinar el riesgo en la salud humana, para analizar el efecto temprano, la exposición y la susceptibilidad a ciertos componentes externos como los plaguicidas. Dentro del campo de la salud ocupacional, se realiza una descripción sobre los principales elementos a conocerse para cuantificar grados de exposición en los ambientes de trabajo. De igual manera, se determina que dentro de los análisis de bioindicadores VS. Daños hepáticos es de gran importancia que se conozca las

propiedades del químico, el tiempo de exposición, el estilo de vida de los individuos y otras actividades que pueden incrementar el riesgo de desarrollar una afección hepática.

Patil, et al. (2009), efectuaron un estudio en la India en el cual se compararon parámetros hematológicos y pruebas de función renal y hepática en trabajadores expuestos a plaguicidas en campos de cosechas de uvas. Las personas estudiadas tuvieron un rango de 20 a 45 años de edad y pertenecían a un poblado de la India. Este estudio fue realizado con el fin de corroborar los daños a partir de la exposición a plaguicidas en las funciones normales del hígado y el riñón. Los resultados obtenidos mostraron un incremento en enzimas de la función hepática como suero aspartato transaminasa; alanina transaminasa; alcalina fosfatasa; bilirrubina sérica; creatinina; glucosa de la sangre y urea. La generación de estas y otras sustancias como el suero AST, ALT y ALP, podría deberse, de acuerdo a los autores, a la formación de malondialdehído (MDA), el cual es tóxico, pues desactiva la actividad de ciertas enzimas necesarias para el cuerpo, provocando entonces daños hepáticos considerables.

Aroonvilairat et al. (2015) llevaron a cabo un estudio para analizar los daños a nivel hepático. En este caso los investigadores evaluaron el estado inmunológico, hematológico y bioquímico de 64 agricultores expuestos a plaguicidas en las plantaciones de orquídeas en seis campos de cultivo en dos provincias de Tailandia. De igual manera se realizaron estudios a nivel sanguíneo en los trabajadores; para tales efectos, se midió las variaciones de la AChE frente a la exposición de los plaguicidas. Con este estudio se identificó una reducción significativa de la actividad de la AChE (un 20% aproximadamente). Para llegar a tal afirmación, los investigadores compararon los estudios sanguíneos de los 64 trabajadores expuestos a otro grupo similar no expuestos en ningún momento a plaguicidas. Para el caso de enzimas plasmáticas e inmunoglobulina sérica, si bien se dieron diferencias entre los dos grupos, estas no fueron significativas. Por otro lado

también, y en correlación a una encuesta paralela que realizaron los investigadores para determinar el tipo de plaguicida y su uso, se determinaron obviamente efectos diversos sobre los resultados en correlación a su tipo. Por ejemplo, en los trabajadores de orquídeas la exposición a mezclas de plaguicidas disminuyó los linfocitos B.

Singh y sus colaboradores (2011) estudiaron una mezcla de plaguicidas mediante un análisis del porcentaje del daño provocado en el ADN, estudio aplicado a trabajadores ocupacionales y a personas control. Con ello, concluyeron que la actividad de la acetilcolinesterasa en los eritrocitos disminuye en un 36% debido a la exposición de primifos de metilo, clorpirifos, temefos y malatión; además dicha disminución se halla asociada con la cantidad y duración de la exposición a estas sustancias. Debido a esto se determinó que el uso excesivo de los químicos puede inducir al daño del ADN. Por ello recomiendan que en todo lugar donde se usen estos químicos, se debe realizar un biomonitoreo de la salud de los empleados. También, concluyeron que los niveles de enzimas funcionales del hígado y de los riñones se ven afectadas y eso provocará daños funcionales en el futuro.

En otro estudio (Bhalli et al., 2006), los investigadores realizaron un análisis citogenético a los trabajadores ocupacionales de una industria donde se producen plaguicidas. En dicho estudio se realizaron pruebas en un grupo de 29 trabajadores y 35 individuos control que no participan en la fabricación de los plaguicidas. Como biomarcadores se realizaron ensayos de micronúcleos y se analizaron parámetros hematológicos. Con esto se detectó un aumento en los niveles de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y fosfatasa alcalina en los trabajadores expuestos a la producción de los plaguicidas. Por otro lado, dichos trabajadores reflejaron un daño citogenético a nivel de célula, y al igual que otros investigadores, recomiendan

que las industrias deben implementar nuevas medidas de seguridad para sus empleados y así mantenerlos lejos de toxinas.

