

**DAÑO REPRODUCTIVO RELACIONADO CON EL USO DE PLAGUICIDAS Y/O
PESTICIDAS EN LOS TRABAJADORES DE LA INDUSTRIA AGRICOLA: UNA
REVISIÓN DE LOS AÑOS 1990 A 2014 A NIVEL INTERNACIONAL**

YENNY ADRIANA AGUILAR PALACIOS

LORENA ALEXANDRA CARLIER RANGEL

**FUNDACION UNIVERSITARIA DEL AREA ANDINA
ESPECIALIZACIÓN GERENCIA EN SALUD OCUPACIONAL**

BOGOTA D.C.

2015

**DAÑO REPRODUCTIVO RELACIONADO CON EL USO DE PLAGUICIDAS Y/O
PESTICIDAS EN LOS TRABAJADORES DE LA INDUSTRIA AGRICOLA: UNA
REVISIÓN DE LOS AÑOS 1990 A 2014 A NIVEL INTERNACIONAL**

YENNY ADRIANA AGUILAR PALACIOS

LORENA ALEXANDRA CARLIER RANGEL

ASESOR TEMATICO

RICARDO URIEL HERRERA ROJAS

ASESOR METODOLÓGICO:

JORGE ARLEY RAMIREZ CÁRDENAS

FUNDACION UNIVERSITARIA DEL AREA ANDINA

POSGRADOS SALUD

ESPECILIZACIÓN GERENCIA EN SALUD OCUPACIONAL

BOGOTA D.C.

2015

TABLA DE CONTENIDO

Resumen	17
Introducción.....	18
Justificación	20
Objetivo General	21
Objetivos Específicos.....	21
1. Definición y Evolución de los Plaguicidas y/o Pesticidas.....	22
1.1. Definición de los plaguicidas y/o pesticidas.....	22
1.2. Evolución de los plaguicidas y/o pesticidas.....	27
2. Clasificación de Plaguicidas y/o Pesticidas	33
2.1. Insecticidas y/o acaricidas.....	34
2.1.1. Insecticidas organoclorados.....	36
2.1.1.1. <i>Definición de Insecticidas organoclorados.....</i>	<i>37</i>
2.1.1.2. <i>Mecanismo de acción de insecticidas organoclorados.....</i>	<i>38</i>
2.1.1.3. <i>Manifestaciones clínicas por contacto con insecticidas organoclorados.....</i>	<i>38</i>
2.1.1.4. <i>Metabolismo de insecticidas organoclorados.....</i>	<i>39</i>
2.1.1.5. <i>Toxicidad de insecticidas organoclorados.....</i>	<i>40</i>
2.1.1.6. <i>Clasificación química de insecticidas organoclorados.....</i>	<i>41</i>
2.1.1.7. <i>Derivados del difenildicloroetano.....</i>	<i>42</i>
2.1.1.8. <i>Derivados del ciclohexano.....</i>	<i>43</i>
2.1.1.9. <i>Derivados de los ciclodienos policlorados.....</i>	<i>44</i>
2.1.1.10. <i>Derivados de los terpenos policlorados.....</i>	<i>45</i>
2.1.2. Insecticidas organofosforados o inhibidores de colinesterasa.....	46
2.1.2.1. <i>Definición de insecticidas organofosforados.....</i>	<i>46</i>
2.1.2.2. <i>Mecanismo de acción de insecticidas organofosforados.....</i>	<i>48</i>
2.1.2.3. <i>Manifestaciones clínicas por contacto con insecticidas organofosforados.....</i>	<i>49</i>
2.1.2.4. <i>Síndrome muscarínico.....</i>	<i>49</i>
2.1.2.5. <i>Síndrome neurológico.....</i>	<i>49</i>
2.1.2.6. <i>Síndrome nicotínico.....</i>	<i>50</i>
2.1.2.7. <i>Metabolismo de insecticidas organofosforados.....</i>	<i>50</i>
2.1.2.8. <i>Toxicidad de insecticidas organofosforados.....</i>	<i>51</i>

