



UNIVERSIDAD DE CUENCA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**“DETERMINACIÓN DE ACETILCOLINESTERASA, FOSFATASA  
ALCALINA, ASPARTATO AMINOTRASFERASA Y ALANINA  
AMINOTRASFERASA EN TRABAJADORES DE LA PLANTACIÓN  
DREAMROS UBICADA EN LA PARROQUIA JADÁN”**

**TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO  
DE BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO**

**AUTORES:**

Yessenia Marianela Figueroa Chicaiza  
Edgar Patricio Mejía Jarama

**DIRECTORA:**

Dra. Ruth Eugenia Rosas Castro MSc.

**CUENCA, ECUADOR**

**2015**



## RESUMEN

En este trabajo de investigación se determinó los niveles enzimáticos de acetilcolinesterasa, fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa, y aspartato aminotransferasa en 44 trabajadores de la plantación florícola “DREAMROS” por exposición a insecticidas organofosforados y a 20 de la población control sana no expuesta.

Para la cuantificación de la enzima acetilcolinesterasa se utilizó el método cinético basado en la reacción de Ellman mediante espectrofotometría y para las enzimas hepáticas también se utilizó métodos espectrofotométricos. El muestreo se realizó al inicio de la jornada laboral y mediante una encuesta se valoró las características personales y de seguridad de cada trabajador.

Los resultados obtenidos fueron una diferencia estadística no significativa ( $p=0,237$ ) cuando se comparó los niveles de la enzima acetilcolinesterasa de las 2 poblaciones, pero si existió una diferencia estadística significativa de esta enzima según la actividad laboral realizada ( $p=0,004$ ), siendo los trabajadores de fumigación donde existió mayor exposición a insecticidas organofosforados. La mayoría de trabajadores tuvieron una antigüedad menor a un año por lo que no se encontró diferencia estadística significativa de la enzima acetilcolinesterasa por el tiempo a exposición a estos compuestos. También existió diferencia estadística significativa entre las 2 poblaciones en relación a las enzimas alanina aminotransferasa ( $p=0,003$ ) y fosfatasa alcalina ( $p=0,013$ ) pero dentro de los valores de referencia, la aspartato aminotransferasa no presentó diferencia estadística significativa ( $p=0,473$ ). Se recomendó un control estricto en la florícola a fin de que los trabajadores usen el equipo de protección completo en su puesto de trabajo.

**Palabras clave:** acetilcolinesterasa, insecticidas organofosforados, inhibición, actividad laboral.



## ABSTRACT

In this research, the enzyme levels of acetylcholinesterase, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, and aspartate aminotransferase were determined in 44 flower plantation workers "DREAMROS" by exposure to organophosphate insecticides and 20 healthy control population not exposed.

For the quantification of acetylcholinesterase enzyme the kinetic method was used based on the reaction of Ellman through spectrophotometrically. And, for the liver enzymes the same spectrophotometric method was used. Sampling was done at the beginning of the workday and through a survey it was assessed the personal characteristics and safety of each worker.

The results showed no significant statistical difference ( $p=0.237$ ) between the 2 populations in the levels of the enzyme acetylcholinesterase. However, there was a statistically significant difference of this enzyme by the labor activity performed ( $p=0.004$ ), being fumigation workers has a greater exposure to organophosphate insecticides. Most workers had less than one year old, so no significant statistical difference acetylcholinesterase enzyme was found by the time of exposure to these compounds. Moreover, there was no statistically significant difference between the two populations for the alanine aminotransferase enzyme ( $p = 0.003$ ) and alkaline phosphatase ( $p=0.013$ ). But, within the reference values. Aspartate aminotransferase enzyme did not show statistically significant difference ( $p=0.473$ ). A strict control in the flower plantation was recommended, so that workers wear full protective equipment at the workplace at all times.

**Keywords:** acetylcholinesterase, organophosphorus insecticides, inhibition, working activity.



## CONTENIDO

PORTADA .....	1
RESUMEN .....	2
ABSTRACT .....	3
CONTENIDO .....	4
DEDICATORIA .....	12
AGRADECIMIENTOS .....	13
INTRODUCCIÓN .....	14
CAPÍTULO I .....	17
1. INSECTICIDAS ORGANOFLUORADOS .....	17
1.1 Concepto .....	17
1.2 Características químicas .....	18
1.3 Fisiología del sistema colinérgico .....	19
1.4 La transmisión nerviosa en las sinapsis colinérgicas .....	20
1.4.1 Componentes de la transmisión colinérgica .....	20
1.4.2 Esterasas .....	22
1.4.3 Mecanismo de acción de la acetilcolinesterasa .....	23
1.5 Mecanismo de acción de los insecticidas organofluorados .....	24
1.6 Toxicidad .....	25
1.7 Características tóxicas cinéticas .....	27
1.8 Signos y síntomas de intoxicación .....	29
1.9 Manifestaciones clínicas .....	29
1.9.1 Intoxicación aguda .....	29
1.9.2 Síndrome intermedio .....	31
1.9.3 Neuropatía retardada .....	31
1.10.1 Evaluación inicial y manejo de urgencias .....	32
1.10.3 Manejo de complicaciones .....	33
1.11.1 Colinesterasas .....	34
1.11.2 Transaminasas .....	36
1.11.3 Fosfatasa alcalina .....	39
CAPÍTULO II .....	42
2. MATERIALES Y MÉTODOS .....	42
2.1 Metodología .....	42
2.3 Población y muestreo .....	42



2.3.1 <i>Población</i> .....	42
2.3.2 <i>Muestreo</i> .....	43
2.4 Métodos, técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	43
2.4.1 <i>Métodos</i> .....	43
2.4.2 <i>Técnicas</i> .....	43
CAPÍTULO III .....	45
3. RESULTADOS .....	45
3.1 Caracterización de la población .....	45
3.1.1 <i>Caracterización de la población de estudio</i> .....	45
3.1.2 <i>Caracterización de la población control</i> .....	47
3.2 Comparación entre grupo de trabajadores y grupo control.....	48
CAPÍTULO IV .....	50
4. DISCUSIONES.....	50
CAPÍTULO V .....	54
5.1 CONCLUSIONES.....	54
5.2 RECOMENDACIONES.....	56
BIBLIOGRAFÍA .....	57
ANEXOS .....	63



## LISTA DE TABLAS

Tabla 1	Clasificación de grupos organofosforados por sustituyentes químicos.....	18
Tabla 2	Signos y síntomas de intoxicación por insecticidas organofosforados.....	30
Tabla 3	Edad de los trabajadores de la plantación “DREAMROS”.....	45
Tabla 4	Porcentajes de caracterización del personal de la plantación “DREAMROS.....	45
Tabla 5	Porcentaje del tipo de protección personal según actividad laboral.....	47
Tabla 6	Edad del grupo control.....	47
Tabla 7	Género y procedencia del grupo control.....	48
Tabla 8	Comparación de las características de la población de trabajadores y control...	48
Tabla 9	Comparación del análisis enzimático de la población de trabajadores y control..	48

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Clasificación de grupos organofosforados por sustituyentes químicos.....	20
Figura 2	Signos y síntomas de intoxicación por insecticidas organofosforados.....	23
Figura 3	Edad de los trabajadores de la plantación “DREAMROS”.....	46
Figura 4	Porcentajes de caracterización del personal de la plantación “DREAMROS....	46



## ABREVIATURAS Y SIMBOLOGÍA

**ACh:** Acetilcolina

**AChE:** Acetilcolinesterasa

**ALP:** Fosfatasa alcalina

**ALT:** Alanina aminotransferasa

**AMPc:** Adenosín monofosfato cíclico

**AST:** Aspartato aminotransferasa

**BChE:** Pseudocolinesterasa

**FMO:** flavin monooxigenasa

**IOF:** Insecticidas organofosforados

**NADPH:** Nicotiamida adenina dinucleótido fosfato

**OMS:** Organización mundial de la salud

**OIT:** Organismo Internacional del trabajo



Universidad de Cuenca  
Clausula de derechos de autor

Yo *Yessenia Marianela Figueroa Chicaiza*, autora de la tesis "DETERMINACIÓN DE ACETILCOLINESTERASA, FOSFATASA ALCALINA, ASPARTATO AMINOTRASFERASA Y ALANINA AMINOTRASFERASA EN TRABAJADORES DE LA PLANTACIÓN DREAMROS UBICADA EN LA PARROQUIA JADÁN", reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Bioquímica Farmacéutica. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autora.

Cuenca, 12 de Enero del 2015

A handwritten signature in blue ink that reads "Yessenia Marianela Figueroa Chicaiza".

Yessenia Marianela Figueroa Chicaiza

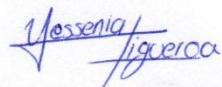
C.I: 0105617807



Universidad de Cuenca  
Clausula de derechos de autor

Yessenia Marianela Figueroa Chicaiza, autora de la tesis "DETERMINACIÓN DE ACETILCOLINESTERASA, FOSFATASA ALCALINA, ASPARTATO AMINOTRASFERASA Y ALANINA AMINOTRASFERASA EN TRABAJADORES DE LA PLANTACIÓN DREAMROS UBICADA EN LA PARROQUIA JADÁN", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 12 de Enero del 2015



Yessenia Marianela Figueroa Chicaiza

C.I: 0105617807



Universidad de Cuenca  
Clausula de derechos de autor

Yo *Edgar Patricio Mejía Jarama*, autor de la tesis "DETERMINACIÓN DE ACETILCOLINESTERASA, FOSFATASA ALCALINA, ASPARTATO AMINOTRASFERASA Y ALANINA AMINOTRASFERASA EN TRABAJADORES DE LA PLANTACIÓN DREAMROS UBICADA EN LA PARROQUIA JADÁN", reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Bioquímico Farmacéutico. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autor.

Cuenca, 12 de Enero del 2015



A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Edgar Patricio Mejía Jarama". The signature is written over a blue oval outline.

C.I: 0104913967



Universidad de Cuenca  
Clausula de derechos de autor

---

Edgar Patricio Mejía Jarama, autor de la tesis "DETERMINACIÓN DE ACETILCOLINESTERASA, FOSFATASA ALCALINA, ASPARTATO AMINOTRASFERASA Y ALANINA AMINOTRASFERASA EN TRABAJADORES DE LA PLANTACIÓN DREAMROS UBICADA EN LA PARROQUIA JADÁN", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 12 de Enero del 2015



A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Edgar Patricio Mejía Jarama". The signature is enclosed within a blue oval.

Edgar Patricio Mejía Jarama

C.I: 0104913967



## DEDICATORIA

A Dios por darme fortaleza y sabiduría.

De manera especial a mi madre que desde el cielo es la luz que guía mis pasos.

A mi padre, hermanos y toda mi familia que me apoyó a cumplir mi meta.

Edgar Mejía Jarama

Con mucho cariño a mis padres por creer en mí y estar conmigo en todo momento. A mis hermanos por su apoyo, a mis amigos por brindarme toda su ayuda, con mucho amor esta tesis es para ustedes.

Yessenia Figueroa Chicaiza



## AGRADECIMIENTOS

El producto final al culminar la vida universitaria es aportar con un tema de investigación que contribuya a resolver problemas de la sociedad y en la cual se vea reflejada todos los conocimientos adquiridos durante los años de estudios y experiencias vividas.

Un hecho particular, el cual es meritorio mencionar, es la oportunidad de haber compartido las aulas de estudios con profesores, compañeros y amigos que aportaron al inmenso sacrificio y dedicación que conlleva a formarnos profesionalmente.

Sin embargo, los recuerdos y enseñanzas compartidas y aprendidas se hacen vagos recuerdos en nuestras mentes al tratar de recordar a cada gestor de tan grande hazaña que significa cumplir una meta más en nuestras vidas.

Es por ello que es preciso dar nuestra más profunda gratitud a todos aquellos gestores que hicieron posible este gran anhelado sueño.

De manera particular agradecemos, en primer lugar a nuestra directora de tesis Dra. Ruth Rosas Castro MSc. Ya que con paciencia, consejos y profunda experiencia fue la guía para la realización del proyecto.

Al Ing. Juan Francisco Peña Guillen MSc. Quien nos abrió las puertas de su empresa para poder realizar el proyecto.

A la Dra. Norma Cedillo y Dra. Johana Ortiz PhD. Quienes nos brindaron su apoyo y asesoría.



## INTRODUCCIÓN

En la actualidad la utilización de insecticidas organofosforados para proteger las plantaciones florícolas de vectores y plagas que puedan perjudicar la producción van en aumento, manteniendo una constante lucha para erradicarlos.

En el Azuay existen alrededor de 102 invernaderos, los mismos que abarcan una extensión de terrenos correspondiente a 332,680 m<sup>2</sup>, de los cuales 298,000 m<sup>2</sup> son utilizadas para el cultivo de flores, dando una producción de 1.069.335 rosas para la exportación. (Ministerio de Relaciones Exteriores del Ecuador, 2011)

Debido a la gran demanda y producción de este producto en la provincia es evidente que el método más empleado para el control de plagas, es la utilización de insecticidas y plaguicidas que contienen compuestos organofosforados, carbamatos y organoclorados, cuyo éxito en la erradicación de las plagas perjudiciales de los cultivos agrícolas y florícolas se debe a la mayor toxicidad que poseen todos estos plaguicidas, sin embargo la exposición continua de estos productos en los trabajadores de florícolas es causa importante de intoxicación que compromete diversos órganos como corazón, hígado. (Menéndez, 2009)

La intoxicación que producen estos compuestos se debe a la capacidad de ser altamente liposolubles y de su fácil absorción por vía cutánea y respiratoria, cuando estos insecticidas ingresan al organismo por cualquiera de estas vías se unen a las enzimas esterasas (acetilcolinesterasa o colinesterasa verdadera y colinesterasa plasmática o pseudocolinesterasa) lo que impide la hidrólisis del neurotransmisor acetilcolina y deriva en su acumulación en las terminaciones nerviosas muscarínicas y nicotínicas, y a nivel de la placa motora del sistema nervioso. (Carrasco & Cruz, 2000)



En base a este sustento científico y al poco conocimiento que poseen las personas que manipulan todos estos productos justificamos el desarrollo de esta investigación.

La acetilcolinesterasa constituye el marcador de elección para el control biológico de los trabajadores expuestos a insecticidas organofosforados/carbamatos en las florícolas, lo que nos ayudará a aplicar medidas preventivas ante posibles enfermedades laborales que pudiese afectar la salud y condiciones de vida de los trabajadores de la florícola que tienen contacto directo e indirecto con este tipo de compuestos.

Debido a la utilización de estos compuestos como única arma química en la erradicación de plagas que pudiesen perjudicar los cultivos y la posible intoxicación de las personas que tienen contacto con todos estos plaguicidas organofosforados, en nuestro estudio de investigación se ha planteado la hipótesis que si los trabajadores de la plantación “Dreamros” presentan una exposición a insecticidas organofosforados entonces presentarán alteración en la acetilcolinesterasa (AChE), aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina (ALP).

Por lo tanto para poder desarrollar esta investigación, se ha planteado los siguientes objetivos:

- Determinar la AChE, ALP, AST y ALT en trabajadores de la plantación “Dreamros” ubicada en la parroquia Jadán, por exposición a insecticidas organofosforados.
- Cuantificar la concentración de AChE, ALP, AST y ALT, en trabajadores de la plantación “Dreamros” que están expuestos a plaguicidas según áreas de trabajo.
- Comparar la población de estudio con la población de referencia.
- Establecer las áreas de mayor exposición a insecticidas organofosforados.



- Aplicar medidas preventivas ante posibles intoxicaciones relacionadas con el uso de plaguicidas que contienen compuestos organofosforados.

Este estudio servirá como aporte investigativo y científico referente a la exposición a insecticidas organofosforados, condiciones de trabajo y la repercusión en la salud de los trabajadores de la florícola, para que en un futuro inmediato se puedan tomar las medidas correctivas necesarias.

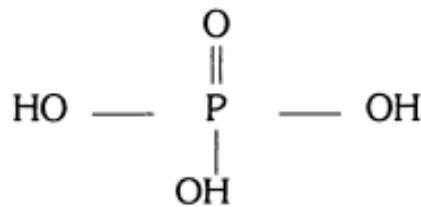


## CAPÍTULO I

### 1. INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS

#### 1.1 Concepto

Se denominan insecticidas organofosforados (IOF) a todas aquellas sustancias orgánicas que contienen carbono y derivan de la estructura química del ácido fosfórico, la mayoría son ésteres pentavalentes del ácido fosfórico donde se sustituyen los grupos hidroxilos, por radicales orgánicos, normalmente metilo o etilo dando como resultado la formación de dialquilfosfatos. El tercer grupo OH puede estar sustituido por un radical diferente o por un grupo tiol, formando los tiolfosfatos; en el caso de que el oxígeno unido directamente al fósforo es sustituido por un azufre, se forman los tionofosfatos. (Rozo & Alvarado, 2004)



Los componentes sustituyentes son los que les proporcionan a todos estos compuestos sus diferentes propiedades fisicoquímicas, determinando su grado de absorción, disponibilidad y la ruta de biotransformación, almacenamiento en los tejidos (principalmente tejido adiposo) e interacción con dianas biológicas.