Dadson y sus investigadores (2013), estudiaron el metabolismo de profenofos a 4-bromo-2-clorofenol (BCP) en un grupo de trabajadores agrícolas egipcios; en dichos estudios realizaron estudios del metabolismo de este plaguicida in vitro, cantidad de creatinina y detección de metabolitos. Gracias a esta investigación, se determinó que los profenofos producen la inhibición de la acetilcolinesterasa. Se comprobó que independientemente de la categoría de trabajo, todos tuvieron cantidades detectables de BCP en la orina, aunque aquellos que tenían un contacto directo con dicho plaguicida presentaron cantidades de BCP mucho más altas. gr.

Khan y su grupo de investigación (2008), estudiaron los efectos adversos de los residuos de los plaguicidas en los productores paquistaníes de tabaco. En el estudio participaron 109 hombres adultos de los cuales 55 eran productores de tabaco y 54 conformaron el grupo control. En este estudio, se analizaron los residuos de plaguicidas en sangre a través de HPLC, GC-NPD y el método de Ellman para analizar la actividad de butirilcolinesterasa plasmática; los marcadores bioquímicos fueron calcio, fósforo, urea, bilirrubina y enzima hepáticas. En los resultados hallaron que la actividad enzimática de la butirilcolinesterasa disminuyó en comparación a los sujetos control y, por otro lado, los valores de bilirrubina, calcio, fósforo, entre otros aumentaron significativamente al igual que la actividad de la alanina aminotransferasa y la aspartato aminotransferasa. Así mismo, los residuos hallados en los sujetos de prueba fueron: metomilo, tiodicarb, cipermetrina, imidacloprid, metamidofos y endosulfán. Además, evidenciaron que los agricultores superaban los niveles de ingesta diaria de sustancias tóxicas, con lo cual concluyeron que la excesiva exposición a los plaguicidas usados en los cultivos de tabaco causa cambios citotóxicos a nivel hepático y renal.

De igual manera, en la ciudad de Karachi-Pakistán, Azmi y sus colaboradores (2006) realizaron un estudio en diferentes poblaciones de agricultores pertenecientes a granjas de frutas y verduras de Gadap en una zona rural del país. Para ello, tomaron muestras de sangre de 83 personas expuestas a plaguicidas y 5 personas no expuestas, al igual que en otras experimentaciones. Sin embargo, en este caso se estudió la actividad de las enzimas: glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT), glutamato-piruvato transaminasa (GPT) y alcalina fosfatasa (ALP); es decir el efecto producido en su actividad debido a la acumulación de residuos de plaguicidas. En cuanto a la actividad de GTP, GOT Y ALP se hallaron valores extremadamente altos en algunas de las personas, posiblemente debido a la exposición a plaguicidas como: cipermetrina, diazinón, monocrotofos y DDT. Por otro lado, se registró que muchos de los empleados rurales presentaron afecciones como disnea, náuseas y dolores de cabeza; concluyen que continua exposición a plaguicidas sin la debida protección afecta a la salud humana.

Molinari y otros investigadores (2008) realizaron un análisis y una revisión bibliográfica en cuanto a la genotoxicidad y citotoxicidad de plaguicidas comparando principios activos VS formulaciones comerciales de plaguicidas en Argentina; para la cual utilizaron líneas celulares de mamíferos que fueron cultivadas en laboratorios. Las sustancias evaluadas fueron Dicamba VS Banvel e Ivermectina VS Ivomec; es decir principio activo VS formulación comercial. Los aspectos celulares estudiados fueron: intercambios de cromátides, ensayo cometa, progresión del ciclo celular, índice de replicación, entre otros. Con estas pruebas, concluyeron que la formulación comercial Banvel produce más daño que el principio activo, debido a la presencia de xenobióticos en la mezcla; por otro lado, el principio activo Ivermectina y su formulación comercial Ivomec produjeron el mismo daño celular. Los daños hallados en ambos casos fueron rupturas del ADN en cadena simple, lo que produce errores en el funcionamiento celular.