2.1.2.9. Clasificación según la toxicidad de insecticidas organofosforados.	52
2.1.2.10. Paration.....	53
2.1.2.11. Metil paration.....	54
2.1.2.12. Diazinón.	54
2.1.2.13. Malation.	55
2.1.3. Insecticidas carbámicos (carbamatos).	56
2.1.3.1. Definición de insecticidas carbámicos.....	56
2.1.3.2. Mecanismo de acción de insecticidas carbámicos.....	57
2.1.3.3. Manifestaciones clínicas por contacto con insecticidas carbámicos.....	58
2.1.3.4. Metabolismo de insecticidas carbámicos.....	58
2.1.3.5. Toxicidad de insecticidas carbámicos.....	59
2.1.3.6. Aldicarb.	59
2.1.3.7. Propoxur (baygón).	60
2.1.3.8. Tiocarbamatos.....	61
2.1.4. Formamidinas.....	61
2.1.4.1. Mecanismo de acción de las formamidinas.	62
2.1.4.2. Toxicidad de las formamidinas.	62
2.1.4.3. Amitraz.	63
2.1.5. Piretroides sintéticos.....	64
2.1.5.1. Definición de piretroides sintéticos.....	65
2.1.5.2. Mecanismo de acción de piretroides sintéticos.....	66
2.1.5.3. Manifestaciones clínicas por contacto con los piretroides sintéticos.....	67
2.1.5.4. Permetrina.....	68
2.1.5.5. Cipermetrina.	69
2.1.5.6. Fenvalerato.	70
2.1.5.7. Deltametrina.....	71
2.1.6. Insecticidas a base de nereistoxinas y espinosinas.	71
2.1.6.1. Nereistoxinas (evisect).	72
2.1.6.2. Nereistoxinas (cartap).....	73
2.1.6.3. Espinosinas.....	73
2.1.7. Feromonas.....	74
2.1.7.1. Feromonas sexuales.	75
2.1.7.2. Feromonas de agregación.....	76

2.1.7.3. Feromonas de dispersión.....	76
2.1.7.4. Feromonas para atracción y matar (attractidas).....	77
2.1.7.5. Reguladores del crecimiento.....	77
2.2. Herbicidas.....	77
2.2.1. Herbicidas fenoxiacéticos.....	79
2.2.1.1. Definición de herbicidas fenoxiacéticos.....	80
2.2.1.2. Metabolismo de herbicidas fenoxiacéticos.....	80
2.2.1.3. 2-4-D o 2-4 Diclorofenoxiacético.....	80
2.2.1.4. 2-4-5-T: Triclorofenoxiacético.....	81
2.2.2. Herbicidas triazinicos.....	82
2.2.2.1. Definición de herbicidas triazinicos.....	82
2.2.2.2. Simazina.....	83
2.2.2.3. Atrazina.....	83
2.2.3. Herbicidas birpirídilicos.....	84
2.2.3.1. Definición de herbicidas birpirídilicos.....	85
2.2.3.2. Paraquat.....	86
2.2.3.3. Diquat.....	88
2.2.4. Herbicidas derivados de la Urea.....	88
2.2.4.1. Definición de herbicidas derivados de la urea.....	88
2.2.4.2. Mecanismo de acción y propiedades de los herbicidas derivados de la urea.....	89
2.2.4.3. Diurón.....	89
2.2.5. Otros herbicidas.....	91
2.2.5.1. Dalapon.....	91
2.2.5.2. Glifosato.....	92
2.2.5.3. Propanil.....	95
2.3. Fungicidas.....	95
2.3.1. Fungicidas inorgánicos.....	96
2.3.1.1. Azufre.....	97
2.3.1.2. Cobre.....	97
2.3.2. Fungicidas organometálicos.....	98
2.3.2.1. Fungicidas organoestánicos.....	98
2.3.2.2. Fungicidas organomercuriales.....	98
2.3.3. Fungicidas orgánicos.....	99