La mayoría de estos compuestos comparten una característica fisicoquímica común, la misma que es la de ser liposolubles en la piel y membranas animales, lo que condiciona la acumulación en los tejidos grasos y debido a su lenta liberación incrementa el riesgo de intoxicación.

De la misma manera comparten como característica farmacológica la inhibición de enzimas con actividad esterásica, específicamente la acetilcolinesterasa, lo que

genera la acumulación de acetilcolina (ACh) en las terminaciones nerviosas cuya consecuencia fisiológica es la alteración de los impulsos nerviosos. (Repetto, 1995)

Tabla 1. Clasificación de grupos organofosforados por sustituyentes químicos.

GRUPO	DENOMINACIÓN
P=O	Fosfato
P=O; sustituído por P=S	Tionofosfato
-OR ; sustituído por -SR	Tiolfosfatos
P=O; sustituído por P=S y -OR por -SR	Ditiofosfatos
-OR ; sustituído por -R	Fosfanatos
OH ; sustituído por NH <sub>2</sub>	Amidofosfatos
-OR ; sustituído por Halógeno	Halogenofosfoidatos

Fuente: Toxicología Avanzada (Repetto, 1995)

La intoxicación por insecticidas organofosforados genera un cuadro de signos y síntomas característicos, el cual es denominado síndrome colinérgico y que se caracteriza por alteraciones en el estado de la conciencia, fatiga muscular, apatía, insomnio, cefaleas y aumento de la actividad secretora.

## 1.2 Características químicas

Los insecticidas organofosforados son compuestos que en su molécula poseen radicales tipo ésteres, amidas o tio, derivados del ácido fosfórico, fosfónico, fosforotioico o fosfonotioico. Cuando la unión al doble enlace del fósforo de la molécula, es el oxígeno, el compuesto se denomina oxon, y es un inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa.

En condiciones alcalinas se favorece la hidrólisis de este compuesto, especialmente cuando el átomo de oxígeno está unido al doble enlace del fósforo.



La tecnología química ha hecho esta unión más resistente al sustituir el oxígeno por el azufre, los mismos compuestos son denominados tiones, que son pobres inhibidores de la acetilcolinesterasa. (Cabrera & Valera, 2009)

### **1.3 Fisiología del sistema colinérgico**

Se han descrito dos clases de sinapsis: las eléctricas y las químicas de acuerdo al tipo de contacto entre las neuronas.

En la sinapsis eléctrica el agente que media la transmisión es una corriente iónica, la misma que se conecta por puentes y comunica el citoplasma de las células presinápticas y postsinápticas.

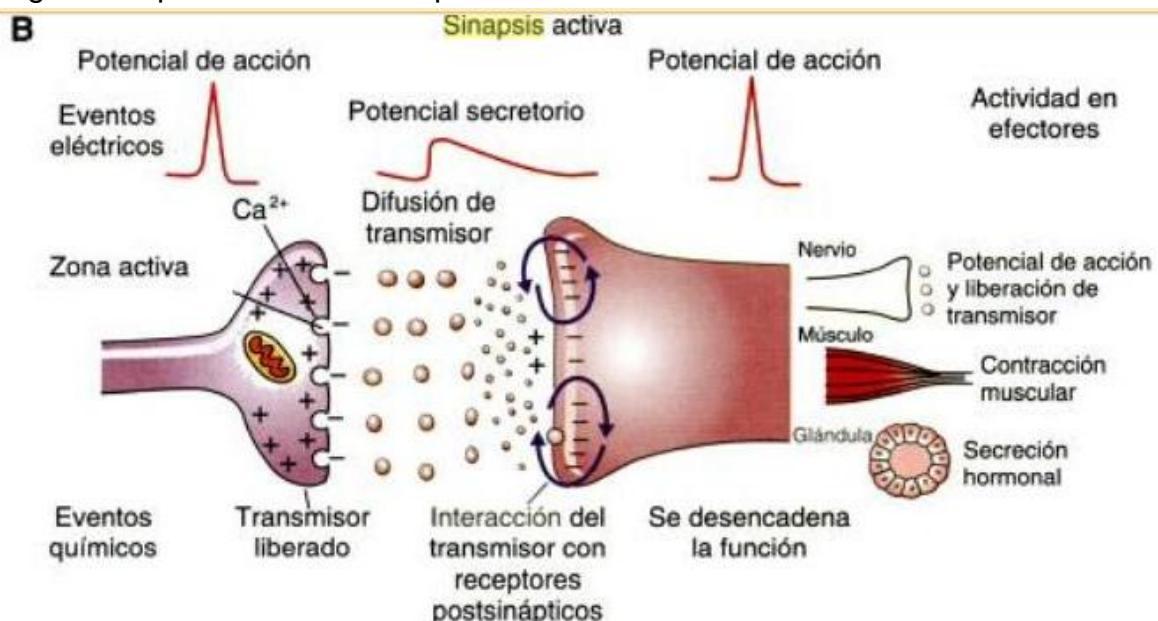
Los componentes principales de la transmisión nerviosa o sinapsis química que tiene lugar entre dos neuronas están constituidos por la membrana presináptica, la hendidura sináptica especializada y la membrana postsináptica, produciéndose dicha transmisión de la siguiente manera:

1. Un cambio en el potencial de acción despolariza la membrana presináptica, provocando la apertura de los canales iónicos.
2. Inmediatamente el calcio entra produciéndose un aumento de su concentración lo que hace que las vesículas de neurotransmisor se unan a la membrana y liberen el neurotransmisor acetilcolina por exocitosis, en la hendidura sináptica que mide un cuarto de micrón.
3. La membrana postsináptica posee los receptores del neurotransmisor, a los cuales se une la acetilcolina, lo que provoca la apertura de los canales iónicos en esta membrana, sucesivamente entra el calcio a esta membrana junto con otros cationes lo que produce la despolarización y excitación de la membrana postsináptica, la misma que se propaga a la siguiente célula nerviosa o hasta la placa motora correspondiente.

4. La acetilcolina después de cumplir su función es inmediatamente inactivada por la acetilcolinesterasa, lo que permite la repolarización de la membrana y pueda transmitir sucesivamente nuevos impulsos nerviosos.

Es importante mencionar que la transmisión eléctrica y transmisión química, coexisten en una misma sinapsis, frecuentemente. (López & Bello Gutiérrez, 2001)

Fig. 1 Componentes de la sinapsis nerviosa



Fuente: (Cardinali, 2007)

## 1.4 La transmisión nerviosa en las sinapsis colinérgicas

### 1.4.1 Componentes de la transmisión colinérgica.

Además de inhibir la acetilcolinesterasa (esterasa), los compuestos organofosforados poseen otras dianas biológicas que influyen en la transmisión fisiológica colinérgica, al interactuar con receptores nicotínicos y muscarínicos.



Está claro que cuando este compuesto ingresa al organismo produce un efecto antagonista sobre los receptores nicotínicos que son receptores inotrópicos. En el sistema nervioso central y en el sistema nervioso autónomo parasimpático, están presentes los receptores muscarínicos, los mismos que son receptores metabotrópicos, ligados a proteína G, los cuales se asocian a procesos de transducción por segundos mensajeros. (Cuenca, 2006)

Los compuestos organofosforados, al interactuar con los receptores muscarínicos son capaces de modular los niveles de segundos mensajeros, específicamente cuando estos compuestos interactúan con los receptores m2 y m4 se produce una reducción de la producción de AMPc intracelular, esto se debe a que los receptores muscarínicos (m2 y m4) se encuentran ligados a la cascada del AMPc a través de una proteína Gi.

Los subtipos de receptores muscarínicos (m1, m3 y m5) cuando son activados, aumentan la actividad de la fosfolipasa C, incrementando así la hidrólisis del fosfolípido de membrana fosfatidilinositol y la formación de diacilglicerol, a diferencia de lo que ocurre con los subtipos m1 y m2, los compuestos organofosforados no tiene repercusiones directas al interactuar con los subtipos restantes.

De este modo al interactuar los compuestos organofosforados con los receptores muscarínicos m2 que se sitúan en zonas del cerebro en donde existe una alta concentración de neuronas colinérgicas, pueden modular la liberación de acetilcolina. Entonces, es regulada la liberación de acetilcolina, mediante la función de receptores muscarínicos en donde se ve limitando la recaptación de colina, disminuyendo así su secreción.

La disponibilidad de colina intracelular, se debe a la hidrólisis de fosfolípidos de membrana y a la recaptación desde el espacio extracelular, esto regula la síntesis del neurotransmisor.



La recaptación de colina se realiza por los sistemas de alta y baja afinidad. Este hecho influencia la síntesis de acetilcolina, más que la actividad de la colina acetiltransferasa, (enzima cuya función es la síntesis del neurotransmisor).

Es importante mencionar que el sistema de alta afinidad de recaptación de colina, es regulada por los niveles presinápticos de AMPc, los mismos que mediante la activación de receptores muscarínicos m<sub>2</sub> o m<sub>4</sub>, pueden modificar su concentración.

Entonces cuando los insecticidas organofosforados activan los receptores muscarínicos m<sub>2</sub> asociados a proteína Gi, produciría la inhibición de la adenilciclase, lo que deriva en la reducción de AMPc, consecuentemente se impide la recaptación de colina y por tanto la disminución de la síntesis de acetilcolina.

Independientemente de la fosforilación de la acetilcolinesterasa por parte de los insecticidas organofosforados, la inhibición enzimática produce un aumento del neurotransmisor en el espacio sináptico y la sobre estimulación de sus receptores, de este modo cuando la acetilcolina actúa sobre los receptores muscarínicos va a producir un descenso de su liberación, por el contrario si los receptores son nicotínicos se produciría un aumento de su liberación. (Cañadas, 2004)

#### **1.4.2 Esterasas.**

Son enzimas que catalizan reacciones de hidrólisis (fase I de biotransformación de los tóxicos) de amidas, ésteres carboxílicos, ésteres de fosfato. Existen 2 tipos de esterasas: esterasas tipo A y tipo B. Entre las esterasas tipo A incluyen las arilesterasas, mientras que las tipo B se integran las colinesterasas del plasma (ésteres de colina), las acetilcolinesterasas de eritrocitos y tejido nervioso (ésteres de acetil), las carboxilesterasas (ésteres alifáticos). Las esterasas tipo A y tipo B poseen en su centro activo residuos de cisteína y serina respectivamente. (López & Bello Gutiérrez, 2001)

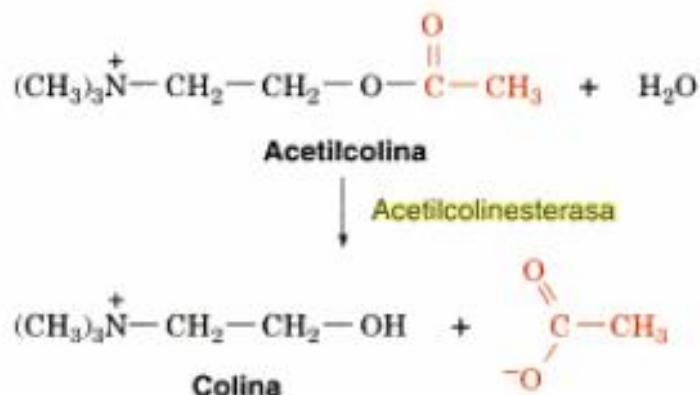
Cuando los insecticidas organofosforados interactúan con el grupo funcional  $-SH$ , de las esterasas tipo A, forman un enlace P-S que es fácilmente hidrolizado por el agua. Por el contrario cuando los insecticidas organofosforados interactúan con el  $-OH$  de la serina, de las esterasas tipo B, se forma un enlace P-O que no es hidrolizado por el agua, de esta manera los organofosforados que se unen estequiométricamente a las esterasas B inhiben su actividad enzimática. (Tejedor, 2011)

#### 1.4.3 Mecanismo de acción de la acetilcolinesterasa.

La enzima acetilcolinesterasa, que está presente en la terminación postsináptica, hidroliza de forma inmediata a la acetilcolina, lo que permite la repolarización de la membrana o de la placa basal en las conexiones neuromusculares, y las posibilita para la llegada de un nuevo impulso.

La función normal de la acetilcolina depende de su rápida hidrólisis por la acetilcolinesterasa, que permita la brevedad y unidad de los impulsos propagados sincrónicamente. El producto de la hidrólisis permite que el ácido acético liberado pase a la sangre y la colina sea recuperada por las neuronas para la síntesis de nuevas moléculas de neurotransmisor. (Cardona, 2008)

Figura 2. Reacción catalizada por la acetilcolinesterasa



Fuente: (Voet, 2006)



### 1.5 Mecanismo de acción de los insecticidas organofosforados

Los insecticidas organofosforados producen intoxicación a través de la fosforilación de la enzima acetilcolinesterasa, en las terminaciones nerviosas. Molecularmente la inhibición de la acetilcolinesterasa por parte de los insecticidas organofosforados sucede cuando estos interaccionan con el grupo OH de la serina del centro activo.

Cuando las moléculas de los insecticidas organofosforados se unen al enlace éster de la enzima acetilcolinesterasa, forman una unión estable, la cual se hace irreversible, si no se rompe con el tratamiento, quedando la enzima imposibilitada de realizar su función normal, lo que genera una acumulación de acetilcolina en las uniones colinérgicas neuroefectoras, ganglios autónomos y a nivel del sistema nervioso central. (Ríos, 2006)

La principal función de la acetilcolina es la transmisión fisiológica del impulso nervioso, esto es posible gracias a la interacción con dos tipos de receptores postsinápticos, receptores nicotínicos y muscarínicos.

- a) Receptores muscarínicos: las fibras colinérgicas postganglionares simpáticas y parasimpáticas a las células efectoras.
- b) Receptores nicotínicos: las neuronas preganglionares a los postganglionares en los sistemas parasimpáticos y simpáticos; los nervios motores al músculo esquelético.

Luego de ser liberada y haber interactuado con su respectivo receptor la acetilcolina es transformada por la enzima acetilcolinesterasa, produciendo mediante la hidrólisis de la misma, ácido acético y colina, la misma que entra nuevamente al pool metabólico presináptico para ser utilizada nuevamente.

La inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, provoca un aumento en la concentración de acetilcolina en la unión sináptica lo que produce la interrupción de la transmisión normal de los impulsos nerviosos. (Fernández, Mancipe, & Fernández, 2010)



## 1.6 Toxicidad

Los insecticidas organofosforados provocan intoxicación a mamíferos e insectos mediante la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, en las terminaciones nerviosas. El resultado de la fosforilación de la enzima, acetilcolinesterasa provoca un aumento de la concentración de la misma, derivando en una sobre estimulación del órgano efector.

En una intoxicación causada por estos insecticidas, la pérdida de la función de la acetilcolinesterasa, permite la acumulación de la acetilcolina en las uniones mioneurales del esqueleto y ganglios autónomos (efecto nicotínico), en las uniones colinérgicas neuroefectoras (efecto muscarínico) y también a nivel del sistema nerviosos central.

Cuando existe una estimulación continuada de los receptores muscarínicos, por la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa se producen síntomas y síntomas de intoxicación colinérgico tales como broncoconstricción, aumento de la salivación, aumento del peristaltismo gastrointestinal, náuseas, vómitos, diarreas llegando hasta un bloqueo cardíaco.

Cuando la estimulación de receptores nicotínicos, por la inhibición de la enzima de la acetilcolinesterasa, produce en el organismo debilidad muscular, movimientos involuntarios del tejido esquelético. (Ríos, 2006)

En el momento en el que la acumulación de acetilcolina es a nivel del sistema nervioso central se producen neurosis, apatía, depresión de los centros respiratorios y circulatorios, pudiendo producirse la muerte.

Los IOF por ser volátiles y liposolubles se absorben con facilidad por contacto directo por la piel, por inhalación e ingestión. La aparición de signos y síntomas en la intoxicación, va a depender de la cantidad y vía de acceso del compuesto hacia

el organismo, la degradación de los insecticidas va a ocurrir principalmente por vía hepática mediante la hidrólisis, la cual varía de acuerdo al compuesto.

Existen insecticidas altamente liposolubles como es el caso del diazinón y la metilparationa, los cuales se acumulan en los tejidos grasos y su hidrólisis es tardía debido a su lenta liberación. (Varela & Badii, 2008)

Muchos organofosforados se transforman fácilmente de tiones a oxones, debido a factores ambientales como el oxígeno y la luz, lo mismo ocurre en el organismo gracias a la acción de los microsomas hepáticos. Estos cambios son peligrosos ya que los oxones son más tóxicos pero se degradan más fácilmente que los tiones. Una característica similar que poseen estos oxones y tiones es que se hidrolizan en la unión éster, produciendo fosfatos de alquilo y grupos salientes los que son de baja toxicidad.

En las primeras 48 horas, a partir del enlace inicial del organofosforado con la acetilcolinesterasa, parte de la enzima ya fosforilada puede ser desfosforilada, por la oxima ya que posee propiedades de antídoto, denominada pralidoxima. Si aumenta el tiempo de unión de la enzima con el insecticida, la unión enzima-fosforilo se refuerza por la pérdida de un grupo alquilo del aducto fosforilado, proceso conocido como envejecimiento.