Además, concluyeron que conocer los efectos tóxicos de estas sustancias no es suficiente para hallar tratamientos médicos. Los efectos producidos por los plaguicidas pueden variar dependiendo de hábitos o salud de la persona analizada. Finalmente, enfatizan que realizar un único ensayo de genotoxicidad o citotoxicidad no es suficiente para determinar los daños producidos por una sustancia o su residuo en la salud humana.

Así mismo, Astiz y sus colaboradores (2011) usaron biomarcadores para la detección de estrés oxidativo, dicho estado afecta directamente la estructura y composición del material genético de todas las células en el cuerpo. En esta investigación se estudió a una población de rociadores de plaguicidas con una edad promedio de 25 años y con al menos 10 años de experiencia VS un grupo de personas no expuestas a plaguicidas. Al igual que otros investigadores, analizaron la actividad de la colinesterasa y otros biomarcadores hepáticos; en este caso los resultados no mostraron una diferencia significativa entre el grupo de rociadores y el grupo control; con lo que se podría determinar que los empleados no están absorbiendo una gran cantidad de plaguicidas y que su salud está bien. Sin embargo, al analizar los biomarcadores del estrés oxidativo como: tocoferol, capacidad reductora, carbonatos de proteínas, nitritos y glutatión en las mismas muestras de sangre; mostraron que había una diferencia significativa entre el grupo de rociadores y el grupo control, concluyendo que dicha población de rociadores de plaguicidas si estaba desarrollando problemas de salud, aunque los síntomas no sean tan evidentes.

Cattelan y otros investigadores (2018), realizaron un estudio en base a la agricultura rural brasileña y la exposición a plaguicidas. La población analizada fue de un total de 84 trabajadores agrícolas y 68 voluntarios que no tienen contacto con plaguicidas durante su trabajo. Las 152 personas evaluadas respondieron una encuesta y brindaron una muestra de sangre recolectada por los investigadores para el análisis de biomarcadores como: peroxidación de lípidos, catalasas, reductasa, peroxidasas, entre otros. Con dichas

pruebas, hallaron diferencias significativas en el TBARS y el carbonilo (biomarcadores de estrés oxidativo), en comparación con el grupo control; así mismo, se halló una reducción en las enzimas antioxidantes (SOD, GPx y GSH). Aunque no se identificó daños mutagénicos, se hallaron cambios en la actividad de: fosfatasa alcalina sérica, albúmina y colesterol total; con lo que se concluye que los plaguicidas usados o sus residuos dentro del organismo producen un efecto metabólico que produce afecciones respiratorias, hepáticas, etc.

Cequera y García de León Méndez (2014), plantean las ventajas y desventajas del uso de bioindicadores para la detección de fibrosis hepática. Dentro de las ventajas se menciona: 1) el uso de bioindicadores es un proceso no invasivo, 2) los estudios con bioindicadores permiten analizar funciones hepáticas y procesos fisiopatológicos, 3) el uso de bioindicadores no presenta complicaciones en la salud del paciente, 4) puede ser un procedimiento de bajo costo, 5) fácil aplicabilidad, reproducibilidad; en comparación a una biopsia, que es un proceso invasivo, no se puede evaluar funciones hepáticas debido al tipo de muestra que se extrae, pueden ocurrir complicaciones en la salud del paciente y su costo es alto. Por otro lado, las desventajas del uso de bioindicadores son: 1) no existe un bioindicador específico y preciso para analizar el hígado y 2) los resultados obtenidos pudieron ser afectados por condiciones comórbidas. Además, definen que un buen biomarcador debe: tener alta sensibilidad y especificidad, disponibilidad, seguridad, bajo costo, reproducibilidad y capacidad para diferenciar las etapas de la fibrosis y diferenciar a la fibrosis de otros trastornos inflamatorios hepáticos. Así mismo, dicho investigadores enumeran algunos de los biomarcadores que son usados para identificar anomalías en el hígado, estos son: pruebas de albúmina, bilirrubina, recuento de plaquetas, insulina, haptoglobina, pruebas de enzimas específicas, marcadores de proteómica y marcadores genéticos.