2.3.3.1. Fungicidas ditiocarbamicos.....	99
2.3.3.1.1. Maneb (etilenbisdiotiocarbamato).....	101
2.3.3.2. Fungicidas fenólicos.	102
2.3.3.3. Fungicidas ftalimídicos.	103
2.3.4. Otros fungicidas orgánicos.	103
2.3.4.1. Quinonas.	103
2.3.4.2. Fungicidas sistémicos.	104
2.3.5. Sulfonamidas.	104
2.3.6. Bencimidazoles.....	105
2.3.7. Tiofanatos.....	105
2.4. Rodenticidas.....	106
2.4.1. Rodenticidas gaseosos.....	106
2.4.1.1. Ácido clanhídrico.	106
2.4.1.2. Bromuro de metilo.....	107
2.4.2. Rodenticidas minerales.	107
2.4.2.1. Arsénico.....	107
2.4.2.2. Fósforo.	109
2.4.2.3. Talio.	110
2.4.3. Rodenticidas orgánicos.....	110
2.4.3.1. Estricnina.	111
2.4.3.2. Antivitaminas k o antagonistas de la vitamina k.....	111
3. Toxicidad de Plaguicidas y/o Pesticidas.....	112
3.1. Definición toxicidad.....	114
3.2. Clasificación de la toxicidad.....	117
3.2.1. Toxicidad relativa.	117
<i>Criterios de clasificación de las sustancias.</i>	<i>122</i>
3.2.2. Toxicidad crónica.....	123
<i>Medidas de Toxicidad Crónica.</i>	<i>124</i>
3.2.2.1.1. Carcinogénesis (oncogénesis).....	125
3.2.2.1.2. Teratogénesis.	125
3.2.2.1.3. Mutagénesis.	126
3.2.2.1.4. Toxicidad para la reproducción.	126
3.3. Cuantificación de tóxicos en el organismo.....	126

3.3.1.	Muestreo biológico de los tóxicos en el organismo.....	127
3.3.3.1	<i>Orina.</i>	128
3.3.1.2	<i>Sangre.</i>	129
3.3.1.3	<i>Cabello.</i>	130
3.3.2.	Biomarcadores de los tóxicos en el organismo.....	130
3.3.2.1.	<i>Marcadores internos de dosis.</i>	131
3.3.2.2.	<i>Marcadores de dosis biológicamente efectivas</i>	132
3.3.2.3.	<i>Marcadores de respuesta biológica.</i>	132
3.3.2.4.	<i>Marcadores de enfermedades.</i>	133
3.3.2.5.	<i>Marcadores de susceptibilidad.</i>	133
3.4.	Toxicodinámica.....	133
3.4.1.	Absorción.....	136
3.4.2.	Distribución.	143
3.4.2.1.	<i>Unión a proteínas.</i>	144
3.4.2.2.	<i>Transporte a tejidos especiales.</i>	145
3.4.2.3.	<i>Transporte a tejido graso.</i>	145
3.4.2.4.	<i>Transporte hacia tejido óseo.</i>	145
3.4.2.5.	<i>Barreras de exclusión.</i>	146
3.4.2.6.	<i>Factores que afectan la distribución:</i>	147
3.4.2.7.	<i>Volumen aparente de distribución.</i>	147
3.4.3.	Excreción.	148
3.4.3.1.	<i>Orina.</i>	148
3.4.3.2.	<i>Heces.</i>	149
3.4.3.3.	<i>Bilis</i>	149
3.4.3.4.	<i>Aire exhalado.</i>	149
3.4.3.5.	<i>Otros mecanismos de secreción.</i>	150
3.4.4.	Metabolismo.	150
3.4.4.1.	<i>Biotransformación Fase I</i>	152
3.4.4.2.	<i>Biotransformación Fase II.</i>	156
3.4.4.3.	<i>Bioactivación.</i>	160
3.4.5.	Toxicocinética.....	162
3.5.	Respuesta tóxica.....	165
3.5.1.	Caracterización de la respuesta tóxica.....	165