Entonces la reactivación enzimática por parte de la pralidoxima es imposible después de algunos días, esto no es general ya que se ha observado en algunos casos mejoría al administrar pralidoxima después de algunos días de exposición.

La diferenciación entre las distintas clases químicas de insecticidas es importante para la interpretación del médico, especialmente cuando los resultados provienen del laboratorio de referencia, dicha importancia radica cuando el laboratorio realiza un examen a la solución madre, y no a los metabolitos, ya que en el caso del cloropirifós en su forma de tiofosfato, es metabolizado a oxon por el hígado en



la primera fase de biotransformación, lo que podría confundir el diagnóstico y retrasar el tratamiento médico, lo que es peligroso ya que mientras mayor tiempo de contacto tenga el tóxico con el organismo es más complejo su erradicación. (Cardinali, 2007)

### **1. 7 Características tóxico cinéticas**

Los insecticidas organofosforados poseen como característica principal, la liposolubilidad y volatilidad, debido a esto es fácil su absorción transdérmica y penetración al sistema nervioso central. Muchos compuestos derivados del ácido fosfórico gracias a su alta presión de vapor, poseen una buena capacidad para vaporizarse, pudiendo así absorberse con facilidad a través de la membrana alveolar.

En las industrias agrícolas son utilizados los compuestos menos volátiles, en forma de aerosoles o polvos los mismos que están constituidos por pequeñas partículas del compuesto organofosforado, en formulación con material inerte.

La vía de entrada del tóxico puede ser digestiva, cutáneo-mucosa, respiratoria o parenteral. En casos de intentos suicidas, así como en las intoxicaciones involuntarias por el consumo de alimentos contaminados con IOF, la vía digestiva, es la habitual. Esta vía se asocia a intoxicaciones graves. Las vías cutáneo-mucosa y respiratoria se asocian a intoxicaciones profesionales, por no seguir las medidas de seguridad aconsejadas. La vía parenteral es excepcional y se suele asociar a intentos autolíticos en pacientes que utilizan fármacos por dicha vía. (Martínez, Sánchez, & Martínez, 2008)

En forma general el compuesto puede penetrar por todas las rutas de absorción de organismo, una vez dentro, el tiempo de vida media en el plasma, de los compuestos es muy corto, pero poseen un alto volumen de distribución, lo que permite a estos compuestos acumularse en el tejido adiposo, desde donde nuevamente pueden ser liberados por vía sistémica al organismo.



Para la excreción de estos compuestos, el organismo realiza transformación metabólica, dando lugar a metabolitos menos tóxicos y más polares para facilitar su eliminación principalmente por la orina ya que aumenta su hidrosolubilidad. Los metabolitos también se eliminan por las heces y aire espirado. Algunas veces el resultado de la biotransformación puede dar como resultado metabolitos más tóxicos lo que se denomina bioactivación. (Saracco, 2007)

Existen muchos mecanismos de detoxificación, pero los dos principales son la oxidación y la hidrólisis.

En la oxidación de los compuestos participan enzimas localizadas en el tejido retículo endoplasmático rugoso y liso que requieren la presencia de coenzimas; el NADPH (nicotinamida adenina dinucleotido fosfato); los sistemas FMO (flavin monooxigenasa) y citocromos P- 450. La oxidación puede bioactivar algunos compuestos como es el caso de los fosforotionatos, en este caso el citocromo P- 450 transforma la estructura tiona (compuestos con enlace P=S) en la estructura oxo (compuesto con enlace P=O).

Otro ejemplo de bioactivación, se produce en la desulfuración oxidativa, el clorpirifós y el metil-paration son activados metabólicamente a clorpirofós-oxon y metilpara-oxon, esta transformación sucede principalmente en el hígado pero también puede darse a nivel de sistema nervioso central, periférico y órganos diana. De igual forma puede ser inactivado el metil-paration cuando en presencia de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato y citocromo P - 450, este compuesto pierde grupos metilo dando como resultado metabolitos menos reactivos.

La hidrólisis, otro mecanismo de detoxificación, se realiza sobre productos originales como en sus metabolitos. En la hidrólisis, las enzimas que participan en este proceso se diferencian por su especificidad de sustrato. Las enzimas que participan en la hidrólisis pueden ser subdivididas en fosforilfosfatasas, A-esterasas, carboxilesterasas y carboxilamidas. Estas enzimas se encuentran en el hígado, por ejemplo la paraoxonasa (A-esterasa), se encarga de la hidrólisis de



un gran número de compuestos organofosforados, lo que facilita la excreción de estos compuestos ya que sus metabolitos son hidrosolubles, de igual forma el tiempo de vida media de estos tóxicos se reduce lo que ayuda a una pronta detoxificación. Otra enzima, la carboxilasa B, cataliza la hidrólisis de compuestos que poseen enlaces carboxilestéricos (malatión y acetión), dando metabolitos inertes. (Torre, 2002)

### **1.8 Signos y síntomas de intoxicación**

Los efectos que conllevan la intoxicación de los compuestos organofosforados, a nivel celular, molecular y funcional, permite evaluar los efectos dividiéndolos en tres categorías.

- 1) Cuando existe una inhibición inferior al 20% de la acetilcolinesterasa y no existen signos observables de la intoxicación.
- 2) Cuando existe una inhibición superior al 20% de la acetilcolinesterasa sin signos ni síntomas observables. Aquí se va a hacer referencia a la prolongación del contacto con los tóxicos, en exposiciones laborales o ambientales.
- 3) Cuando existe una intoxicación con síntomas y signos observables derivada de la inhibición de la acetilcolinesterasa. Se hace referencia a intoxicaciones agudas y va a depender de las concentraciones elevadas del tóxico, que se deben a intoxicaciones accidentales o voluntarias. (Ríos, 2006)

### **1.9 Manifestaciones clínicas**

Las intoxicaciones por compuestos organofosforados pueden generar tres cuadros clínicos: la intoxicación aguda, el síndrome intermedio y una neurotoxicidad tardía.

**1.9.1 *Intoxicación aguda.*** Se inicia cuando el tóxico es bioactivado y transportado hasta la sinapsis colinérgicas en donde se va a producir la inhibición de la acetilcolinesterasa, lo que produce un síndrome colinérgico relacionado con

manifestaciones a nivel del sistema nerviosos central y autónomo. Estos síntomas aparecen entre pocos minutos hasta 12 horas posterior al contacto con el tóxico, dependiendo de la edad del paciente, la cantidad de tóxico ingerido.

Si el tóxico ingerido tiene alta afinidad por el tejido adiposo, este se va a acumular y liberar luego de forma gradual lo que contribuye una prolongación en la aparición de signos y síntomas así como su duración en el tiempo. (Martínez, Sánchez, & Martínez, 2008)

Tabla 2. Signos y síntomas de intoxicación por insecticidas organofosforados

Receptores	Lugar anatómico afectado	Manifestaciones
<b>Muscarínicos Sistema Nervioso Autónomo Parasimpático</b>	Glándulas exócrinas	Incremento en lacrimación, salivación, sudoración.
	Ojos	Miosis, visión borrosa, conjuntivitis.
	Tracto gastrointestinal	Náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, inconciencia fecal.
	Tracto respiratorio	Anginas, dificultad respiratoria, dispnea, tos edema pulmonar, etc.
	Sistema cardiovascular	Bradicardia, hipotensión.
	Vejiga	Polaquiuria e incontinencia.
<b>Nicotínicos Sistema Nervioso Autónomo</b>	Sistema cardiovascular	Taquicardia, hipertensión, palidez.
<b>Nicotínicos Fibras motoras</b>	Musculatura esquelética	Fasciculaciones, calambres, disminución de reflejos, miastenia, parálisis, tono rígido.
<b>Receptores Colinérgicos Sistema Nervioso Central</b>	Cerebro	Agitación, actividad motora generalizada, mareos, mialgias, apatía, cefaleas, temblor, ataxia, somnolencia, depresión, confusión mental, letargia, fatiga, coma con ausencia de reflejos, convulsiones, depresión de los centros respiratorios con dispnea, cianosis, y caída de la presión sanguínea.

Fuente: (Cañas, 2004)

La complejidad y aparición de los diferentes signos y síntomas dependerá principalmente de la vía de entrada y el grado de intoxicación.

En caso de intoxicaciones severas en los cuales la actividad de la colinesterasa es inferior al 10%, aquí se presentan, la pérdida de conciencia, fasciculaciones, miosis, pérdida de la función respiratoria, por inhibición de los centros respiratorios a nivel del sistema nervioso central.

Luego de la intoxicación aguda los primeros signos en aparecer son los derivados de receptores muscarínicos, los que pueden aparecer o no conjuntamente con signos nicotínicos. Los signos nicotínicos en aparecer tempranamente es la mialgia. Los principales efectos colinérgicos tras una intoxicación aguda son alteraciones cognitivas y emocionales como ansiedad, depresión e inquietud así como también problemas de memoria que pueden durar semanas o meses. (Martínez & Martín, 2006)

**1.9.2 Síndrome intermedio.** Este aparece posterior a los efectos agudos, es decir 24 a 48 horas después de la exposición, pero antes que aparezca la neuropatía retardada; se caracteriza por debilidad de los músculos proximales de las extremidades, flexores del cuello, lengua, faringe y músculos respiratorios, con compromiso de la función respiratoria, disminución o ausencia de los reflejos miotendinosos y compromiso de pares craneales (principalmente el sexto). Estos signos aparecen en intoxicaciones que ya no presentan manifestaciones colinérgicas. (Fernández, Mancipe, & Fernández, 2010)

**1.9.3 Neuropatía retardada.** Acontece a partir de la segunda o tercera semana de intoxicación y se debe a la fosforilización y consiguiente inhibición de la enzima axonal esterasa neurotóxica del sistema nervioso y el incremento de calcio intracelular por alteración de la enzima calcio-calmomodulinaquinasa II, generando degeneración axonal. Se trata de una polineuropatía mixta, sensitivo-motora. Que afecta a los músculos distales de las extremidades que se manifiesta



con debilidad ascendente, ataxia, hipotrofia muscular, hiporreflexia en miembros inferiores, calambres, parestesias e hipoestesia. (Bataller, 2004)

## 1.10 Tratamiento

**1.10.1 Evaluación inicial y manejo de urgencias.** El tratamiento inicial se enfoca en asegurar la permeabilidad de la vía aérea y mejorar la oxigenación del tejido lo más posible y la adecuada función cardiovascular. La aspiración de secreciones es esencial en estos pacientes. Realizar una descontaminación adecuada según la vía de entrada del tóxico, mediante un baño corporal, lavado del cabello, retiro de ropa, uso de carbón activado.

Cuando la intoxicación se ha dado por vía cutánea el paciente debe ser lavado con abundante agua y jabón, a fin de evitar contaminación del personal. El lavado gástrico es recomendado solamente en pacientes en quienes se sospecha la presencia de restos tóxicos en el estómago (ingestión < 2 horas) y se le dará carbón activado a dosis de 1g/kg peso o en pacientes con intubación orotraqueal minimizando así el riesgo de broncoaspiración. El lavado gástrico no debe retardar la administración del tratamiento específico. (Cabrera & Valera, 2009)

## 1.10.2 Manejo específico.

**1.10.2.1 Atropina.** Se usa para el manejo de los efectos muscarínicos por competición de receptores con la acetilcolina, mejorando la función cardíaca y ventilatoria. La dosis inicial en adultos es de 1–3 mg intravenoso (0,02 a 0,05 mg/kg en niños), evaluando la respuesta cada 5 minutos, observando la aparición de signos de atropinización como son disminución de secreciones respiratorias, aumento de la frecuencia cardíaca, resequedad o normalidad de piel y mucosas, midriasis. En intoxicaciones severas se puede requerir un goteo continuo de atropina entre 0,01 y 0,08 mg/kg/h que gradualmente debe retirarse para evitar bradiarritmias.



**1.10.2.2 Oximas.** Mediante la reactivación de la colinesterasa actúa eliminando su grupo fosfato. Se lo usa antes de las 6 horas para evitar la unión irreversible entre la colinesterasa y el tóxico. La oxima más utilizada en estos casos es la pralidoxima (ampolla 1g/20ml) a una dosis de 25 a 50 mg/kg (1 a 2 g), diluido en 100 cm<sup>3</sup> de solución salina 0,9% para pasar en 30 minutos, seguido de una infusión continua a 8 mg/kg/h por 24 horas . Otra opción es la administración de 1 a 2 g por vía intravenosa (IV) o vía intramuscular (IM) cada cuatro horas. Varios autores recomiendan reservar el uso de oximas en caso de intoxicaciones moderadas a severas por organofosforados. Entre sus efectos adversos esta hipertensión, cefalea, náuseas, hepatotoxicidad, taquicardia, laringoespasmo. (Martínez & Martín, 2006)

**1.10.3 Manejo de complicaciones.** En caso de presentarse convulsiones, la elección es el uso de benzodiacepinas a dosis usuales. El diacepam es el fármaco de primera línea, se puede suministrar de 5-10 mg de Diacepam intravenoso (0,05-0,3 mg/kg/dosis). Otras alternativas incluyen Lorazepam 2-4 mg (0,05-0,1 mg/kg/dosis) o Midazolam 5-10 mg (0,15-0,2 mg/kg/dosis). El diacepam puede empeorar la depresión respiratoria inducida por organofosforados, sin embargo, el diacepam combinado con los antídotos para la intoxicación causada por estos, inhibe la depresión respiratoria, previene el daño neuropático y mejora el pronóstico. (Fernández, Mancipe, & Fernández, 2010)

## 1.11 Marcadores biológicos

La determinación de la enzima colinesterasa (acetilcolinesterasa, pseudocolinesterasa) es el marcador de elección para el diagnóstico de las intoxicaciones por IOF. Es fundamental el estudio de la enzima esterasa junto con la determinación de las enzimas hepáticas (AST, ALT, ALP). Se sabe que la enfermedad hepática crónica es causa común de disfunción acetilcolinesterásica. (Saracco, 2007)



**1.11.1 Colinesterasas.** Las colinesterasas son enzimas que hidrolizan la acetilcolina y otros ésteres de colina, regulan la transmisión del impulso nervioso en la sinapsis nerviosa y la unión neuromuscular. Existen 2 clases de colinesterasa

**1.11.1.1 Colinesterasa verdadera (AChE).** Llamada también acetilcolinesterasa o colinesterasa eritrocitaria, su función es la hidrólisis de la acetilcolina en la placa motora principal. Se la encuentra en las terminaciones nerviosas de los nervios colinérgicos y dentro de los eritrocitos. Cuando existe deficiencia de esta y un metabolismo insuficiente de la succincolina, es capaz de producir crisis de apnea postanestésicas. (Mejía, Gilberto; Ramelli, Mauricio, 2006)

Los glóbulos rojos recién formados tendrán niveles elevados de acetilcolinesterasa, que se reduce progresivamente de acuerdo a la edad de la célula. El nivel de acetilcolinesterasa en glóbulos rojos es proporcional a la cuenta de reticulocitos (Vaidyanathan, S, & Vasudevan, 2011)

**1.11.1.2 Colinesterasa del suero o plasma (BChE).** Conocida como pseudocolinesterasa o butirilcolinesterasa, es inespecífica y puede hidrolizar los esterios acil. Está presente en casi todos los tejidos principalmente en el hígado. La deficiencia de esta enzima, inhibe la actividad de la colinesterasa del suero y desencadenando trastornos visuales con obnubilación mental.

La diferencia entre los 2 tipos de colinesterasa está en su preferencia por sustratos, la colinesterasa eritrocitaria hidroliza la acetilcolina más rápido y la pseudocolinesterasa hidroliza la butirilcolina más rápido. Además la colinesterasa eritrocitaria es el biomarcador de elección para utilizar en casos de exposición crónica y la pseudocolinesterasa constituye una ayuda importante para el diagnóstico de las intoxicaciones agudas. (Mejía, Gilberto; Ramelli, Mauricio, 2006)

**1.11.1.3 Uso clínico.** En pre operatorio de pacientes con sensibilidad a los anestésicos donde la succinilcolina no despolariza los relajantes musculares y origina crisis de apnea. En fumigadores que emplean insecticidas organofosforados o carbamatos. En hepatitis viral y atrofia aguda, para valorar el daño del hepatocito, cuanto mayor sea la alteración hepática, sus niveles son mas bajos.