Finalmente, la falta de información y estudios con biomarcadores para la detección de efectos producidos por plaguicidas y sus residuos dentro del organismo, se debe al desconocimiento del método de acción de dichas sustancias dentro del organismo, ya que muchos factores influyen el funcionamiento de un organismo, sobre todo del humano. En este caso, los investigadores han iniciado con la actividad de enzimas hepáticas ya que, es a través de este órgano que el cuerpo elimina sustancias tóxicas o no procesables para el cuerpo. Dichas toxinas se acumulan en dicho órgano y obstruyen el paso de iniciadores, cofactores o metabolitos que permiten el correcto funcionamiento de las enzimas. Por otra parte, a su vez, dichas toxinas son confundidas con sustratos que no logran ser procesados y por ello otras sustancias/metabolitos se acumulan en la sangre y las enzimas incrementan su actividad para obtener el producto que el organismo necesita. Este desequilibrio en el metabolismo es medible y ha sido la herramienta biológica usada para determinar las afecciones que los plaguicidas producen en el hombre; sin embargo, las pruebas que se han usado hasta la fecha no son 100% precisas ni fiables ya que como se mencionó anteriormente el desequilibrio metabólico puede ser producido por diferentes factores como: cambio en los hábitos alimenticios, desarrollo de una infección, patología congénitas, ubicación geográfica, época del año (verano e invierno en el Ecuador), tipo de plaguicida, cantidad absorbida, etc.

Conclusiones y recomendaciones

1. En base a toda la información analizada, se plantea que la prueba más usada para determinar el nivel de toxicidad de un organismo por la exposición a un plaguicida es la medición de la inhibición de la actividad de las enzimas colinesterasas en sangre. Las enzimas estudiadas pueden ser: acetil-colinesterasa, butiril-colinesterasa, colinesterasa

sérica o colinesterasa eritrocitaria (Rosales, 2015) (Ríos & Solari, 2010). A pesar de ello, y la abundancia de investigaciones sobre la utilización de este biomarcador, se recomienda que la prueba a la actividad de las colinesterasas sea perfeccionada para que pueda realizarse in situ y además se pueda incluir otras variables como tiempo de exposición y plaguicida usado, logrando así un resultado más preciso del daño producido específicamente por el plaguicida usado laboralmente.

2. Por otro lado, algunos autores plantean que los biomarcadores de genotoxicidad y estrés oxidativo deben ser los primeros en evaluarse, ya que es allí en donde inicia el efecto tóxico de los plaguicidas y sus residuos. Aquí se hace referencia por ejemplo a la investigación realizada por Astiz, et al (2011), en donde la típica prueba a las colinesterasas fue negativa, mientras que el uso de biomarcadores de estrés oxidativo permitió evidenciar el efecto de los residuos de los plaguicidas a nivel celular. Sin embargo, las pruebas con biomarcadores de genotoxicidad y estrés oxidativo conllevan un tiempo de evaluación más prolongado, además del uso de equipos y materiales especializados que no están al alcance de todos los empleadores. Por ello se recomienda realizar pruebas que sean más rentables y rápidas a pesar de que el resultado no sea tan preciso.
3. Por la poca evidencia y escasa investigación encontrada a nivel local se ha podido confirmar que Ecuador es un país con un nivel muy bajo en cuanto a desarrollo tecnológico y análisis biomoleculares, por ello no existen estudios donde se usen biomarcadores para la detección de afecciones hepáticas producidas por plaguicidas o sus residuos. A pesar de ello Ecuador es un país que dispone de mucho recursos naturales y biológicos que podrían permitir el desarrollo de una prueba precisa con la cual se pueda determinar las afecciones hepáticas producidas por el uso de plaguicidas; se recomienda

promover e incentivar las investigaciones en estos ámbitos ya que afectan directamente a la salud pública y presentan un campo de acción fructífero a futuro.