3.5.1.1.	<i>Daño celular.</i>	166
3.5.1.2.	<i>Muerte Celular.</i>	170
3.5.1.2.1.	<i>Respuesta de los tejidos a la pérdida de células.</i>	173
3.5.1.3.	<i>Genotoxicidad. Neoplasia significa literalmente “crecimiento nuevo”</i>	174
3.5.2.	Factores que afectan la toxicidad.	178
3.5.2.1.	<i>Influencia del medio.</i>	179
3.5.2.2.	<i>Interacciones químicas.</i>	180
3.5.2.3.	<i>Influencia del organismo receptor.</i>	183
3.6.	Relacion dosis-respuesta.	192
3.6.1.	Curvas Dosis-Respuesta.	193
3.6.1.1.	<i>Potencia vs. Eficacia.</i>	196
3.6.1.2.	<i>Parámetros fármaco-toxicológicos.</i>	197
3.6.1.3.	<i>Efecto tóxico crítico.</i>	198
3.6.1.4.	<i>Lowest observed adverse effect level.</i>	199
3.6.1.5.	<i>Non observed adverse effects level.</i>	199
3.6.2.	Indices de toxicidad.	199
3.6.2.1.	<i>Efectos no-cancerígenos.</i>	200
3.6.2.1.1.	<i>Dosis de Referencia (DdR).</i>	200
4.	Efectos Reproductivos Masculinas y Femeninas por el Uso de Pesticidas y/o Plaguicidas	205
4.1.	Efectos reproductivos masculinos.	206
4.1.1.	Varones con Azoospermia u Oligozoospermia.	206
4.1.2.	Hipogonadismo Masculino – Disminución Tamaño de los Testículos.	209
4.1.2.1.	<i>Causas de Hipogonadismo masculino.</i>	210
4.1.2.1.1.	<i>Hipogonadismo Primario (Hipergonadotrópico).</i>	212
4.1.2.1.2.	<i>Hipogonadismo Secundario (Hipogonadotrópico).</i>	218
4.1.2.2.	<i>Diagnóstico.</i>	220
4.1.3.	Síndrome de Déficit de Testosterona.	222
4.1.4.	Modificación de la Concentración de Hormonas Tiroideas	227
4.1.5.	Cáncer de Testículo.	230
4.1.6.	Cáncer de Próstata.	239
4.1.6.1.	<i>Estadios de cáncer de próstata.</i>	243
5.	Efectos Reproductivos Femeninos	243

5.1.	Cáncer de Mama	243
5.1.1.	Tipos de cáncer de seno.....	252
5.1.1.1.	<i>Carcinoma ductal in situ</i>	253
5.1.1.2.	<i>Carcinoma ductal invasivo (o infiltrante)</i>	253
5.1.1.3.	<i>Carcinoma lobulillar invasivo (o infiltrante)</i>	254
5.1.2.	Tipos de cáncer de seno menos comunes en la mujer	254
5.1.2.1.	<i>Cáncer inflamatorio de seno</i>	254
5.1.2.2.	<i>Enfermedad de Paget del pezón</i>	255
5.1.2.3.	<i>Tumor filoides</i>	255
5.1.2.4.	<i>Angiosarcoma</i>	256
5.1.3.	Tipos especiales de carcinoma invasivo del seno.....	257
5.2.	Endometriosis.....	258
5.2.1.	Prevalencia y epidemiología.....	258
5.2.2.	Patogenia.....	258
5.2.3.	Clasificación.....	264
5.3.	Muerte Embrionaria y Fetal	265
5.3.1.	Clasificación.....	266
5.3.2.	Frecuencia.....	266
5.3.3.	Etiología.....	267
5.3.4.	Cuadro Clínico.....	269
5.3.5.	Diagnóstico.....	271
5.3.6.	Exámenes para detectar muerte fetal.....	273
5.3.7.	Evolución	275
5.3.8.	Consecuencias Anatómicas de la Retención.....	276
6.	Acción Sistema Reprodutor por los Plaguicidas y/o Pesticidas	277
6.1.	Acción sobre el Sistema Reprodutor Masculino y Femenino por los Plaguicidas Organofosforados.....	278
7.	Métodos de Prevención y Elementos de Protección Personal en Personas Laboralmente Expuestas a los Plaguicidas	314
7.1.	Métodos de Prevención en Personas Laboralmente Expuestas a los Plaguicidas	315
7.2.	Elementos de protección personal en personas laboralmente expuestas a los plaguicidas y/o pesticidas.....	318
7.2.1.	Ropa protectora.....	319
7.2.2.	Protección de la cabeza.....	320