La succinilcolina es un relajante muscular muy usado, estructuralmente es un análogo a ACh y por esto encaja competitivamente en los receptores post-sinápticos de ACh, la pseudocolinesterasa del hígado hidroliza la succinilcolina en 2 a 4 minutos, en ciertas personas la actividad de la pseudocolinesterasa puede estar ausente por condición genéticamente transmitida. En estas personas en el momento de administrar succinilcolina durante la cirugía, puede durar horas para metabolizar la droga. (Vaidyanathan, S, & Vasudevan, 2011)

Los déficits de cualquiera de estas enzimas pueden ser adquiridas o congénitos. Debido a que la pseudocolinesterasa inactiva la succinilcolina, las personas con un déficit congénito de pseudocolinesterasa presentan un aumento del efecto de la succinilcolina y a su vez un efecto prolongado. La parálisis muscular prolongada y la apnea se producen después de la anestesia en estos pacientes. Existen pacientes con una variante no funcionante de pseudocolinesterasa que tendrán niveles totales cuantitativos normales de pseudocolinesterasa, a pesar de presentar efectos de parálisis prolongada de la succinilcolina, por lo que también se realiza generalmente una segunda prueba que es la inhibición con dibucaína, este anestésico local inhibe la función de la pseudocolinesterasa normal. El número de dibucaína es el porcentaje de actividad de pseudocolinesterasa que se inhibe cuando se añade dibucaína a la muestra sérica del paciente. Si se observa un valor de pseudocolinesterasa normal y la cantidad de dibucaína es baja, será indicio de una variante no funcionante de pseudocolinesterasa por lo que el paciente presentará riesgo de parálisis prolongada.

Un déficit adquirido de colinesterasa verdadera o pseudocolinesterasa se debe frecuentemente a la exposición excesiva a pesticidas órganos fosforados, otras posibles causas de una disminución de colinesterasa son hepatopatías crónicas, desnutrición y la hipoalbuminemia. (Deska Pagana & Pagana, 2008)

**1.11.1.4 Interpretación.** Los pacientes que toman estrógenos o contraceptivos disminuyen sus niveles. La acetilcolinesterasa es estable en el medio ambiente hasta 80 días, pero la pseudocolinesterasa se debe mantener en congelador hasta el momento de procesarla. (Mejía, Gilberto; Ramelli, Mauricio, 2006)

- Pseudocolinesterasa aumentada: hiperlipemia, nefrosis, diabetes, obesidad.
- Pseudocolinesterasa disminuida: intoxicación por insecticidas órgano fosforados, enfermedades hepáticas, personas con déficit congénito de pseudocolinesterasa, condiciones que disminuyen la albúmina como malnutrición.
- Acetilcolinesterasa aumentada: reticulocitosis, drepanocitos.
- Acetilcolinesterasa disminuidos: déficit congénito de colinesterasa, Intoxicación por órganos fosforados.

Al existir presencia de inhibidores de colinesterasa, la pseudocolinesterasa se deprime y se recupera antes que la eritrocitaria, este descenso se mantiene durante varios días o hasta unas pocas semanas, en cambio la eritrocitaria permanece reducida por mucho más tiempo, incluso hasta 3 meses. (Carmona, 2006)

**1.11.1.5 Valores de referencia.** El valor de referencia para la acetilcolinesterasa es de 4400 a 8200 U/L y para la pseudocolinesterasa es 3400 a 7810 U/L, según método cinético, basado en la reacción de Ellman de la casa comercial de TECO DIAGNOSTICS.

## 1.11.2 Transaminasas.

El hígado es el órgano más grande del cuerpo humano, importante por su actividad metabólica. Entre las funciones que desarrolla tenemos:

almacenamiento de glucógeno, conversión a cetonas, síntesis de ácidos grasos, síntesis de proteínas plasmáticas, formación de lipoproteínas, colesterol y fosfolípidos, síntesis de factores de coagulación, formación de la bilis, detoxificación de sustancias. (González Jiménez, 2013)

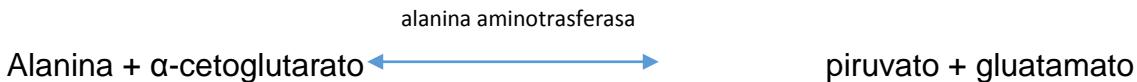
Las transaminasas o aminotransferasas son enzimas que realizan reacciones de transaminación, es decir consiste en la transferencia de un grupo amino de un aminoácido dador a un cetoácido aceptador, transformando el aminoácido dador en un cetoácido y al cetoácido aceptador en un aminoácido.

En el hígado se llevan a cabo varias reacciones de transaminación, pero las únicas transaminasas de valor clínico son la aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). Estas enzimas no son específicas del hígado y se encuentran también en músculo, corazón, páncreas y cerebro. La AST está constituida por dos isoenzimas, una citoplasmática y otra mitocondrial, mientras que la ALT es exclusivamente citoplasmática. (Brandan & Cristina, 2008)

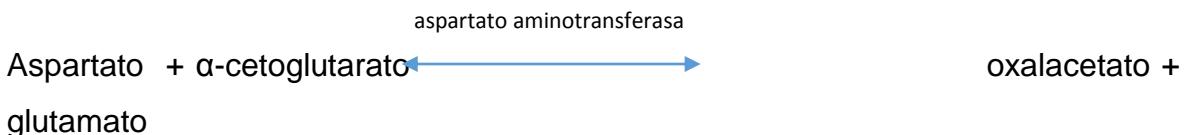
Las aminotransferasas utilizan el fosfato de piridoxal, una coenzima que procede de la vitamina B<sub>6</sub>. El fosfato de piridoxal funciona como un transportador intermediario de grupos amino, situado sobre el sitio activo de las transaminasas. Durante el ciclo catalítico experimenta transiciones reversibles entre su forma aldehído; el fosfato de piridoxal, que puede aceptar grupos amino y su forma aminada; el fosfato de piridoxamina, que puede ceder su grupo amino al  $\alpha$ -acetoglutarato. De esta forma el grupo prostético actúa como un transportador transitorio, reversible, de grupos amino desde un  $\alpha$ -aminoácido hasta el  $\alpha$ -acetoglutarato. (Melo, 2006)

**1.11.2.1 Alanina aminotransferasa.** Es una enzima encargada de catalizar la transferencia de grupos amino, formando el metabolito pruvato. Distribuida ampliamente en el citoplasma de los hepatocitos, lo que le otorga una mayor especificidad que la AST, siendo su actividad aproximadamente 3.000 veces mayor que en el suero. Al existir daño o muerte hepatocelular, la liberación de ALT desde las células hepáticas incrementa sus niveles séricos. La ALT es

considerada una enzima hígado-específica aunque también está presente en el riñón y, en menores cantidades, en el miocardio y en el músculo esquelético. (Tejos, Padilla, Pizarro, & Solís, 2013)



**1.11.2.2 Aspartato aminotransferasa.** Esta enzima cataliza la reacción reversible de transaminación entre aspartato y  $\alpha$ -oxoglutarato generando glutamato y oxalacetato. De esta manera, los aminoácidos aspartato y glutamato actúan como donadores de grupos aminos y  $\alpha$ -oxoglutarato y oxalacetato como aceptores. El cofactor PLP, actúa como intermediario en esta reacción. (Tejos, Padilla, Pizarro, & Solís, 2013)



**1.11.2.3 Interpretación.** Niveles muy altos (más de 1000 unidades) son vistos en hepatitis agudas (virales y tóxicas). La elevación de ALT es mayor o más frecuente en los casos de enfermedad hepática comparada con AST. Pero la AST puede ser mayor a la ALT en la enfermedad hepática alcohólica. La intoxicación por paracetamol y tetracloruro de carbono producen una hipertransaminasemia muy marcados. Insuficiencia hepática aguda grave y síndrome de Reye, cursan con ascenso muy intenso de las transaminasas en los primeros días.

Elevación moderada de aminotransferasas es vista en la hepatitis alcohólica, hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson y hepatitis crónica por virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C. También en casos de colestasis acompañada de fosfatasa alcalina aumentada más del triple de su valor normal. En caso de pancreatitis aguda se da un aumento moderado principalmente a expensas de la AST.



Elevación menor ( $< 100 \text{U/l}$ ) se da en casos de hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica. En insuficiencia cardíaca congestiva, por la estasis hepática. En la hepatitis crónica y en la cirrosis hepática, la ALT sérica pobemente correlaciona con el grado de daño hepático.

Un valor normal no descarta necesariamente enfermedades hepáticas menores. En personas normales puede darse el caso de niveles altos de ALT, especialmente en personas obesas. (Vaidyanathan, S, & Vasudevan, 2011)

**1.11.2.4 Valor de referencia.** Se considera valor referencial de transaminasas (ALT, AST) hasta 12 U/l. Se han hallado individuos normales con valores hasta 18 U/l, los niveles de transaminasas entre 12 y 18 U/l deben considerarse sospechosos, según método colorimétrico de la casa comercial de Wiener.

**1.11.3 Fosfatasa alcalina.** Es una enzima no específica que se encarga de hidrolizar compuestos alifáticos, aromáticos o heterocíclicos. El pH óptimo para la reacción es entre 9-10, se activa con magnesio y manganeso. El zinc es un ión constituyente de ALP. Es producida por los osteoblastos del hueso y asociada a procesos de calcificación. Se localiza en las membranas celulares y se asocia con mecanismos de transporte en hígado, riñón y mucosa intestinal. Cada uno de estos sitios contiene una isoenzima diferente que puede ser separada por electroforesis. El valor sérico normal de ALP es de 68-240 UI/l. En niños el valor normal puede ser mayor debido a la alta actividad osteoblástica.

#### **1.11.3.1 Isoenzimas de la fosfatasa alcalina.**

1. ALP alfa-1: se sintetiza en las células epiteliales de los canalículos biliares. Aumenta en la ictericia obstructiva y le corresponde el 10% de la actividad total.
2. ALP alfa-2 termolábil: Se produce en las células hepáticas. Se estabiliza a  $56^\circ\text{C}$ , pero pierde su actividad cuando se mantiene a  $65^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. Constituye cerca del 25 % del total de ALP.



3. ALP alfa-2 termoestable: Es de origen placentario y se encuentra en sangre en el embarazo normal. No se destruye a 65°C pero se inhibe con fenilalanina. Su nivel normal es solamente el 1% del ALP total.
4. ALP pre beta: Se origina en el hueso, por lo que es un marcador de enfermedad ósea. Es termolábil destruyéndose a 56°C en 10 minutos. Esto constituye como el 50% de la actividad normal de ALP.
5. ALP gamma: Se origina de las células intestinales y se incrementa en la colitis ulcerativa. Se inhibe con fenilalanina. Cerca del 10% de ALP del plasma, es de origen intestinal.
6. La fosfatasa alcalina de los leucocitos: disminuye significativamente en leucemia mieloide crónica y aumenta en linfoma. (Vaidyanathan, S, & Vasudevan, 2011)

**1.11.3.2 Interpretación.** Se encuentra disminuida en casos de hipofosfatasia congénita, hipotiroidismo, escorbuto, intoxicación por vitamina D, en casos de desnutrición grave, déficit de Zinc y de magnesio, tratamiento sustitutivo con estrógenos. (Prieto & Yuste, 2010)

Se puede establecer el origen del aumento de la fosfatasa alcalina mediante separación electroforética de sus izoenzimas (hepática, ósea e intestinal). En la práctica suele ser suficiente determinar la enzima gammaglutamiltranspeptidasa para confirmar su origen hepático. La elevación de la ALP puede responder a mecanismos fisiológicos o patológicos.

a) Elevación fisiológica:

Embarazo sobre todo en el tercer trimestre debido al aumento de la enzima placentaria.

Crecimiento: debido a un aumento de la fracción ósea, que traduce la actividad osteoblástica del hueso en este período.



b) Elevación patológica:

De origen óseo: Lesiones esqueléticas puede derivar de varias causas; entre ellas el raquitismo que se puede presentar por deficiencia de calcio, ya sea por anomalías de la vitamina D; por mala absorción o por falta de fósforo. Las neoplasias óseas y las metástasis óseas también van a producir un franco aumento de las FAL esquelética. (Mericq, 2005)

De origen hepático: Como consecuencia del proceso de colestasis. Los mayores aumentos (más de diez veces el valor normal) ocurren en los procesos causantes de colestasis obstructiva, sea intrahepática (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, tumores primitivos o metástasis) o extrahepática (cálculos, tumores de la vía biliar). Aumentos moderados (menos de cinco veces el valor normal) se pueden dar en casos de hepatitis agudas, hepatitis crónica, cirrosis o en casos de insuficiencia cardíaca derecha.

De origen intestinal: Raramente puede provocar aumentos significativos, puede aumentarse en casos de mala absorción grave, infarto intestinal agudo. (Prieto & Yuste, 2010)

**1.11.3.3 Valor de referencia.** En personas adultas el valor de referencia es de 68-240 UI/l y en niños 100-400 UI/l. Según método colorimétrico de la casa comercial Wiener.



## CAPÍTULO II

### 2. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 2.1 Metodología

El estudio realizado corresponde a una investigación de tipo descriptivo, con corte transversal, cuasi-experimental.

#### 2.2 Variables

##### 2.2.1 *Identificación de variables*

VARIABLES	TIPO	RELACIÓN
Acetilcolinesterasa	Continua	Dependiente
AST	Continua	Dependiente
ALT	Continua	Dependiente
ALP	Continua	Dependiente
Características personales: Sexo, edad, procedencia, Características de trabajo: Años de trabajo, uso de protección personal, puesto de trabajo	Discreta	Intervinientes
	Discreta	Intervinientes

Se tomó como indicadores de las características personales y condiciones de trabajo, se utilizó los datos que se obtuvieron de las encuestas realizadas al personal de la plantación “DREAMROS”. (Anexo 2)

#### 2.3 Población y muestreo

**2.3.1 Población.** La población en estudio constituyó todo el personal de la plantación “DREAMROS”, ubicada en la parroquia Jadán. El grupo control estuvo constituido por personas que habitan en la parroquia de Jadán.

La población de estudio estuvo conformado por 44 personas de la plantación y 20 personas para el control.



**2.3.2 Muestreo.** El muestreo se realizó mediante la determinación de AChE, AST, ALT, ALP, al inicio de la jornada laboral 7h30, en muestras de sangre a todo el personal de la plantación “DREAMROS”, según cronograma establecido. Este monitoreo se lo realizó en el mes de Julio del año 2014.

## 2.4 Métodos, técnicas e instrumentos de recolección de datos

**2.4.1 Métodos.** Consentimiento informado de los trabajadores de la plantación “DREAMROS”, elaborado según condiciones bioéticas en la investigación (Bonilla, 2003). (Anexo 1)

Para la obtención de la base de datos de los trabajadores de la plantación DREAMROS, se realizó una encuesta. (Anexo 2)

Instrumental / Laboratorio: para realizar los análisis sanguíneos a los trabajadores de la florícola se extrajeron muestras de sangre según procedimientos establecidos en la investigación (Aznar, 2009) al inicio de la jornada laboral, para ello se utilizó tubos sin anticoagulante marca VACUETTE y tubos con anticoagulante de EDTA también de marca VACUETTE, según el cronograma establecido con el gerente de la florícola, inmediatamente las muestras fueron trasladadas al laboratorio de Análisis Biológico de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Cuenca para el análisis correspondiente.

**2.4.2 Técnicas.** Para la obtención de las características personales y condiciones de trabajo, la información fue obtenida en la encuesta realizada al trabajador (Anexo 3), los resultados de los análisis de sangre de la población de estudio se obtuvieron mediante datos impresos (Anexo 4), al igual que los de la población control (Anexo 5).

### 2.4.2.1 Determinación de colinesterasa según técnica de “Teco diagnostics”.

Método cinético, basado en la reacción de Ellman. (Anexo 6)



**2.4.2.2 Determinación de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa según técnica de “Wiener Lab”.** Método espectrofotométrico. (Anexo 7)

**2.4.2.3 Determinación de fosfatasa alcalina según “Wiener Lab”.** Método espectrofotométrico. (Anexo 8)

**2.4.2.4 Técnicas de análisis de datos.** Los análisis estadísticos se procedieron a realizar con los datos obtenidos de la medición de AChE, AST, ALT y ALP en la plantación florícola.

Para el análisis estadístico, se utilizaron gráficos, tablas, pruebas ANOVA, T-Student, Chi cuadrado, Tukey.

### **2.4.3 Instrumentos**

- a) Equipo de Laboratorio necesario para el análisis (espectofotómetro Stat Fax 3300), insumos, materiales de vidrio.
- b) Registro de imágenes, registro de códigos para trabajadores, registro de lecturas y cálculos, guías, registro de la información de las encuestas de las características personales y de trabajo de los pacientes en estudio. Toda la información obtenida se archivó en digital para la tabulación de datos y análisis estadísticos respectivos.
- c) Cuestionarios para las encuestas.
- d) Para el almacenamiento de la información científica y experimental, tabulación de datos, análisis estadísticos y para el desarrollo de la tesis se requiere de un software Microsoft 2010, Excel 2010 y el paquete estadístico STATA 10.0



## CAPÍTULO III

### 3. RESULTADOS

#### 3.1 Caracterización de la población

En la plantación “Dreamros” ubicada en Jadán se trabajó con 44 trabajadores y la población control estuvo formada por 20 personas.

##### 3.1.1 Caracterización de la población de estudio

Tabla 3. Edad de los trabajadores de la plantación Dreamros

Intervalo de edad en años	%
18-25	43,2
26-35	45,5
36-45	9
46-55	2,3

La edad de los trabajadores de la florícola, estuvo comprendida 43,2% de 18 a 25 años, 45,5% de 26 a 35 años, 9% de 35 a 45 años y un 2,3% de 45 a 55 años.