4. Existen pocos estudios que son accesibles para investigaciones de este tipo y algunos de ellos tienen un costo considerado.
5. A nivel internacional, si bien se encontraron artículos científicos de calidad sobre el tema estudiado, aún existen ciertos vacíos. La información sobre el efecto de los plaguicidas en el hígado aun es insipiente, no se conoce la relación exacta entre: el efecto, el mecanismo de defensa, la estructura química de las toxinas y los daños. Frente a ello Se recomienda realizar estudios in vitro, in vivo y clínicos que permitan conocer todo el flujo de la toxina a través del organismo (Karami-Mohajeri, et al, 2017). Por otro lado, realizar los estudios a nivel celular permitirá entender el mecanismo de acción de las toxinas a nivel celular, el efecto metabólico y daño genético; con esto se podría identificar nuevos biomarcadores (Valencia, Gómez, Castillo, & Sánchez, 2014).
6. A pesar de las abundantes evidencias sobre los prejuicios a la salud por uso inadecuado de plaguicidas, se ha podido encontrar que las industrias, empresas y/o empleadores no realizan un control sanitario continuo de las personas expuestas a plaguicidas y por ello, con el pasar de los años, las personas expuestas generan peores afecciones. Por ello, se hace recomendable que el personal a cargo de la salud ocupacional de los empleados debe evaluar la efectividad y precisión de los protocolos empleados para analizar la citotoxicidad producida por el uso o fabricación de plaguicidas.
7. Por otro lado, a pesar de existir exámenes médicos constantes en algunas industrias o casos de afecciones hepáticas reportadas, los empleadores no estudian a fondo la causa de dichas afecciones o realizan pruebas no tan específicas o precisas para la detección de afecciones hepáticas producidas por el contacto excesivo con plaguicidas. La evidencia encontrada en este análisis indica que uno de los factores que produce más daños

hepáticos es la cantidad de plaguicidas absorbidos, esto debido a factores como: el mal uso de elementos de protección durante la manipulación de los plaguicidas, largos periodos de trabajo, ingesta de alimentos durante el trabajo en áreas indebidas, etc. Las empresas podrían implementar horarios de trabajo que reduzcan el tiempo de exposición a estas sustancias; además de controlar el uso obligatorio de vestimenta y elementos de protección durante la manipulación de plaguicidas, para reducir la cantidad de absorción.

Bibliografía

- Acción Ecológica. (2000). *Las flores del mal: Las floricultoras y su crecimiento acelerado*. *Alerta* No. 88. Recuperado de <http://www.accionecologica.org/images/docs/plaguicidas/flores1.doc>
- Arango, S. S. (2012). Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública*, 30(1). Recuperado de <http://aprendeonline.udea.edu.co/revistas/index.php/fnsp/article/view/9607>
- Aroonvilairat, S., Kespichayawattana, W., Sornprachum, T., Chaisuriya, P., Siwadune, T., & Ratanabanangkoon, K. (2015). Effect of Pesticide Exposure on Immunological, Hematological and Biochemical Parameters in Thai Orchid Farmers—A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(6), 5846-5861. <https://doi.org/10.3390/ijerph120605846>
- Astiz, M., Arnal, N., de Alaniz, M. J. T., & Marra, C. A. (2011). Occupational exposure characterization in professional sprayers: Clinical utility of oxidative stress biomarkers. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 32(2), 249-258. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2011.05.010>
- Azmi, M. A., Naqvi, S. N. H., Azmi, M. A., & Aslam, M. (2006). Effect of pesticide residues on health and different enzyme levels in the blood of farm workers from Gadap (rural area) Karachi—Pakistan. *Chemosphere*, 64(10), 1739-1744. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.01.016>