7.2.3.	Protección de los ojos y cara	321
7.2.4.	Protección respiratoria.....	322
7.2.5.	Guantes Protectores.....	323
7.2.6.	Prendas de trabajo.	324
7.2.7.	Selección, utilización y mantenimiento del equipo protección personal.	325
7.3.	Protección personal de acuerdo a la tarea realizada por personas laboralmente expuestas a los plaguicidas.....	326
7.3.1.	Protección personal en aplicación con mochila.....	327
7.3.2.	Protección personal con rociadores manuales.	327
7.3.3.	Protección personal con rociado mecánico.	328
7.3.4.	Protección personal con espolvoreado de plaguicidas y/o pesticidas.....	328
7.3.5.	Protección personal en mezcla de plaguicidas y/o pesticidas	329
7.3.6.	Protección personal en embolsado de plaguicidas y/o pesticidas.....	329
7.3.7.	Protección personal en pilotos de aviones que aplican plaguicidas.	330
7.3.8.	Protección personal en actividad del banderillero.....	331
Conclusiones		332
Recomendaciones		335
Bibliografía		337

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Usos más frecuentes de los plaguicidas	25
Tabla 2. Cronología del desarrollo de los plaguicidas y/o pesticidas.....	31
Tabla. 3 Insecticidas y Acaricidas	35
Tabla 4. Niveles toxicidad para el hombre de insecticidas organoclorados	41
Tabla 5. Derivados del Difenildicloroetano	42
Tabla 6. Clasificación según toxicidad.....	52
Tabla 7. Clasificación de los Herbicidas	78
Tabla 8. Herbicidas Fenoxiacéticos.....	79
Tabla 9. Herbicidas birpirídilicos	86
Tabla 10. Fungicidas	95
Tabla 11. Esquema de Toxicidad Relativa	118
Tabla 12. Clasificación del Riesgo Toxicológico de los Plaguicidas según la OMS (Organización Mundial de la Salud)	119
Tabla 13. Categorías de peligro de toxicidad aguda y estimaciones de la toxicidad aguda (ETA)	122
Tabla 14. Factores considerados para el Muestreo de Tóxicos en el Organismo.....	128
Tabla 15. Usos Biomarcadores de Toxicos en el Organismo.....	131
Tabla 16. Capacidades y afinidades de reacciones de conjugación	158
Tabla 17. Diferencias Morfológicas entre Necrosis y Apoptosis	172
Tabla 18. Ocupaciones que Incrementan el Riesgo de Cáncer.....	180
Tabla 19. Herencia y Cáncer	185

Tabla 20. Efecto de la Edad en la Toxicidad.....	186
Tabla 21. Clasificación de la Cancerogenicidad por Peso de la Evidencia.....	203
Tabla 22. Posibles efectos sobre la salud humana de los disruptores endocrinos.....	205
Tabla 23. Causas de hipogonadismo	211
Tabla 24. Sintomatología del Síndrome de Déficit de Testosterona.	223
Tabla 25. Clasificación Cáncer de Testículo de la OMS.....	233
Tabla 26. Factores Pronóstico de Metástasis ocultas en el Cáncer de Testículo.....	234
Tabla 27. Tipos de Pesticidas Organofósforados Usados en Majes (Perú)	282

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación Plaguicidas. Fuente: Córdoba (2006).....	33
Figura 2. DDT. Fuente: Ferrer (2003)	43
Figura 3. Hexaclorociclohexano – Lindano.Fuente: Fernández, Yarto & Castro (2005)	43
Figura 4. Aldrin / Dieldrin. Fuente: Córdoba (2006)	44
Figura 5. Heptacloro. Fuente: Córdoba (2006).....	44
Figura 6. Endosulfán. Fuente: Fernández et al., (2005)	45
Figura 7. Toxafeno. Fuente: Fernández et al., (2005)	45
Figura 8. Ácido fosfórico. Fuente: Córdoba (2006)	46
Figura 9. Fórmula básica organofosforados: Fuente: Córdoba (2006).....	47
Figura 10. Paratión / Paraoxón. Fuente: Ferrer (2003).....	50
Figura 11. Paration. Fuente: Ferrer (2003).....	53
Figura 12. Metalparathion. Fuente: IPCS International programme on chemical safety (1992)	54
Figura 13. Diazinon. Fuente: Ferrer (2003).....	55
Figura 14. Malation. Fuente: Ferrer (2013).....	55
Figura 15. Carbaryl. Fuente: Botello et al (2005).....	56
Figura 16. Ácido carbámico. Fuente: Córdoba (2006).....	57
Figura 17. Aldicarb. Fuente: Botello et al (2005).....	59
Figura 18. Baygón. Fuente: Botello et al (2005)	60
Figura 19. Amitraz. Fuente: Sans, Javier Del Pino (2010).....	63
Figura 20. Estructura química: Piretroides sintéticos. Fuente: Córdoba (2006)	65