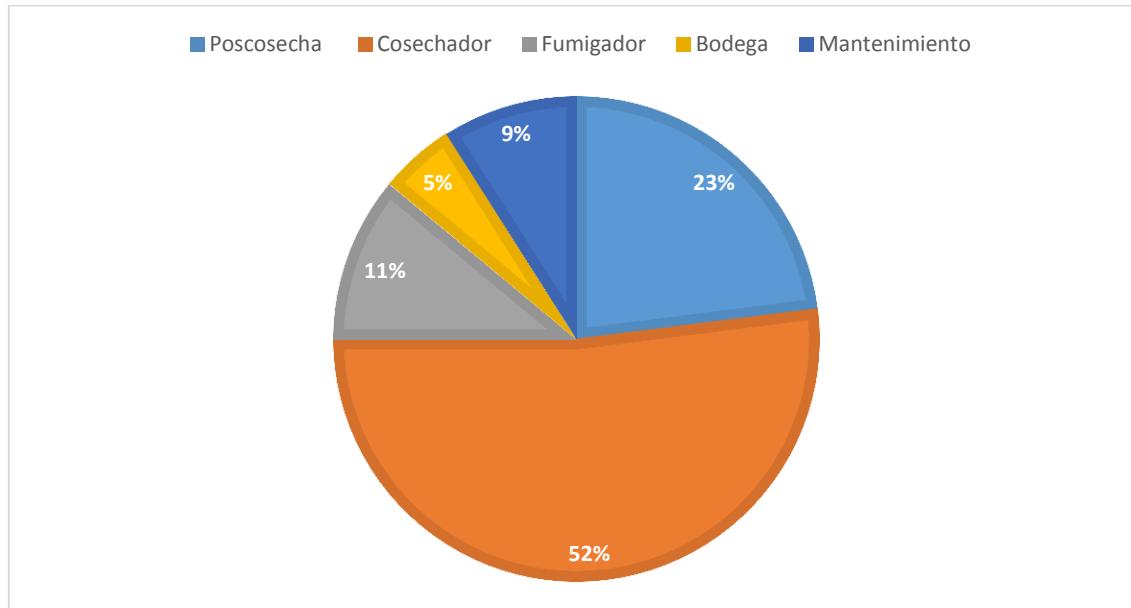
Tabla 4. Porcentajes de caracterización del personal de la plantación Dreamros

Género		Procedencia			Tiempo de servicio					
H	M	Urbano	Rural	Sub-urbano	0-1 Años	1-2 años	2-3 años	3-4 años	>5 años	
38,6	61,4	2,3	88,6	9,1	31,8	20,5	22,7	18,2	6,8	

La población de estudio reflejo los siguientes datos; género: 38,6% hombres y 61,4% mujeres, con relación a la procedencia: 2,3% urbano, 88,6% rural y 9,1% sub-urbano, tiempo de servicio: 31,8% menos de un año, 20,5% de 1 a 2 años, 22,7% de 2 a 3 años, 18,2% de 3 a 4 años y 6,8% más de 5 años.

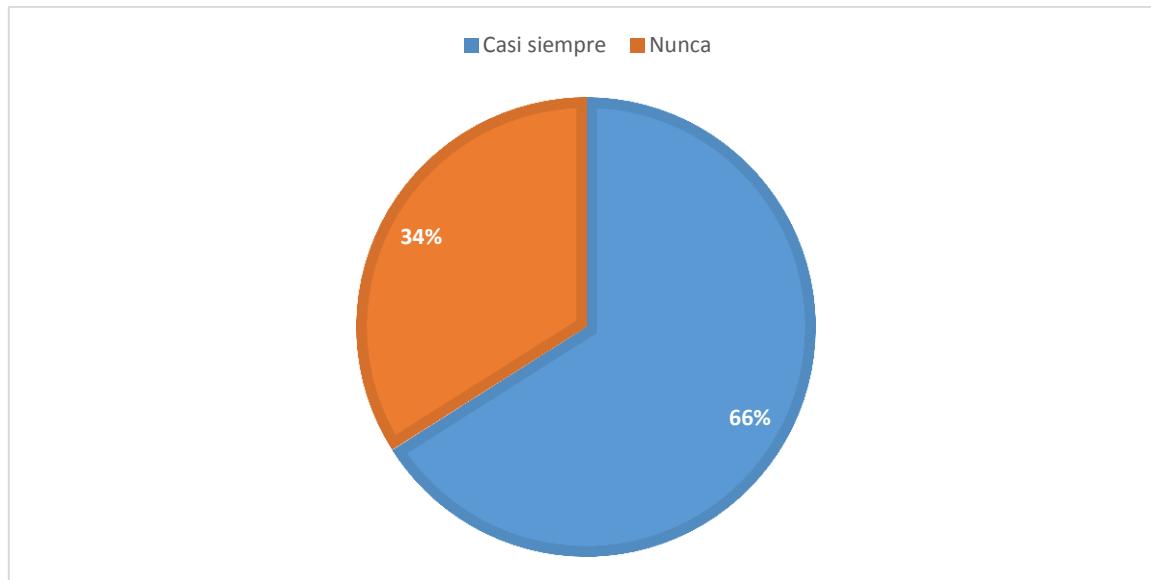


Figura 3. Distribución de los trabajadores según su actividad laboral



Los puestos de trabajo fueron 52% cosechador, 23% pos cosecha, 11% fumigador, 9% mantenimiento, 5% bodeguero.

Figura 4. Consumo de alcohol en trabajadores de la florícola



En relación al consumo de alcohol el 34% de trabajadores nunca consume alcohol y el 66% casi siempre, no existe % de siempre consume.

Tabla 5. Porcentaje del tipo de protección personal según actividad laboral

Actividad laboral	Elementos de protección	No. de personas (n)	(%)
Poscosecha n=10	Guantes, Delantal, Botas, Mascarilla	6	60%
	Guantes, Delantal, Botas	2	20%
	Botas	2	20%
Cosecha n=23	Guantes, Botas, Mascarilla	19	82,6%
	Guantes, Delantal, Mascarilla	1	4,35%
	Botas, Mascarilla	1	4,35%
	Botas	1	4,35%
	Guantes, Botas	1	4,35%
Bodega n=2	Guandes, Delantal, Botas, Mascarilla, Gafas	1	50%
	Guantes, Botas, Mascarilla, Gafas	1	50%
Fumigación n=5	Guantes, Botas, Mascarilla	1	20%
	Guantes, Delantal, Botas, Mascarilla, Gafas	3	60%
	Guantes, Delantal, Botas, Mascarilla	1	20%
Mantenimiento n=4	Guantes, Botas	1	25%
	Guantes, Botas, Mascarilla, Gafas	1	25%
	Botas	2	50%

El análisis de las encuestas en cuanto a la utilización del equipo de protección personal reflejó que los trabajadores no usan adecuadamente el equipo de acuerdo a la actividad laboral que desempeñan, como se refleja en la tabla. Es así como en los fumigadores solo el 60% usa el equipo completo de protección.

### 3.1.2 Caracterización de la población control

Tabla 6. Edad del grupo control

Intervalo de edad en años	%
18-25	30
26-35	20
36-45	25
46-55	25

La edad del grupo control estuvo comprendida, 30% de 18 a 25 años, 20% de 26 a 35 años, 25% de 35 a 45 años y 25% de 45 a años.

Tabla 7. Género y procedencia del grupo control

Género		Procedencia		
H	M	Urbano	Rural	Sub-urbano
35	65	0	100	0

En el grupo control el género constituyó el 35% hombres y 65% mujeres. Todos los voluntarios del grupo control residieron en sectores rurales, cercanos a la parroquia Jadán.

### 3.2 Comparación entre grupo de trabajadores y grupo control

Tabla 8. Comparación de las características de la población de trabajadores y control

Variables	Trabajadores	Control	Valor de p
<b>Sexo</b>	Hombre	n=17 (38.6%)	0,781
	Mujer	n=27 (61.4%)	
<b>Edad</b>	27,9 ±7,3	34,9 ±10,8	0,003

Se realizó el Chi cuadrado para relacionar características personales del grupo control y del grupo de trabajadores, en cuanto al sexo se encontró una diferencia estadística no significativa ( $p = 0,781$ ). También se realizó la prueba t-student en la edad y se encontró una diferencia estadística significativa ( $p = 0,003$ ).

Tabla 9. Comparación del análisis enzimático de la población de trabajadores y control

Variable	Trabajadores	Control	Valor de p
<b>ALP</b>	208,4 ± 52,9 UI/I	174,5 ± 39,8 UI/I	0,0131
<b>ALT</b>	8,2 ± 3,7 U/I	5,5 ± 4,3 U/I	0,0038
<b>AST</b>	5,1 ± 2,2 U/I	4,7 ± 2,3 U/I	0,4732
<b>Acetilcolinesterasa</b>	5496,561 ± 973,9 U/L	5783,4 ± 669,2 U/L	0,2375



Se realizó la prueba T-STUDENT para muestras relacionadas y se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar la media del valor de ALP del grupo de trabajadores con respecto al del grupo control ( $p = 0,0131$ ), también se encontró diferencia estadísticamente significativa con la ALT ( $p < 0,0038$ ). Al contrario la AST ( $p = 0,4732$ ) y la enzima acetilcolinesterasa ( $p = 0,2375$ ) no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

Para la AST no existió diferencia significativa por ANOVA, por lo tanto no es necesario hacer las pruebas de Tukey ni Scheffe. (Anexo 10)

En la ALT se observó una diferencia significativa (ANOVA  $p=0,039$ ) entre las diferentes actividades laborales, pero aplicando la prueba de Tukey no se pudo identificar cuáles eran los grupos que diferían. (Anexo 11)

Para la ALP también se observó una diferencia significativa según la actividad laboral (ANOVA  $p=0,004$ ). Se aplicó la prueba de Tukey y se observó que los trabajadores de poscosecha y cosecha diferían de los trabajadores de bodega. (Anexo 12)

Para la enzima AChE, se observó una diferencia significativa entre los tipos de actividad laboral (ANOVA  $p=0,004$ ). Con el fin de determinar que grupos difieren de otros, se aplicó la prueba de Tukey (Anexo 9), observándose que los trabajadores de poscosecha, cosecha y de mantenimiento difería estadísticamente de los trabajadores de fumigación, y la prueba de Scheffe determinó que este último grupo presentó una mayor inhibición de la enzima AChE con respecto a los grupos restantes. (Anexo 9)

También se realizó una comparación entre la enzima AChE y el tiempo de trabajo sin embargo no se observa una diferencia estadística significativa (ANOVA  $p=0,755$ ).



## CAPÍTULO IV

### 4. DISCUSIONES

Los plaguicidas organofosforados son sustancias químicas utilizadas para controlar las plagas que ocasionan daños en la producción agrícola. La exposición continua y el uso indebido de todos estos productos que contienen compuestos organofosforados puede derivar en patologías asociadas al sistema colinérgico. (Cárdenas, Silva, & Ortíz, 2010)

La OMS estima que el 85% del consumo de plaguicidas organofosforados a nivel mundial corresponde al sector agropecuario, el Organismo Internacional del trabajo (OIT) refiere que las intoxicaciones por plaguicidas organofosforados ocasiona el 14% de enfermedades laborales a nivel del sector agrícola (García, 2005) este hecho puede ser debido a la deficiente información e impericia en cuanto a la manipulación y aplicación de estos productos.

Estos compuestos producen intoxicación debido a su capacidad de ser altamente liposolubles y de su fácil absorción por vía cutánea y respiratoria. Cuando estos insecticidas ingresan al organismo por cualquiera de estas vías se unen a las enzimas esterasas (acetilcolinesterasa y pseudocolinesterasa) impidiendo la hidrólisis del neurotransmisor acetilcolina y deriva en su acumulación en las terminaciones nerviosas muscarínicas y nicotínicas, y a nivel de la placa motora del sistema nervioso

En esta investigación se valoró en los trabajadores de la plantación “Dreamros” ubicada en Jadán, la exposición de los IOF, a través de los biomarcadores AChE, ALT, AST y ALP. Se realizó un monitoreo al inicio de la jornada laboral de los trabajadores (7:30 am) en el mes de Julio del 2014, según cronograma establecido con el gerente de la florícola.

En el Ecuador no existen valores de referencia establecidos para los trabajadores agrícolas expuestos a IOF en la parroquia Jadán, por lo que en este estudio se determinó un valor promedio de acetilcolinesterasa y de las enzimas hepáticas, en una población no expuesta a IOF.

La caracterización de la población en estudio se observó que la edad estuvo comprendida entre 18 a 55 años, se obtuvo un mayor porcentaje en las edades de 26 a 35 años, como se pudo notar la población estudio es adulto joven según (Tabla 3) y poseen una función hepática normal, puesto que los valores obtenidos de las enzimas hepáticas se encuentran dentro de los valores de referencia establecidos por la casa comercial Wiener. Según los datos (Tabla 4) la población de la florícola se caracterizó por un personal mayoritario de género femenino, con procedencia casi total del sector rural. La mayoría de trabajadores presentó una antigüedad menor a un año en la plantación. Según (Figura 4) existió un alto porcentaje de casi siempre de consumo de alcohol, constituyendo el 66% y el nunca el 34%. Los puestos de trabajo (Figura 3) fueron identificados como mantenimiento, bodega, fumigador, cosechador y poscosecha.

Todos los trabajadores disponen de equipo de protección, sin embargo como se observa en (Tabla 5) su uso no es frecuente. Es así como en el caso de los fumigadores que son los que presentaron una mayor exposición a IOF, se observó que solo el 60% usa todo el equipo de protección.

La caracterización de la población control se observó que la edad estuvo comprendida entre 18 a 49 años, las edades comprendidas entre 18 a 25 años obtuvo un mayor porcentaje (Tabla 6), considerándose una población joven. Según los datos (Tabla 7) la población control se caracterizó por ser mayoritario de género femenino y de procedencia exclusiva del sector rural.

Como se observa en (Tabla 8) se comparó la edad de población de estudio y control, mediante la prueba T-Student se observó que si existió una diferencia

estadística significativa ( $p=0,003$ ) debido a que la población de estudio fue más joven que la población control. En cuanto al género no se observó alguna diferencia significativa ( $p=0,781$ ), debido a que ambas poblaciones fueron de género mayoritario femenino.

Comparando los valores de las enzimas hepáticas de los trabajadores y del grupo control, mediante la prueba de T-Student, solamente en la ALP ( $p=0,0131$ ) y ALT ( $p=0,0038$ ) se evidenció diferencias estadísticamente significativas dentro de los valores referenciales. Según ANOVA la ALT ( $p=0,0391$ ) y ALP ( $p=0,0041$ ) presentaron diferencias estadísticas significativas de acuerdo a la actividad laboral que desempeñan. Sin embargo la prueba de Tukey para la ALT no identificó cuales eran los grupos que diferían, en el caso de la ALP los trabajadores de poscosecha y cosecha diferían de los trabajadores de bodega. Esto se debe a que los trabajadores según su actividad laboral en el caso de bodega estuvo comprendido por 2 trabajadores lo que no permite analizar de manera correcta los valores estadísticos mediante la prueba de Tukey ya que no son grupos homogéneos.

La población de estudio tuvo un rango mayor referente a la edad de 45,5% en la edad comprendida entre 25 a 35 años, y a pesar de que presentó un consumo de alcohol frecuente, la población no presentó daño hepático ya que los valores promedios de las enzimas hepáticas se encontraron dentro de los valores de referencia (Anexos 7, 8, 9), corroborando lo analizado en las encuestas, con lo que se descarta una alteración de los valores de la enzima AChE por problemas hepáticos, debido a que cuando existe una enfermedad hepática crónica como se evidencia en los estudios científicos de (Saracco, 2007) los niveles de la enzima acetilcolinesterasa disminuyen.

Como se observa en (Tabla 9) mediante la prueba T-Student se comparó el valor medio de la enzima acetilcolinesterasa de la población control con el valor medio de la población de estudio, esta prueba determinó que no existe una diferencia

estadística significativa ( $p=0,233$ ) debido a que en esta comparación se incluyó tanto los trabajadores expuestos directamente e indirectamente a los IOF, sin embargo mediante la prueba ANOVA se observó que si existe una diferencia estadística entre los tipos de actividad laboral ( $p=0,0042$ ) y mediante el análisis Tukey se determinó que los trabajadores de mantenimiento, cosecha, poscosecha se diferenciaron de los trabajadores de fumigación, siendo este último grupo el que tiene el valor más bajo de la enzima acetilcolinesterasa, ratificando los resultados obtenidos con la investigación realizada por (Díaz & Morales, 2007) en donde se encontró una diferencia estadística significativa (ANOVA  $p < 0,05$ ) en trabajadores agrícolas expuestos a plaguicidas organofosforados, que concluye el estudio que la exposición a IOF afecta la actividad de la enzima acetilcolinesterasa.