- Bhalli, J. A., Khan, Q. M., Haq, M. A., Khalid, A. M., & Nasim, A. (2006). Cytogenetic analysis of Pakistani individuals occupationally exposed to pesticides in a pesticide production industry. *Mutagenesis*, *21*(2), 143-148. <https://doi.org/10.1093/mutage/gel009>
- Butinof, M., Fernández, R. A., Lerda, D., Lantieri, M. J., Filippi, I., & Díaz, M. del P. (2019). Biomonitoring in exposure to pesticides and its contribution to epidemiological surveillance in agricultural applicators in Córdoba, Argentina. *Gaceta Sanitaria*, *33*(3), 216-221. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.12.002>
- Carrasco, O. (2009). *CÓMO ESCRIBIR ARTÍCULOS DE REVISIÓN*. *15*, 63-69.
- Cattelan, M. D. P., Maurer, P., Garcia, F., Berro, L. F., Machado, M. M., Manfredini, V., & Piccoli, J. da C. E. (2018). Occupational exposure to pesticides in family agriculture and the oxidative, biochemical and hematological profile in this agricultural model. *Life Sciences*, *203*, 177-183. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.038>
- Cequera, A., & García de León Méndez, M. C. (2014). Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. *Revista de Gastroenterología de México*, *79*(3), 187-199. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2014.05.003>
- Costa, C., Gangemi, S., Giambo, F., Rapisarda, V., Caccamo, D., & Fenga, C. (2015). Oxidative stress biomarkers and paraoxonase 1 polymorphism frequency in farmers occupationally exposed to pesticides. *Medicine Report*, *12*, 6353-6357.
- Dadson, O. A., Ellison, C. A., Singleton, S. T., Chi, L.-H., McGarrigle, B. P., Lein, P. J., ... Olson, J. R. (2013). Metabolism of profenofos to 4-bromo-2-chlorophenol, a specific and sensitive exposure biomarker. *Toxicology*, *306*, 35-39. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.01.023>

- EFE. (2017). 200.000 personas mueren cada año en el mundo por envenenamiento con pesticidas | Portada | Agencia EFE. Recuperado 4 de diciembre de 2019, de <https://www.efe.com/efe/espana/portada/200-000-personas-mueren-cada-ano-en-el-mundo-por-envenenamiento-con-pesticidas/10010-3201723>
- FAO. (1996). *Eliminación de Grandes Cantidades de Plaguicidas en Desuso en los Países en Desarrollo—Colección*. Recuperado de <http://www.fao.org/3/W1604S/w1604s00.htm#Contents>
- Gangemi, S., Miozzi, E., Teodoro, M., Briguglio, G., De Luca, A., Alibrando, C., ... Libra, M. (2016). Occupational exposure to pesticides as a possible risk factor for the development of chronic diseases in humans (Review). *Molecular medicine reports*, 14(5), 4475-4488. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5817>
- Grillo Pizarro, Á., Achú Peralta, E., Muñoz-Quezada, M. T., & Lucero Mondaca, B. (2018). Exposure to organophosphate pesticides and peripheral polyneuropathy in workers from Maule Region, Chile. *Revista Espanola De Salud Pública*, 92.
- Gupta, R. C. (2019). Chapter 1—Introduction. En R. C. Gupta (Ed.), *Biomarkers in Toxicology (Second Edition)* (Second Edition, pp. 3-5). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814655-2.00001-3>
- Harari, R., & IFA. (2009). *RABAJO , AMBIENTE Y SALUD EN LA PRODUCCION BANANERA DEL ECUADOR*. Recuperado de http://www.fao.org/fileadmin/templates/banana/documents/IFA_Trabajo_Medio_ambiente_Salud_Ecuador_Nov_09.pdf
- Hernández, A. F., Gil, F., Lacasaña, M., Rodríguez-Barranco, M., Tsatsakis, A. M., Requena, M., ... Alarcón, R. (2013). Pesticide exposure and genetic variation in xenobiotic-metabolizing enzymes interact to induce biochemical liver damage.

Food and Chemical Toxicology, 61, 144-151.

<https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.05.012>

Hernández, A. F., Gómez, A., Perez, V., Garcia-Lairo, J., Pena, G., Gil, F., ... Pla, A.

(2006). Influence of exposure to pesticides on serum components and enzyme activities of cytotoxicity among intensive agriculture farmers. *Environmental Research*, 102, 70-76. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2006.03.002>

Jiménez, R. (1998). *Metodología de la Investigación. Elementos básicos para la investigación clínica*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.

Karami-Mohajeri, S., Ahmadipour, A., Rahimi, H.-R., & Abdollahi, M. (2017). Adverse effects of organophosphorus pesticides on the liver: A brief summary of four decades of research. *Arhiv Za Higijenu Rada I Toksikologiju*, 68(4), 261-275. <https://doi.org/10.1515/aiht-2017-68-2989>

Khan, D. A., Bhatti, M. M., Khan, F. A., Naqvi, S. T., & Karam, A. (2008). Adverse Effects of Pesticides Residues on Biochemical Markers in Pakistani Tobacco Farmers. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 1(3), 274-282.