Figura 21. Piretroides. Fuente: Córdoba (2006).....	66
Figura 22. Piretroides tipo II. Fuente: Córdoba (2006)	67
Figura 23. Permetrina. Fuente: Botello et al (2005)	68
Figura 24. Cipermetrina. Fuente: Botello et al (2005)	70
Figura 25. Fenvalerato. Fuente: Córdoba (2006)	70
Figura 26. Deltametrina. Fuente: Botello et al (2005).....	71
Figura 27. Evisect. Fuente: Córdoba (2006).....	72
Figura 28. Cartap. Fuente: Córdoba (2006).....	73
Figura 29. Espinosina A / Espinosina D. Fuente: Murillo & Salazar (2011).....	74
Figura 30. 2-4 Diclorofenoxiacético. Fuente: Botello et al (2005)	81
Figura 31. 2-4-5-T: Triclorofenoxiacético. Fuente: Botello et al (2005)	82
Figura 32. Atrazina. Fuente: Dudamel y Wolbert (2008).....	84
Figura 33. Paraquat. Fuente: Córdoba (2006)	87
Figura 34. Diquat. Fuente: Córdoba (2006)	88
Figura 35. Dalapon. Fuente: Córdoba (2006).....	92
Figura 36. Glifosato. Fuente: Groot de Restrepo (2005).....	93
Figura 37. Zineb. Fuente: Córdoba (2006).....	99
Figura 38. Maneb, Zineb, Mancozeb. Fuente: Córdoba (2006)	100
Figura 39. Maneb. Fuente: Córdoba (2006)	102
Figura 40. Folpet. Fuente: Córdoba (2006).....	103
Figura 41. Fases de la intoxicación. Fuente: Dr. Diego González Marchin CEPIS OPS. 2001	134
Figura 43. Reacciones de Reducción Catalizada por Citocromo P-450/ Reacciones Comunes de Oxidación en la Fase I. Fuente: Peña, Carter & Ayala, 2001	154

Figura 44. Reacciones de exposición grupos funcionales. Fuente: Kopplin, 2004	155
Figura 45. Reacciones de Conjugación de Fase II. Fuente: Kopplin, 2004	159
Figura 46. Ejemplos de reacciones de bioactivación. Fuente: Kopplin, 2004	162
Figura 47. Concentración vs Tiempo. Cinética de Primer Orden. Fuente: Peña, Carter & Ayala, 2001	163
Figura 48. Curva Dosis-Respuesta. Compuesto que presenta las dos curvas. 1= curva de dosis efectos tóxicos; y 2= curva de dosis-efectos letales. Fuente: Kopplin, 2006.....	194
Figura 49. Curva Dosis-Respuesta. Compuesto que presenta las dos curvas. 1= curva de dosis- efectos tóxicos; y 2= curva de dosis-efectos letales. Fuente: Kopplin, 2006.....	195
Figura 50. Potencia y Eficacia de 3 Compuestos. Fuente: Kopplin, 2006	196
Figura 51. Clasificación de los sujetos con azoospermia y oligospermia según determinaciones hormonales Fuente: (Moreno, Gargallo , & Lopez de la Torre, 1994)	207
Figura 52. Criterios para la utilización de gonadotropinas en varones infértiles con oligodpermia o azoospermia. Fuente: (Moreno, Gargallo , & Lopez de la Torre, 1994)	208
Figura 53. Fracciones de testosterona plasmática (SHBG: Globulina fijadora de hormonas sexuales). Fuente: Monográfico: Disfunción Eréctil.. 2010.....	224
Figura 54. Anatomía sistema reproductor masculino. Fuente: Jubiz W. , 2002.....	230
Figura 55. Localización Mamaria – Plano Muscular . Fuente: Motzer & Bosl, 2008	245
Figura 56. Estructura de la glándula mamaria. Fuente: Fuente: Motzer & Bosl, 2008.....	246
Figura 57. Ligamentos de Cooper. Fuente: Motzer & Bosl, 2008	247
Figura 58. Anatomía de la glándula mamaria. Fuente: Motzer & Bosl, 2008	248
Figura 59. Sistema de conductos lactíferos. Fuente: Motzer & Bosl, 2008	249
Figura 60. Embrión. Fuente: Cnatingius, Haglund & Kramer, 1998	265