La fumigación en la plantación “DREAMROS” se lleva acabo de lunes a viernes de 9 am a 10 am, lo que significa que el grupo de fumigadores están expuestos en mayor tiempo y concentración con aerosoles de insecticidas organofosforados. Como se evidencia en (Pérez, 2006) que la vía respiratoria es la principal forma de absorción de IOF junto con la vía cutánea y debido a que las condiciones de trabajo no son adecuadas para el tipo de labor realizada, la exposición referida es debida a la absorción por vía respiratoria.

Comparando el tiempo de trabajo en la florícola con los niveles enzimáticos de acetilcolinesterasa no se observó un diferencia estadística significativa (ANOVA  $p=0,755$ ), ya que la mayoría de trabajadores tuvieron una antigüedad menor a un año.



## CAPÍTULO V

### 5.1 CONCLUSIONES

Los insecticidas organofosforados son muy utilizados en la fumigación de las plantaciones florícolas para erradicar las plagas que ocasionan grandes pérdidas económicas a los floricultores. Estos compuestos son absorbidos por el organismo principalmente por vía respiratoria y cutánea, consecuentemente se unen irreversiblemente con la enzima acetilcolinesterasa produciendo disfunción de la transmisión nerviosa. (Tejedor, 2011)

Una vez concluida la investigación realizada en la plantación florícola “DREMROS” ubicada en la parroquia Jadan a 44 trabajadores que formaron la población de estudio y 20 personas sanas que formaron la población control podemos concluir que:

La caracterización de la población de estudio y población control se observó que en las dos poblaciones el género predominante fue el sexo femenino, por lo que al compararlas no se encontró diferencia estadística significativa ( $p=0,781$ ), pero en relación a la edad si se observó una diferencia estadística significativa ( $p=0,003$ ), debido a que la población de estudio fue más joven que la población control.

Las enzimas hepáticas valoradas en la población de estudio no reflejó valores superiores a los referenciales debido a que la función hepática se encontró normal, esto se evidenció en que sus valores promedios: ALP 208,4 UI/I, ALT 8,2 U/I, AST 5,1 U/I se encontraron dentro de los parámetros de referencia, sin embargo se la consideró como una población vulnerable a daño hepático ya que existió un alto porcentaje de un consumo casi siempre de alcohol (66%).

Con relación a la actividad de la enzima AChE presentó un valor medio ligeramente por debajo del valor medio de la población control , lo cual se reflejó en el análisis estadístico ya que no se encontró diferencia estadística significativa ( $p=0,2375$ ), sin embargo si se encontró diferencia estadística significativa de la enzima AChE según la actividad laboral realizada ( $p=0,0042$ ), siendo los



trabajadores de fumigación la población más susceptible a disminuir las concentraciones séricas de la enzima acetilcolinesterasa, por la exposición diaria a mayores concentraciones de IOF liposolubles y deficientes condiciones de trabajo, lo que reflejó que el 40% de fumigadores no usaron el equipo completo de protección, lo que permitió que exista un mayor exposición respiratoria y contacto percutáneo a IOF.

La enzima AChE no presentó variaciones de inhibición con relación a la antigüedad, debido a que la población de estudio presentó una renovación del personal menor a un año.



## 5.2 RECOMENDACIONES

Es necesario realizar controles séricos de la enzima acetilcolinesterasa en los trabajadores que se encuentran expuestos a IOF, cuando los niveles séricos de esta enzima esterasa se encuentran muy disminuidos aparecen los primeros síntomas de intoxicación lo cual puede afectar el desempeño laboral de los trabajadores que manipulan estos compuestos, lo que se puede prevenir si se realiza un control periódico de esta enzima.

Se recomienda realizar un control más estricto del personal expuesto a IOF sobre el uso del equipo de protección, se debe disponer de una mascarilla adecuada para los trabajadores en el área de fumigación, a fin de evitar una absorción del IOF por vía respiratoria. Además se sugiere que el personal rote en las diferentes áreas de la plantación para así evitar una exposición prolongada.

El control de exposición a IOF se recomienda realizar al inicio y al final de la jornada laboral para valorar el marcador de exposición que es la enzima acetilcolinesterasa y también se puede determinar el porcentaje de inhibición de esta enzima.

El trabajo de investigación realizado en esta florícola puede aplicarse a otras florícolas y demás cultivos que exponen a sus trabajadores a insecticidas organofosforados y carbamatos.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Bataller, R. (2004). *Toxicología clínica*. Valencia: Romeu, S.L. (págs. 221-223). Descargado de: <http://books.google.com.ec/books?id=k1YTQn23InYC&pg=PA222&dq=neuropat%C3%ADa+retardada&hl=es&sa=X&ei=CP5HVLOnlsjLsATbt4LoCQ&ved=0CDkQ6AEwBQ#v=onepage&q=neuropat%C3%ADa%20retardada&f=false> . 5 de Agosto de 2014.
2. Bonilla A. "Consentimiento informado en los experimentos en seres humanos". Revista Medicina Legal Costa Rica. Vol. 20 #1. (2003). Descargado de: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S140900152003000100004&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S140900152003000100004&script=sci_arttext) . 16 Octubre 2012.
3. Brandan, N., & Cristina, L. (2008). *Clasificación de las enzimas*. Descargado de: <http://www.med.unne.edu.ar/catedras/bioquimica/pdf/enzimas.pdf> . 23 de Mayo de 2014
4. Cabrera, A., & Valera, W. (2009). *Intoxicación por órgano fosforados*. Revista médica de Costa Rica y Centro américa. Descargado de: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/588/art9.pdf> . 1 de Agosto de 2014.
5. Cañadas, F. (2004). *Efectos tóxicos a largo plazo de la exposición aguda a compuestos organofosforados*. Descargado de: <http://books.google.com.ec/books?id=RU0OAQAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false> . 1 de Agosto de 2014
6. Cárdenas, O., Silva, E., & Ortíz, J. (2010). "Uso de placicidas inhibidores de acetilcolinesterasa en once entidades territoriales de salud en Colombia". Revista Biomédica. Vol 30. No 1. Descargado de [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-41572010000100012&lang=pt](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572010000100012&lang=pt) . 20 de Octubre de 2014
7. Cardinali, D. (2007). *Neurociencia aplicada*. Buenos Aires, Argentina: Panamericana. (pág. 62)



8. Cardona, D. (2008). "Neurotoxicidad de los Organofosforados: efectos a corto y largo plazo del clorpirifos". Descargado de: <http://books.google.com.ec/books?id=ZeZAAQAAQBAJ&pg=PA11&dq=esteras%2Borganofosforados&hl=es&sa=X&ei=4ulYVlfCKZHgsAT7q4HICA&ved=0CCQQ6AEwAg#v=onepage&q=esteras%2Borganofosforados&f=false> . 18 de Julio de 2014
9. Carmona, J. (2006). "Colinesterasa eritrocitaria y plasmática en trabajadores con enfermedades crónicas controladas y en usuarios de medicamentos". Red de revistas científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal. Vol 19. No 1. (pág 14-28). Descargado de <http://www.redalyc.org/pdf/1805/180513853002.pdf> . Mayo de 2014
10. Carrasco, M. S., & Cruz, J. A. (2000). En M. S. *Tratado de emergencias médicas*. Madrid, España: Arán. Vol 2. (págs. 1511-1514). 27 de Julio de 2014
11. Cuenca, E. (2006). En *Fundamentos de fisiología*. Madrid, España: Thomson. (págs. 237-239). 25 de Mayo de 2014
12. Deska Pagana, K., & Pagana, T. (2008). *Guía de pruebas diagnósticas y de laboratorio*. Barcelona, España: Elsevier. Octava edición. (págs. 237-239). Descargado de [http://books.google.com.ec/books?id=JJBech8CAZYC&pg=PA288&dq=colinesterasa+eritrocitaria&hl=es419&sa=X&ei=wPqJU5n\\_lu\\_msAT82YHQBQ&ved=0CEoQ6AEwBA#v=onepage&q=colinesterasa%20eritrocitaria&f=false](http://books.google.com.ec/books?id=JJBech8CAZYC&pg=PA288&dq=colinesterasa+eritrocitaria&hl=es419&sa=X&ei=wPqJU5n_lu_msAT82YHQBQ&ved=0CEoQ6AEwBA#v=onepage&q=colinesterasa%20eritrocitaria&f=false) . 20 de Mayo de 2014
13. Fernández, D., Mancipe, L., & Fernández, D. (2010). "Intoxicación por organofosforados". Revista Médica. Vol 18. No 1. (págs. 84-92). Descargado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v18- n1/v18n1a09.pdf> . 1 de Agosto de 2014
14. Floría, P., González, A., & González, D. (2006). *Manual para el técnico en prevención de riesgos laborales*. Madrid, España: Fundación Confemetal. Quinta edición. (pág. 33)



15. García, J. (2005)." *Intoxicaciones agudas con plaguicidas: costos humanos y económicos*". Revista Panamericana de salud pública. Descargado de: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1020-49891998001200003](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49891998001200003) . 11 de Octubre de 2014.
16. Gómez, M. J., & Cáceres, J. L. (2010). " *Toxicidad por insecticidas organofosforados en fumigadores de campaña contra el Dengue*". Boletín de malarialogía y salud ambiental. Vol 50. No 1. Descargado de: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1690-46482010000100012](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-46482010000100012) . 10 de Octubre de 2014.
17. González Jiménez, D. (2013). "Hipertransaminasemia". Boletín de la sociedad de pediatría de Austrias, Castilla y León. Vol 53. No 225. (págs. 137-145). Descargado de: [http://www.sccalp.org/documents/0000/1962/BolPediatr2013\\_53\\_137\\_145.pdf](http://www.sccalp.org/documents/0000/1962/BolPediatr2013_53_137_145.pdf) . 21 de Mayo de 2014
18. López, A., & Bello Gutiérrez, J. (2001). Fundamentos de ciencia toxicológica. Madrid, España: Díaz de santos.
19. Martínez, J., Sánchez, D., & Martínez, S. (2008). " *Intoxicaciones por pesticidas organofosforados y carbamatos*". Descargado de [http://www.imedicinas.com/pfw\\_files/cma/pdffiles/Net-intoxicaciones/C23751184.pdf](http://www.imedicinas.com/pfw_files/cma/pdffiles/Net-intoxicaciones/C23751184.pdf) . 20 de Julio de 2014
20. Martínez, S., & Martín, J. (Noviembre de 2006). "Intoxicación por insecticidas". Descargado de <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1629/43/1v0n1629a13095123.pdf001.pdf> . 15 de Julio de 2014.
21. Mejía, Gilberto; Ramelli, Mauricio. (2006). *Interpretación clínica de laboratorio*. Bogota, Colombia: Medica Internacional. Séptima edición. (págs. 158-159). 5 de Mayo de 2014.



22. Melo, V. (2006). *Bioquímica de los procesos metabólicos*. México, México: Reverté. (págs. 237-239). 26 de Julio de 2014.
23. Menéndez, F. (2009). *Higiene Industrial*. Madrid, España: Lex Nova. Novena edición. (págs. 467-469). Descargado de: <http://books.google.com.ec/books?id=LNrQRHR0P2MC&pg=PA468&dq=inhibici%C3%B3n+de+la+acetilcolina+organofosforados&hl=es419&sa=X&ei=7wAaVMvuJ7aTsQTYxYKIAQ&ved=0CBoQ6AEwA#v=onepage&q=inhibici%C3%B3n%20de%20la%20acetilcolina%20organofosforados&f=false>. 20 Julio de 2014.
24. Mericq, V. (Mayo de 2005). "Alteraciones de la fosfatasa alcalina". Revista Biomédica. Descargado de: <http://www.mednet.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Congresos/1401> . 1 de Julio de 2014
25. Pérez, J. L. (2006). *Manual de patología general* . Barcelona, España: Elsevier. Sexta edición. (pág. 32). Descargado de: <http://books.google.com.ec/books?id=HdOrVw0h0UC&pg=PA32&dq=v%C3%ADas+de+absorción&hl=es&sa=X&ei=vmJmVOHGEsikNoaPgAJ&ved=0CB0Q6AEwAA#v=onepage&q=v%C3%ADas%20de%20absorción&f=false>. 11 de septiembre 2014.
26. Prieto, J., & Yuste, J. (2010). *La clínica y el laboratorio*. Barcelona, España: Elsevier. Vigésimo primera edición. (págs. 73-76). 1 de Julio de 2014
27. Repetto, M. (1995). En *Toxicología Avanzada* Madrid, España: Ediciones Díaz de Santos. (págs. 557 -579). 1 de mayo del 2014.
28. Ríos, J. (2006). "Guía de intoxicación por organofosforados". Descargado de: <http://escuela.med.puc.cl/publ/guiaintoxicaciones/Organofosforados.html> . 10 de Junio de 2014.



29. Rozo, R., & Alvarado, J. (2004). *Guías de práctica clínica*. Bogotá, Colombia: Ediciones médicas latinoamericanas. (págs. 84-86). 15 de Mayo de 2014
30. Saracco, S. (2007). "Recomendaciones para la atención de las intoxicaciones por agentes anticolinesterásicos organofosforados y carbamatos". Descargado de: [http://www.hazmatargentina.com/descargas/toxicologia/atencion\\_organofosforados.pdf](http://www.hazmatargentina.com/descargas/toxicologia/atencion_organofosforados.pdf) . 12 de Julio de 2014
31. Tejedor, M. C. (2011). "Neurotoxicidad de organofosforados y carbamatos". Descargado de: [http://www2.uah.es/tejedor\\_bio/bioquimica\\_ambiental/tema12/tema%2012-esterasas.htm](http://www2.uah.es/tejedor_bio/bioquimica_ambiental/tema12/tema%2012-esterasas.htm) . 26 de Julio de 2014
32. Tejos, R., Padilla, O., Pizarro, M., & Solís, N. (2013). "Niveles séricos de alanino aminotransferasa en población chilena: análisis de los resultados de la encuesta nacional de salud 2009-2010". Revista médica de Chile. (págs. 909-916). Descargado de: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v141n7/art11.pdf> . 1 de Junio de 2014.
33. Torre, L. (2002). En *Tratado de cuidados críticos y emergencias* (Segunda ed., págs. 1550-1551). Madrid, España: Arán. Segunda edición. (págs. 1550-1551). 20 de mayo de 2014.
34. Vaidyanathan, K., S, S., & Vasudevan, D. (2011). *Texto de Bioquímica*. Guadalajara, México: Cuéllar Ayala. Sexta edición. (pág. 271). 20 de Mayo de 2014
35. Varela, S., & Badii, M. (2008). "Insecticidas organofosforados: efectos sobre la salud y el ambiente". Descargado de: <http://www.google.com.ec/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=31&ved=0CBoQFjAAOB4&url=http%3A%2F%2Fdialnet.unirioja.es%2Fdescarga%2Farticulo>



%2F2881125.df&ei=0wdZVLeNDsejgwTM\_4GICQ&usg=AFQjCNH28ij8Nr2yXXp3SXLkXK6LnOuyA&sig2=s4KQ6mxDsRLcSNJsp6s0Q . 18 de Julio de 2014

36. Voet, D. (2006). *Bioquímica*. Buenos Aires, Argentina: Panamericana. Tercera edición. (pág. 534). 5 de Agosto de 2014



# ANEXOS



## ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Este Formulario de Consentimiento informado se dirige a hombres y mujeres que laboran en la plantación DREAMROS y que se les invita a participar en el proyecto **“DETERMINACIÓN DE ACETILCOLINESTERASA, FOSFATASA ALCALINA, ASPARTATO AMINOTRASFERASA Y ALALINA AMINOTRASFERASA EN TRABAJADORES DE LA PLANTACIÓN DREAMROS UBICADA EN LA PARROQUIA JADÁN”**

Este estudio será realizado por los señores egresados de la carrera de Bioquímica y Farmacia de la Universidad de Cuenca; Edgar Mejía Jarama y Yessenia Figueroa Chicaíza, bajo la supervisión de la Dra. Ruth Rosas MSc.

### Introducción

Nosotros, Edgar Mejía Jarama y Yessenia Figueroa Chicaíza, egresados de la carrera de Bioquímica y Farmacia. Estamos investigando sobre la toxicidad que producen los insecticidas organofosforados, que es muy común en trabajadores expuestos a estos químicos.

Los insecticidas organofosforados son un grupo de compuestos químicos que causan intoxicación a las personas expuestas a estos compuestos, con la determinación de acetilcolinesterasa, fosfatasa alcalina, aspartato aminotrasferasa y alanina aminotrasferasa podremos evaluar si usted presenta una posible intoxicación.

### Tipo de intervención

Esta investigación incluirá la extracción de una muestra de sangre de su brazo o mano, así como una encuesta que será llenada por usted.



## **Participación Voluntaria**

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar incluso cuando haya aceptado antes, simplemente deberá notificar a los estudiantes de su decisión verbalmente.

## **Procedimiento**

La sangre se extrae de una vena, por lo general en el brazo o del dorso de la mano. El sitio se limpia con un alcohol antiséptico. Mediante el uso de un torniquete en su brazo se introduce suavemente una aguja en la vena y se recoge la sangre en un tubo adherido a la aguja. El torniquete se retira del brazo. Una vez que se ha recogido la muestra de sangre, se retira la aguja y se cubre el sitio de punción con un algodón para detener cualquier sangrado.