Knoll, T., Omar, M. I., MacLennan, S., Hernández, V., Canfield, S., Yuan, Y., ... Sylvester, R. (2018). Key Steps in Conducting Systematic Reviews for Underpinning Clinical Practice Guidelines: Methodology of the European Association of Urology. *European Urology*, 73(2), 290-300. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.08.016>

Koureas, M., Tsakalof, A., Tsatsakis, A., & Hadjichristodoulou, C. (2012). Systematic review of biomonitoring studies to determine the association between exposure to organophosphorus and pyrethroid insecticides and human health outcomes. *Toxicology Letters*, 210(2), 155-168. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.10.007>

Ley Orgánica de Salud. , Ley 67 Registro Oficial Suplemento 423 § (2006).

Linares-Espinós, E., Hernández, V., Domínguez-Escrig, J. L., Fernández-Pello, S., Hevia,

V., Mayor, J., ... Ribal, M. J. (2018). Metodología de una revisión sistemática.

Actas Urológicas Españolas, 42(8), 499-506.

<https://doi.org/10.1016/j.acuro.2018.01.010>

López, K., & Carrillo, M. F. Z. (2016). Hacia la inclusión de los pequeños agricultores, población vulnerable, en programas de vigilancia toxicológica mediante la implementación de marcadores biológicos de fácil acceso en zonas rurales de Colombia. *Revista Internacional de Ciencias Sociales*, 5(1), 95-102.

Magnarelli, G. (2015). Exposición ambiental a plaguicidas: Biomarcadores en matrices de la tríada madre-placenta-feto. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 49, 39-53.

Maldonado, A., & Martínez, A. L. (2007). *Impacto de las fumigaciones áreas las bananeras de las ramas salitre-guayas Enero*. Recuperado de http://www.accionecologica.org/images/2005/fumigaciones/documentos/fumiga_salitre.pdf

Marea, M. C., Masoero, N., Gentile, N., Bosch, B., & Aiassa., D. (2003). Biomarcadores posibles para evaluar la exposición laboral a plaguicidas. *RETEL-Revista toxicológica en línea.*, 45. Recuperado de <https://www.sertox.com.ar/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=943>

Marra, A., & Tacconi de Alaniz, M. J. (2013). Biomarcadores emergentes para diferentes patologías humanas. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 47, 363-376.

Marrero, S., Guevara, H., Eblen-Zajjur, A., Sequera, M., & Blanco, E. (2019). Genotypic expression of CYP3A4 in workers exposed to inhibitor pesticides of the

- colinesterase, Venezuela. *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, 66(1), 27-36.
- Molinari, G., Larramendy, M., González, N., & Soloneski, S. (2008). GENOTOXICIDAD Y CITOTOXICIDAD DE PESTICIDAS. EVALUACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y FORMULACIONES COMERCIALES USADAS EN ARGENTINA. *Theoria*.
- Naranjo, A. (2017). *LA OTRA GUERRA: LA SITUACIÓN DE LOS PLAGUICIDAS EN EL ECUADOR*. Recuperado de http://www.swissaid.org.ec/sites/default/files/images/plaguicidas_web.pdf
- Paniagua, D. L. (2017). *Evaluación de la toxicidad de plaguicidas mediante biomarcadores moleculares y enzimáticos* ([Http://purl.org/dc/dcmitype/Text](http://purl.org/dc/dcmitype/Text), Universidad de Granada). Recuperado de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=125435>
- Patil, J. A., Patil, A. J., Sontakke, A. V., & Govindwar, S. P. (2009). Occupational pesticides exposure of sprayers of grape gardens in western Maharashtra (India): Effects on liver and kidney function. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 20(4), 335-355. <https://doi.org/10.1515/JBCPP.2009.20.4.335>
- Pedrozo, M., Ocampos, S., Galeano, R., Ojeda, A., Cabello, A., & De Asis, D. (2017). Casos de intoxicación aguda por plaguicidas en la colonia Puerto Pirapó, Itapúa, Paraguay, febrero de 2014. *Biomédica*, 37(2). <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i3.3264>
- Ríos B, J. C., & Solari G, S. (2010). Biomonitorización de plaguicidas: ¿Una necesidad del país? *Revista médica de Chile*, 138(4), 515-518. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872010000400019>