Figura 61. Ropa Protectora. Fuente: Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente, Organización Panamericana de la Salud & Secretaria de Ambiente y Desarrollo Sustentable (2009).....320

Figura 62. Protección de la Cabeza. Fuente: IPCS Programa Internacional de Seguridad en las Sustancias Químicas (1993).....321

Figura 63. Protección de los ojos. Fuente: IPCS Programa Internacional de Seguridad en las Sustancias Químicas (1993).....321

Figura 64. Protección Respiratoria. Fuente: IPCS Programa Internacional de Seguridad en las Sustancias Químicas (1993).....323

Figura 65. Guantes Protectores. Fuente: (IPCS Programa Internacional de Seguridad en las Sustancias Químicas, 1993)324

Resumen

El plaguicida Según la OMS se define como cualquier sustancia o mezcla de ella utilizada para prevenir o controlar plantas o animales indeseables e incluso aquellas otras destinadas a utilizarse como regulador del crecimiento de la planta, defoliante o desecante.

La evolución histórica de estos compuestos viene desde civilizaciones antiguas con el uso de compuestos como el azufre, el arsénico y extractos de tabaco y pimienta, entre otros. Con la revolución industrial y la segunda guerra mundial hubo un desarrollo acelerado de nuevos compuestos químicos denominados plaguicidas que fueron y son utilizados en diferentes actividades desarrolladas por el ser humano.

Estos plaguicidas están clasificados en cuatro grupos denominados como Insecticidas y/o Acaricidas, Herbicidas, Fungicidas y Rodenticidas, cada uno caracterizado con mecanismos de acción, toxicidad y manifestaciones clínicas propias de sus componentes químicos.

Entre los efectos adversos de estos plaguicidas encontramos alteraciones en el sistema reproductor masculino y femenino. Entre las enfermedades más representativas tenemos cáncer de mama y de testículo, endometriosis, muerte embrionaria y fetal, reducción del recuento espermático y de la calidad del esperma, disminución del nivel de testosterona y modificación de la concentración de las hormonas tiroideas.

Para evitar compromisos a nivel funcional en el ser humano por la exposición a estos componentes es importante establecer métodos de control de riesgos adecuados por parte del empleador. Adicionalmente se deben implementar elementos de protección personal para evitar la exposición a los plaguicidas.

Introducción

A través de los años se han desarrollado métodos para enfrentar las plagas que afectan la producción alimentaria y la salud del ser humano. En la antigüedad se empezó utilizando mecanismos naturales como el arsénico y extractos de tabaco y pimiento, agua jabonosa, aguacal, vinagre, trementina, aceite de pescado, salmuera y lejía. No obstante, al observar que su efectividad no era de un 100% se buscaron alternativas sintéticas que mejoraran su capacidad de acción. Estos compuestos químicos fueron denominados como plaguicidas y/o pesticidas (Ascuasiati, 2012, p.24).

Se determinó que los plaguicidas y/o pesticidas tenían un efecto favorable contra las plagas; sin embargo, por medio de estudios científicos se encontró que estos productos químicos tienen efectos a corto y largo plazo sobre la salud humana, por el depósito de éstos en el organismo o efectos acumulativos irreversibles que persisten después de la exposición a estas sustancias (Botello, Rendón, Gold & Agraz, 2005).