Su muestra de sangre será analizada en los laboratorios de la Universidad Estatal de Cuenca.

## **Riesgos**

Al participar en esta investigación es posible que experimente una disminución de la presión arterial.

## **Beneficios**

Si usted participa en esta investigación, tendrá el siguiente beneficio; cualquier grado de intoxicación durante este estudio, será determinado y se tomará las medidas preventivas para evitar futuras intoxicaciones, también puede que usted no tenga beneficio, pero su participación nos ayudará a encontrar una respuesta a nuestra pregunta de investigación.

## **Incentivos**

Usted no tendrá gasto alguno relacionado a los procedimientos y materiales necesarios para esta investigación. También se le cubrirán los gastos médicos que requiera en caso de sufrir algún daño o lesión relacionada a la toma de



muestra sanguínea. No se cubrirán estudios ni medicamentos que no estén relacionados con el estudio. No se le pagará por su participación en este estudio. El día de la toma de muestra deberá ir en ayunas.

### **Confidencialidad**

Nosotros no compartiremos la identidad de aquellos que participen en la investigación. La información que recojamos por este proyecto de investigación se mantendrá confidencial. La información acerca de usted que se recogerá durante la investigación será puesta fuera de alcance y nadie sino los investigadores tendrán acceso a verla. Cualquier información acerca de usted tendrá un número en vez de su nombre. Solo los investigadores sabrán cuál es su número.

### **Formulario de Consentimiento**

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado.

Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi trabajo.

Nombre del Participante\_\_\_\_\_

Firma del Participante \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Día/mes/año

Fuente: Elaborado según condiciones bioéticas en la investigación (Bonilla, 2003)



## ANEXO 2. ENCUESTA

Nombre: ..... Código: .....

1.- Edad ..... años

2.- Género: Masculino  Femenino

3.- Tiempo de trabajo

0-12 meses	<input type="checkbox"/>
1-2 años	<input type="checkbox"/>
2-3 años	<input type="checkbox"/>
3-4 años	<input type="checkbox"/>
Más de 4 años	<input type="checkbox"/>

4.- Lugar de residencia

Rural	<input type="checkbox"/>	Suburbano	<input type="checkbox"/>	Urbano	<input type="checkbox"/>
-------	--------------------------	-----------	--------------------------	--------	--------------------------

5.- Actividad laboral

Cosechador	<input type="checkbox"/>	Fumigador	<input type="checkbox"/>	Poscosecha	<input type="checkbox"/>
Bodega	<input type="checkbox"/>				

6.- Usa protección personal

Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
----	--------------------------	----	--------------------------

En caso de utilizar equipo de protección personal, con cuál de los siguientes objetos labora:

Guantes	<input type="checkbox"/>	Delantal	<input type="checkbox"/>	Mascarilla	<input type="checkbox"/>
Gafas	<input type="checkbox"/>	Botas	<input type="checkbox"/>		

7.- Consumo de alcohol

Siempre	<input type="checkbox"/>
Casi siempre	<input type="checkbox"/>
Nunca	<input type="checkbox"/>

8.- Tiene o ha sufrido con alguna enfermedad relacionada con problemas hepáticos

Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
----	--------------------------	----	--------------------------

Especifique su problema hepático ..... .

### ANEXO 3. BASE DE DATOS DE CARACTERÍSTICAS PERSONALES Y CONDICIONES DE TRABAJO

CÓDIGO	GÉNERO	EDAD	TIEMPO TRABAJO	LUGAR RESIDENCIA	ACTIVIDAD LABORAL	PROTECCIÓN PERSONAL	CONSUMO ALCOHOL	PROBLEMA HEPÁTICO
1	F	25	0-12 meses	Rural	Poscosecha	Guantes	Nunca	No
						Delantal		
						Botas		
						Mascarilla		
2	F	24	2-3 años	Rural	Poscosecha	Guantes	Nunca	No
						Delantal		
						Botas		
						Mascarilla		
3	F	39	> 4 años	Rural	Poscosecha	Delantal	Nunca	No
						Botas		
						Guantes		
4	F	25	0-12 meses	Rural	Poscosecha	Guantes	Casi siempre	No
						Delantal		
						Botas		
						Mascarilla		
5	F	21	2-3 años	Rural	Poscosecha	Botas	Nunca	No
6	M	28	2-3 años	Rural	Poscosecha	Guantes	Casi siempre	No
						Delantal		
						Botas		
						Mascarilla		
7	F	17	0-12 meses	Rural	Poscosecha	Guantes	Nunca	No
						Delantal		
						Botas		

CÓDIGO	GÉNERO	EDAD	TIEMPO TRABAJO	LAGAR RESIDENCIA	ACTIVIDAD LABORAL	PROTECCIÓN PERSONAL	CONSUMO ALCOHOL	PROBLEMA HEPÁTICO
8	F	27	> 4 años	Rural	Cosechador	Guantes	Casi siempre	No
						Botas		
						Mascarilla		
9	F	27	0-12 meses	Rural	Cosechador	Guantes	Casi siempre	No
						Botas		
						Mascarilla		
10	F	30	3-4 años	Rural	Cosechador	Guantes	Casi siempre	No
						Delantal		
						Mascarilla		
11	F	25	2-3 años	Rural	Cosechador	Guantes	Casi siempre	No
						Botas		
						Mascarilla		
12	F	32	1-2 años	Rural	Cosechador	Guantes	Casi siempre	No
						Botas		
						Masc arilla		
13	F	22	1-2 años	Rural	Cosechador	Guantes	Nunca	No
						Botas		
						Mascarilla		
14	F	31	0-12 meses	Rural	Cosechador	Guantes	Nunca	No
						Botas		
						Mascarilla		
15	F	32	2-3 años	Rural	Cosechador	Guantes	Casi siempre	No
						Botas		
						Mascarilla		
16	F	22	1-2 años	Rural	Cosechador	Guantes	Casi siempre	No
						Botas		
						Mascarilla		

CÓDIGO	GÉNERO	EDAD	TIEMPO TRABAJO	LUGAR RESIDENCIA	ACTIVIDAD LABORAL	PROTECCIÓN PERSONAL	CONSUMO ALCOHOL	PROBLEMA HEPÁTICO
17	F	19	0-12 meses	Rural	Cosechador	Guantes	Nunca	No
						Botas		
						Mascarilla		
18	F	23	3-4 años	Rural	Cosechador	Guantes	Nunca	No
						Botas		
						Mascarilla		
19	F	25	3-4 años	Rural	Cosechador	Guantes	Nunca	No
						Botas		
						Mascarilla		
20	F	33	2-3 años	Rural	Cosechador	Guantes	Casi siempre	No
						Botas		
						Mascarilla		
21	F	36	3-4 años	Rural	Cosechador	Guantes	Casi siempre	No
						Botas		
						Mascarilla		
22	F	30	1-2 años	Rural	Cosechador	Guantes	Nunca	No
						Botas		
						Mascarilla		
23	F	31	2-3 años	Suburbano	Cosechador	Botas	Nunca	No
						Mascarilla		
24	M	18	0-12 meses	Rural	Bodega	Guantes	Casi siempre	No
						Botas		
						Delantal		
						Botas		
						Mascarilla		
CÓDIGO	GÉNERO	EDAD	TIEMPO	LUGAR	ACTIVIDAD	PROTECCIÓN	CONSUMO	PROBLEMA

			TRABAJO	RESIDENCIA	LABORAL	PERSONAL	ALCOHOL	HEPÁTICO
25	M	43	2-3 años	Rural	Fumigador	Guantes	Casi siempre	No
						Botas		
						Mascarilla		
26	M	55	1-2 años	Suburbano	Fumigador	Guantes	Casi siempre	No
						Gafas		
						Delantal		
						Botas		
						Mascarilla		
27	M	31	0-12 meses	Rural	Fumigador	Guantes	Casi siempre	No
						Delantal		
						Botas		
						Mascarilla		
						Gafas		
28	M	25	3-4 años	Rural	Fumigador	Guantes	Casi siempre	No
						Delantal		
						Botas		
						Mascarilla		
						Gafas		
29	M	18	0-12 meses	Rural	Mantenimiento	Guantes	Casi siempre	No
						Botas		
30	M	31	1-2 años	Rural	Mantenimiento	Guantes	Casi siempre	No
						Gafas		
						Botas		
						Mascarilla		
31	M	26	1-2 años	Rural	Mantenimiento	Botas	Casi siempre	No
32	M	33	> 4 años	Urbano	Poscosecha	Botas	Nunca	No

CÓDIGO	GÉNERO	EDAD	TIEMPO TRABAJO	LAGAR RESIDENCIA	ACTIVIDAD LABORAL	PROTECCIÓN PERSONAL	CONSUMO ALCOHOL	PROBLEMA HEPÁTICO
33	F	27	2-3 años	Suburbano	Poscosecha	Guantes	Casi siempre	No
						Delantal		
						Botas		
						Mascarilla		
34	F	23	0-12 meses	Rural	Cosechador	Guantes	Nunca	No
						Botas		
						Mascarilla		
35	M	40	1-2 años	Rural	Cosechador	Botas	Casi siempre	No
36	M	26	0-12 meses	Rural	Cosechador	Guantes	Casi siempre	No
						Botas		
37	M	24	3-4 años	Rural	Bodega	Guantes	Casi siempre	No
						Gafas		
						Botas		
						Mascarilla		
38	F	19	0-12 meses	Rural	Cosechador	Guantes	Casi siempre	No
						Botas		
						Mascarilla		
39	M	19	0-12 meses	Rural	Cosechador	Guantes	Casi siempre	No
						Botas		
						Mascarilla		
40	M	23	1-2 años	Rural	Fumigador	Guantes	Casi siempre	No
						Delantal		
						Botas		
						Mascarilla		
41	M	29	3-4 años	Suburbano	Mantenimiento	Botas	Casi siempre	No

CÓDIGO	GÉNERO	EDAD	TIEMPO TRABAJO	LUGAR RESIDENCIA	ACTIVIDAD LABORAL	PROTECCIÓN PERSONAL	CONSUMO ALCOHOL	PROBLEMA HEPÁTICO	USO DE ANTICONCEPTIVOS
42	F	27	2-3 años	Rural	Poscosecha	Guantes	Nunca	No	No
						Delantal			
						Botas			
						Mascarilla			
43	F	34	3-4 años	Rural	Cosechador	Guantes	Casi siempre	No	No
						Botas			
						Mascarilla			
44	M	32	2-3 años	Rural	Cosechador	Guantes	Casi siempre	No	
						Botas			
						Mascarilla			

Fuente: Base de datos

Autores: Yessenia Figueroa Chicaiza, Edgar Mejía Jarama

#### ANEXO 4. RESULTADOS OBTENIDOS DE LOS TRABAJADORES DE LA FLORÍCOLA

CÓDIGO	AST (U/I)	ALT (U/I)	ALP (UI/I)	COLINESTERASA HEMOLIZADO (U/L)	COLINESTERASA PLASMÁTICA (U/L)	HTO (%)	ACETILCOLINESTERASA (U/L)
1	5	4	193,45	9948	4689	45	4805,87
2	5	6	210,27	10278	4600	48	4718,29
3	7	6	163,54	10082	5867	42	5967,36
4	6	6	181,30	8502	4664	44	4751,23
5	6	7	199,06	9544	4794	48	4892,96
6	7	10	175,69	11518	5526	52	5641,23
7	6	8	240,18	8674	4509	47	4597,62
8	5	8	203,73	8882	5078	45	5162,53
9	6	11	231,77	9214	5506	46	5586,61
10	12	18	258,87	10190	6677	43	6758,7
11	4	5	209,34	8850	3342	46	3461,74
12	5	11	159,81	9574	4753	48	4853,44
13	5	7	158,87	8676	5166	47	5240,68
14	4	9	159,81	8094	4398	38	4495,26
15	4	11	170,09	10920	6033	45	6141,6
16	7	14	171	9770	5357	43	5459,63
17	2	11	151,4	10992	5461	45	5583,91
18	4	10	135,51	9454	4004	47	4119,96
19	6	8	234,57	12786	5590	51	5731,1
20	6	8	147,66	10832	4849	47	4976,3
21	7	7	241,11	9590	5485	40	5587,63
22	5	8	195,32	9456	5716	39	5811,9
23	4	7	172,89	10688	4309	50	4436,58
24	5	6	287,84	7602	5220	52	5265,81
25	5	7	166,35	9764	5421	53	5502,94

26	2	5	214,01	9566	5101	51	5188,55
27	4	7	179,43	9872	5790	51	5870,04
28	12	18	285,04	1898	3686	52	3551,62
29	4	6	314,95	11230	6580	52	6669,42
30	2	4	187,84	11066	7162	49	7241,67
31	5	7	266,35	10874	6165	50	6529,18
32	2	6	174,76	11466	5958	49	6070,41
33	2	6	207,47	6390	5584	45	5601,91
34	2	2	286,91	9904	5840	45	5930,31
35	5	2	227,10	10924	6495	53	6578,57
36	4	8	153,26	10886	7598	52	7661,23
37	5	10	299,06	8964	6059	49	6118,29
38	7	5	137,38	8186	7007	45	7033,2
39	7	18	178,43	9414	5035	51	5120,86
40	12	12	285,97	8818	3921	50	4018,94
41	6	11	184,11	19258	7186	51	7422,71
42	6	10	344,85	10132	5526	53	5612,91
43	2	4	153,84	3440	4230	46	4212,83
44	7	8	270,76	8932	5797	46	5865,15

Fuente: Base de datos

Autores: Yessenia Figueroa Chicaiza, Edgar Mejía Jarama

### ANEXO 5. RESULTADOS DE LA POBLACIÓN CONTROL

CÓDIGO	SEXO	EDAD	AST (U/I)	ALT (U/I)	ALP (U/I)	COLINESTERASA HEMOLIZADO	COLINESTERASA PLASMÁTICA	HTO (%)	ACETILCOLINESTERASA (U/L)
1	F	26	4	10	156,78	8193,07	5748	49	5797,9
2	F	37	4	2	139,5	9207,92	6880	46	6930,61
3	F	33	2	2	190,12	8133,66	6449	46	6485,62
4	M	24	5	6	214,95	9227	5179,5	50	5260,45
5	F	46	7	4	235,51	9619	5253,5	47	5346,38
6	M	42	9	7	112,14	10790	5289	50	5399,02
7	F	41	6	4	193,45	8767	4188,5	43	4494,98
8	M	25	5	3	161,68	11342	5462	49	5582
9	F	18	5	5	201,86	8165	4658	47	4732,62
10	M	20	7	5	215,87	9245	5812	51	5879,31
11	F	41	1	5	146,72	8529	6025	43	6083,23
12	F	45	2	3	128,03	8634	4790,5	48	4870,57
13	M	46	5	9	237,38	12270	6667,5	52	6775,24
14	M	21	2	7	140,18	11430	5643	49	5761,1
15	F	49	2	5	178,5	9894	5085	41	5202,29
16	F	33	2	5	145,79	8652	6046	43	6106,6
17	F	47	6	8	197,19	8666	6237	48	6287,6
18	M	22	9	10	228,96	10000	5896	47	5983,32
19	F	49	6	5	137,38	10390	6266	44	6359,73
20	F	33	4	5	127,1	10014	6245	45	6328,76

Fuente: Base de datos

Autores: Yessenia Figueroa Chicaiza, Edgar Mejía Jarama



## ANEXO 6. DETERMINACIÓN DE COLINESTERASA

**FUNDAMENTO:** La medición de la colinesterasa se ha utilizado para evaluar la función hepática y vigilar la exposición excesiva a los insecticidas organofosforados. También es usada para el pronóstico de la susceptibilidad a la apnea prolongada después de la administración de succinilcolina. Existen varios métodos para medir la actividad de la colinesterasa incluyendo manométrico, titulación y procedimientos fotométricos. El procedimiento colorimétrico basado en la reacción de Ellman es sensible, simple y es la base de esta técnica para la determinación de colinesterasa.

Las reacciones implicadas en esta técnica para la determinación de la colinesterasa son los siguientes:



La colinesterasa hidroliza la propioniltiocolina (PTC) para formar tiocolina, a su vez la tiocolina reacciona con 5,5-ditiobis-2-ácido nitrobenzoico (DTNB) formando el 5-tio-2-nitrobenzoato con un máximo de absorción a 405 nm. La tasa de cambio de absorbancia a 405 nm es directamente proporcional a la actividad de colinesterasa.

### PROCEDIMIENTO

Una vez reconstituido el reactivo con agua destilada, pipetear 1 ml de reactivo en los tubos y dejar que se equilibre a 37 °C. Llevar a cero el espectrofotómetro con agua destilada a 405 nm. Añadir 10 ul de muestra (plasma o hemolizado) y mezclar correctamente. Después de 15 segundos, se mide la absorbancia (A1). Después de 30 segundos medir otra absorbancia (A2).