- Rios, J. C., & Solari, S. (2010). Biomonitorización de plaguicidas: ¿Una necesidad del país? *Revista médica de Chile*, 138, 515-518.
- Rosales, J. (2015). Uso de marcadores genotoxicológicos para la evaluación de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados. *Anales de la Facultad de Medicina*, 76(3), 247-252.
- Saad-Hussein, A., Beshir, S., Taha, M. M., Shahy, E. M., Shaheen, W., Abdel-Shafy, E. A., & Thabet, E. (2019). Early prediction of liver carcinogenicity due to occupational exposure to pesticides. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 838, 46-53.
<https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2018.12.004>
- Singh, S., Kumar, V., Thakur, S., Banerjee, B. D., Chandna, S., Rautela, R. S., ... Rai, A. (2011). DNA damage and cholinesterase activity in occupational workers exposed to pesticides. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 31(2), 278-285.
<https://doi.org/10.1016/j.etap.2010.11.005>
- Valencia, R., Gómez-Arroyo, S., Cadena, J., & Sánchez Alarcón, J. (2014). *Genotoxicidad de plaguicidas: Bioensayos a corto plazo*.
<https://doi.org/10.13140/RG.2.1.4916.3040/1>
- Vásquez-Venegas, C., León-Cortés, S., González-Baltazar, R., & Preciado-Serrano, M. (2018). Exposición laboral a plaguicidas y efectos en la salud de trabajadores florícolas de Ecuador. *Salud Jalisco*, 3(3), 150-158.
- Viecelli, M., Pagnoncelli Jr., F. B., Trezzi, M. M., Cavalheiro, B. M., Gobetti, R. C. R., ... Gobetti, R. C. R. (2019). Response of Wheat Plants to Combinations of Herbicides with Insecticides and Fungicides. *Planta Daninha*, 37. <https://doi.org/10.1590/s0100-83582019370100068>

Villaamil Lepori, E., Bovi Mitre, G., & Nassetta, M. (2013). Situación actual de la contaminación por plaguicidas en Argentina. *Revista Internacional de Contaminacion Ambiental*, 29, 25-43.

VoPham, T., Bertrand, K. A., Hart, J. E., Laden, F., Brooks, M. M., Yuan, J.-M., ... Weissfeld, J. L. (2017). Pesticide exposure and liver cancer: A review. *Cancer Causes & Control*, 28(3), 177-190. <https://doi.org/10.1007/s10552-017-0854-6>

Anexos
Anexo N° 1 Cronograma de actividades

FASES Y ACTIVIDADES	MAYO				JUNIO				JULIO				AGOSTO				SEPTIEMBRE				OCTUBRE				NOVIEMBRE				DICIEMBRE	
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2
Búsqueda de información y elección del tema																														
Solicitud de tutoría y guía																														
Primera reunión de tutoría: Revisión y análisis del tema																														
Elaboración del anteproyecto																														
Segunda reunión de tutoría: Revisión de la Introducción																														
Tercera reunión de tutoría: Revisión del marco teórico																														
Cuarta reunión de tutoría: Revisión de metodología																														
Quinta reunión de tutoría: Revisión de artículos seleccionados para el estudio																														
Sexta reunión de tutoría: Revisión de resultados																														
Séptima reunión de tutoría: Revisión de análisis de resultados																														
Octava reunión de tutoría: Revisión de análisis de resultados																														
Novena reunión de tutoría: Revisión de conclusiones y recomendaciones																														
Decima reunión de tutoría: Revisión general del artículo																														

Anexo N°2 Presupuesto

Ítem presupuestario	Aporte	Otros aportes	Total
Transporte	300.00	-	300.00
Computador/ Internet	550.00	-	550.00
Materiales de Oficina	150.00	-	150.00
Alimentación	150.00	-	150.00
Telefonía y comunicación	60.00	-	60.00
		Total Acumulado	1210.00