Cálculos:

$$\Delta A/\text{min} = (A_2 - A_1) \times 2 \quad (1)$$

$$\text{Actividad de la colinesterasa (U/L)} = \Delta A/\text{min} \times 7426 \quad (2)$$



Para la preparación del hemolizado se usa 0,1 ml de sangre con 1,9 ml de agua destilada, mezclar hasta que la hemólisis sea completa. Como la preparación del hemolizado implica 20 veces la dilución de la muestra, por lo tanto, la actividad de la colinesterasa en el hemolizado se calcula multiplicando por 20 a la fórmula (2) para compensar la dilución.

La determinación del valor de hematocrito se lo hace mediante centrifugación.

La actividad de la colinesterasa eritrocitaria es calculada a partir de los resultados obtenidos de la actividad de la colinesterasa plasmática (PChE), de la colinesterasa del hemolizado (HChE) y del hematocrito (Hct).

$$\text{Actividad de colinesterasa eritrocitaria} = \frac{\text{HChE} - (\text{PChE} \times (1 - \text{Hct}))}{\text{Hct}} \quad (3)$$



## ANEXO 7. DETERMINACIÓN DE ASPARTATO AMINOTRANSFERASA Y ALANINA AMINOTRANSFERASA

### FUNDAMENTO:

La AST cataliza la siguiente reacción:



La ALT cataliza la siguiente reacción:



El oxalacetato es inestable y se transforma en piruvato. El piruvato formado reacciona con la 2,4-di

nitrofenilhidracina (2,4-DNFH) produciéndose, en medio alcalino, un compuesto coloreado que se mide a 505 nm.

### PROCEDIMIENTO:

	AST	ALT	BLANCO
<b>SUSTRATO</b>	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
<b>SUERO</b>	100 ul	100 ul	100 ul agua destilada
30 min. a Baño María a 37 °C			
<b>REACTIVO 2,4-Dinitrofenilhidracina (2,4-DNFH)</b>	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
10 min. a Baño María a 37 °C			
<b>NaOH</b>	5 ml	5 ml	5 ml
Homogenizar por inversión			
Leer a 546 nm. Frente a blanco de Agua destilada			

El sustrato en el caso de AST se trata de una solución con 100 mM de L-aspartato y 2 mM de  $\alpha$ -cetoglutarato en buffer fosfatos 100 mM, pH 7,4. El sustrato de ALT se trata de una solución con 200 mM de L-alanina y 2 mM de  $\alpha$ -cetoglutarato en buffer fosfatos 100 mM, pH 7,4.

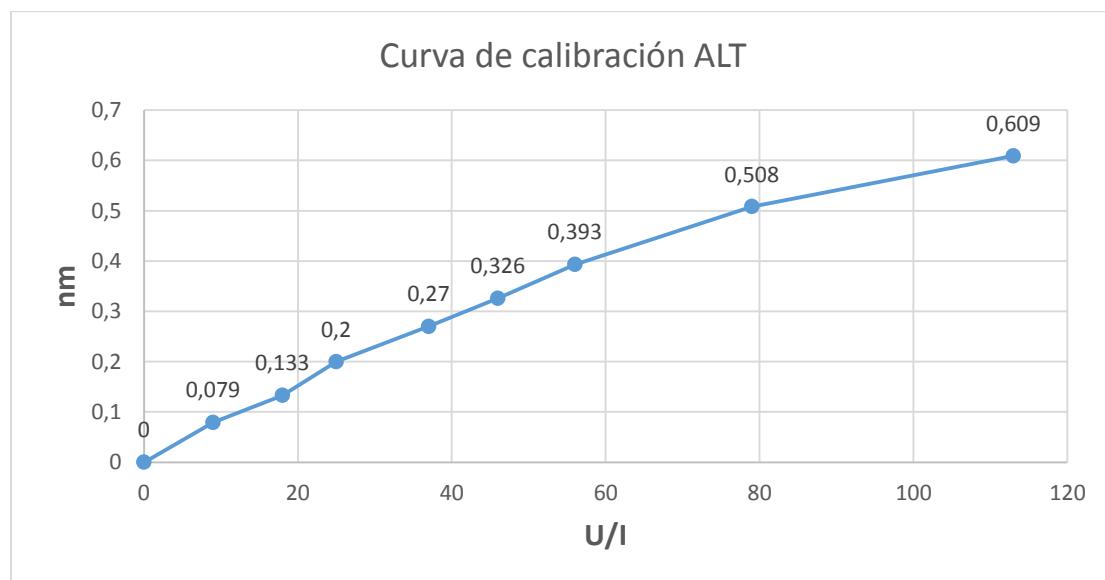


## CÁLCULOS:

Restar la lectura obtenida de la muestra del paciente menos la lectura del blanco, el valor obtenido interpolar en la curva de calibración correspondiente a cada enzima.

## CURVA DE CALIBRACIÓN DE ALT:

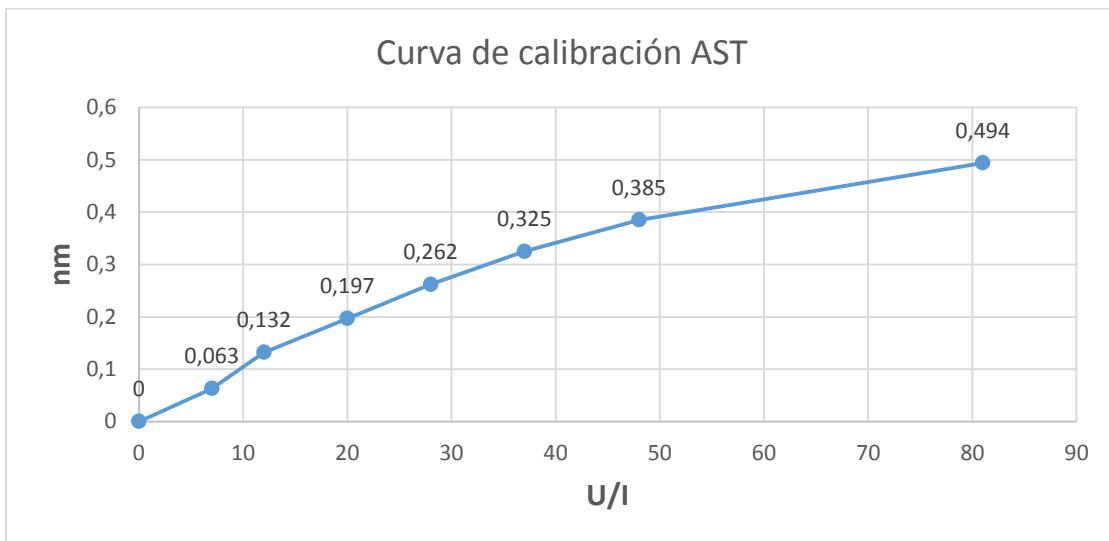
ALT (U/I)	505 nm
0	0
9	0.079
18	0.133
25	0.2
37	0.27
46	0.326
56	0.393
79	0.508
113	0.609





## CURVA DE CALIBRACIÓN DE AST

AST (U/I)	505 nm
0	0
7	0.063
12	0.132
20	0.197
28	0.262
37	0.325
48	0.385
81	0.494





## ANEXO 8. DETERMINACIÓN DE FOSFATASA ALCALINA

WIENER LAB.

### FUNDAMENTO:

La ALP desdobra al fenilfosfato de sodio en medio alcalino tamponando con aminometil propanol (AMP). El fenol liberado se determina por reacción con 4-amino-antipirina y ferricianuro como agente oxidante. El color desarrollado es directamente proporcional a la actividad enzimática y se mide a 520 nm.

### PROCEDIMIENTO:

FOSFATASA ALCALINA			
	B (Blanco)	S (Standard)	D (Desconocido)
SUSTRATO	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
SUERO	---	---	50 ul
STANDARD	---	50 ul	---
Incubar 10 min a Baño María a 37 °C			
REACTIVO DE COLOR		2,5 ml	
Mezclar de inmediato cada tubo.			
Leer en el espectofotómetro a 520 nm frente a blanco de agua destilada y luego multiplicar por el Factor			

El sustrato de la fosfatasa alcalina se trata de una mezcla de 4-aminoantipirina en solución de aminometil propanol 3 mol/l con fenilfosfato de sodio 1,4 mmoles. El reactivo de color contiene ferricianuro de potasio 10 mmol/l.

### CÁLCULOS:

$$\text{Fosfatasa alcalina (UI/l)} = \text{factor} \times (D-B) \quad (4)$$

$$\text{Donde: factor} = (200 \text{ UI/l}) / (S-B) \quad (5)$$



## ANEXO 9. PRUEBAS ESTADÍSTICAS PARA ACETILCOLINESTERASA SEGÚN ACTIVIDAD LABORAL

ANOVA  $p=0,004$

Prueba de Tukey:

Grupo vs Grupo	Media de los grupos		Diferencia de medias	HSD-test
<b>1 vs 2</b>	5265.9791	5469.9878	204.0088	0.5789
<b>1 vs 3</b>	5265.9791	4826.4180	439.5611	1.2474
<b>1 vs 4</b>	5265.9791	5692.0500	426.0710	1.2091
<b>1 vs 5</b>	5265.9791	6965.7450	1699.7659	4.8235*
<b>1 vs 6</b>	5265.9791	5783.3665	517.3875	1.4682
<b>2 vs 3</b>	5469.9878	4626.4180	643.5698	1.8263
<b>2 vs 4</b>	5469.9878	5692.0500	222.0622	0.6302
<b>2 vs 5</b>	5469.9878	6965.7450	1495.7572	4.2446*
<b>2 vs 6</b>	5469.9678	5783.3665	313.3787	0.8893
<b>3 vs 4</b>	4826.4180	5692.0500	065.6321	2.4564
<b>3 vs 5</b>	4826.4180	6965.7450	2139.3270	6.0708*
<b>3 vs 6</b>	4826.4180	5783.3665	956.9485	2.7156
<b>4 vs 5</b>	5692.0500	6965.7450	1273.6949	3.6144
<b>4 vs 6</b>	5692.0500	5783.3665	91.3165	0.2591
<b>5 vs 6</b>	5965.7450	5783.3665	1102.3785	3.3553
* Diferencia estadística significativa 1 = Poscosecha, 2 = Cosechador, 3 = Mantenimiento, 4 = Bodega, 5 = Fumigador, 6 = Control				

Prueba Scheffe:

	Poscosecha	Cosechador	Mantenimiento	Bodega	Fumigador
<b>Cosechador</b>	204,009 0,994				
<b>Mantenimiento</b>	-439,561 0,962	-643,57 0,759			
<b>Bodega</b>	426,071 0,993	222,062 1,000	865,632 0,894		
<b>Fumigador</b>	1699,77 0,038	1495,76 0,053	2139,33 0,015	1273,69 0,652	
<b>Control</b>	517,387 0,739	313,379 0,897	956,949 0,358	91,3165 1,000	-1182,38 0,227



## ANEXO 10. PRUEBAS ESTADÍSTICAS PARA ASPARTATO AMINOTRANSFERASA SEGÚN ACTIVIDAD LABORAL

ANOVA  $p=0,9513$

Prueba de Tukey:

Grupo vs Grupo	Media de los grupos	Diferencia de medias	HSD-test
<b>1 vs 2</b>	5,2000	5,2174	0,0174
<b>1 vs 3</b>	5,2000	5,0000	0,2000
<b>1 vs 4</b>	5,2000	5,0000	0,2000
<b>1 vs 5</b>	5,2000	4,2500	0,9500
<b>1 vs 6</b>	5,2000	4,6500	0,5500
<b>2 vs 3</b>	5,2174	5,0000	0,2174
<b>2 vs 4</b>	5,2174	5,0000	0,2174
<b>2 vs 5</b>	5,2174	4,2500	0,9674
<b>2 vs 6</b>	5,2174	4,6500	0,5674
<b>3 vs 4</b>	5,0000	5,0000	0,0000
<b>3 vs 5</b>	5,0000	4,2500	0,7500
<b>3 vs 6</b>	5,0000	4,6500	0,3500
<b>4 vs 5</b>	5,0000	4,2500	0,7500
<b>4 vs 6</b>	5,0000	4,6500	0,3500
<b>5 vs 6</b>	4,2500	4,6500	0,4000

**1 = Poscosecha, 2 = Cosechador, 3 = Mantenimiento, 4 = Bodega, 5 = Fumigador, 6 = Control**

Prueba Scheffe:

	Poscosecha	Cosechador	Mantenimiento	Bodega	Fumigador
<b>Cosechador</b>	0,017391 1.000				
<b>Mantenimiento</b>	-0,2 1,000	-0,217391 1,000			
<b>Bodega</b>	-0,2 1,000	-0,217391 1,000	0 1,000		
<b>Fumigador</b>	-0,95 0,993	-0,967391 0,988	-0,75 0,999	-0,75 1,000	
<b>Control</b>	-0,55 0,996	-0,567391 0,986	-0,35 1,000	-0,35 1,000	0,4 1,000



## ANEXO 11. PRUEBAS ESTADÍSTICAS PARA ALANINA AMINOTRANSFERASA SEGÚN ACTIVIDAD LABORAL

ANOVA  $p=0,0391$

Prueba de Tukey:

Grupo vs Grupo	Media de los grupos	Diferencia de medias	HSD-test
<b>1 vs 2</b>	6,9000	8,6957	1,7957
<b>1 vs 3</b>	6,9000	9,8000	2,9000
<b>1 vs 4</b>	6,9000	8,0000	1,1000
<b>1 vs 5</b>	6,9000	7,0000	0,1000
<b>1 vs 6</b>	6,9000	5,5000	1,4000
<b>2 vs 3</b>	8,6957	9,8000	1,1043
<b>2 vs 4</b>	8,6957	8,0000	0,6957
<b>2 vs 5</b>	8,6957	7,0000	1,6957
<b>2 vs 6</b>	8,6957	5,5000	3,1957
<b>3 vs 4</b>	9,8000	8,0000	1,8000
<b>3 vs 5</b>	9,8000	7,0000	2,8000
<b>3 vs 6</b>	9,8000	5,5000	4,3000
<b>4 vs 5</b>	8,0000	7,0000	1,0000
<b>4 vs 6</b>	8,0000	5,5000	2,5000
<b>5 vs 6</b>	7,0000	5,5000	1,5000

**1 = Poscosecha, 2 = Cosechador, 3 = Mantenimiento, 4 = Bodega, 5 = Fumigador, 6 = Control**

Prueba Scheffe:

	Poscosecha	Cosechador	Mantenimiento	Bodega	Fumigador
<b>Cosechador</b>	1,79565 0,850				
<b>Mantenimiento</b>	2,9 0,780	1,10435 0,994			
<b>Bodega</b>	1,1 0,999	-0,695652 1,000	-1,8 0,995		
<b>Fumigador</b>	0,1 1,000	-1,69565 0,972	-2,8 0,907	-1 1,000	
<b>Control</b>	-1,4 0,984	-3,19565 0,105	-4,3 0,276	-2,5 0,961	-1,5 0,984



## ANEXO 12. PRUEBAS ESTADÍSTICAS PARA FOSFATASA ALCALINA SEGÚN ACTIVIDAD LABORAL

ANOVA  $p=0,9513$

Prueba de tukey:

Grupo vs Grupo	Media de los grupos		Diferencia de medias	HSD-test
<b>1 vs 2</b>	209,0570	191,7143	17,3427	0,8570
<b>1 vs 3</b>	209,0570	226,1600	17,1030	0,8452
<b>1 vs 4</b>	209,0570	293,4500	84,3930	4,1704*
<b>1 vs 5</b>	209,0570	238,3125	29,2555	1,4457
<b>1 vs 6</b>	209,0570	174,4545	34,6025	1,7099
<b>2 vs 3</b>	191,7143	226,1600	34,4457	1,7022
<b>2 vs 4</b>	191,7143	293,4500	101,7356	5,0274*
<b>2 vs 5</b>	191,7143	238,3125	46,5982	2,3027
<b>2 vs 6</b>	191,7143	174,4545	17,2598	0,8529
<b>3 vs 4</b>	226,1600	293,4500	67,2900	3,3253
<b>3 vs 5</b>	226,1600	238,3125	12,1525	0,6005
<b>3 vs 6</b>	226,1600	174,4545	51,1375	2,5551
<b>4 vs 5</b>	293,4500	238,3125	55,1375	2,7247
<b>4 vs 6</b>	293,4500	174,4545	118,9955	5,8804*
<b>5 vs 6</b>	238,3125	174,4545	63,8580	3,1557

\* Diferencia estadística significativa  
 1 = Poscosecha, 2 = Cosechador, 3 = Mantenimiento, 4 = Bodega, 5 = Fumigador, 6 = Control

Prueba de scheffe:

	Poscosecha	Cosechador	Mantenimiento	Bodega	Fumigador
<b>Cosechador</b>	-17,3427 0,963				
<b>Mantenimiento</b>	17,103 0,993	34,4457 0,809			
<b>Bodega</b>	84,393 0,368	101,736 0,133	67,29 0,698		
<b>Fumigador</b>	29,2555 0,949	46,5982 0,634	12,1525 1,000	-55,1375 0,862	
<b>Control</b>	-34,6025 0,594	-17,2598 0,913	-51,7055 0,429	-118,995 0,048	-63,858 0,291