Una de las alteraciones más significativas es la toxicidad reproductiva que es dada por los efectos adversos por la exposición a estos agentes químicos, teniendo en cuenta manifestaciones como alteraciones del comportamiento sexual, supresión de la espermatogénesis, cánceres genitales y de mama, reducción de la fertilidad, interrupciones del embarazo y modificación de funciones que dependen de la integridad del proceso reproductivo (Watts, 2007).

La importancia de determinar estas patologías y su influencia en la salud humana tanto de hombres como mujeres laboralmente expuestos a los plaguicidas, lleva a la concientización de esta problemática y con esto a determinar métodos adecuados para un control de los diferentes riesgos que se encuentran en el ambiente laboral y el uso responsable de los elementos de protección

personal especiales. También se busca generar planes de vigilancia epidemiológica acordes a los diferentes compuestos químicos a los que se ven expuestos (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente, Organización Panamericana de la Salud & Secretaria de Ambiente y Desarrollo Sustentable, 2009).

El tipo de estudio para el desarrollo de esta monografía es una revisión de literatura entre 1990 y el 2014, el muestreo se llevo a cabo por medio de la selección de elementos o recolección de información teniendo en cuenta criterios de inclusión como documentos en ingles y español, artículos científicos sobre plaguicidas y alteraciones reproductivas en hombre y mujeres asociados al uso de plaguicidas y/o pesticidas, artículos de bases de datos científicas y bibliotecas como Biblioteca Virtual de Salud en Colombia, scielo, Pubmed, science direct y proquest y consecuentemente que fueran desarrollados entre 1990 hasta el 2014.

La presente monografía desarrolla la temática en siete capítulos. En el primero se abarca la definición y evolución de los plaguicidas; en el segundo se amplía los conceptos con la clasificación de los plaguicidas y sus características; en el tercer capítulo se da una extensa información sobre la toxicidad de estos compuestos; en el cuarto, quinto y sexto capítulo se hace una descripción de los efectos reproductivos en el hombre y la mujer por la exposición a los plaguicidas y/o; en el séptimo capítulo se presentan los métodos de prevención y elementos de protección personal en personas laboralmente expuestas a los plaguicidas. Por último se hacen las conclusiones y recomendaciones del tema.

Justificación

Los plaguicidas y pesticidas han sido creados para exterminar una gran variedad de organismos que pueden afectar la calidad de vida del ser humano. Debido a esto, se ha venido utilizando para proteger los cultivos y para controlar enfermedades que pueden ser transmitidas por vectores. Algunos de estos plaguicidas y pesticidas no se descomponen naturalmente y pueden permanecer largos periodos, incluso años en el ambiente antes de desintegrarse; por esto, pueden acumularse en los tejidos humanos y animales. Por estas características, por su gran actividad biológica y en algunos casos por su alta duración en el ambiente, el uso de los plaguicidas puede llegar a causar efectos adversos en la salud humana y en el ambiente. En la presente monografía se busca describir los efectos a nivel del sistema reproductivo, debido al gran alcance que han tenido estos componentes químicos en la salud de los trabajadores en la agricultura (Ramírez & Lacasaña, 2001).

Debido a esto, se han realizado múltiples estudios científicos para determinar el grado, la proporción y las sustancias químicas, que a través de los años, han producido alteraciones en las funciones biológicas del ser humano. Por esto las personas que se encargan de la producción, importación, almacenamiento, venta y uso de los plaguicidas tienen que concientizarse del papel que desempeñan para garantizar que estos se utilicen en condiciones de seguridad y salud para los trabajadores. Los empleadores, los trabajadores y sus organizaciones también tienen una función principal frente a esta problemática, ya que deben responsabilizarse frente al riesgo de las sustancias que manipulan, a través de diferentes medios de socialización, capacitación e inducción para que haya un manejo adecuado de los plaguicidas.

Objetivo General

Identificar las alteraciones del sistema reproductivo en trabajadores expuestos a plaguicidas y/o pesticidas desde una perspectiva documental de los años 1990 – 2014 a nivel internacional.

Objetivos Específicos

- Describir las características ambientales y de exposición de los trabajadores agropecuarios a pesticidas y/o plaguicidas desde la perspectiva documental entre 1990 y 2014 a nivel internacional
- Determinar la relación existente en la literatura sobre el uso de plaguicidas y/o pesticidas en enfermedades relacionadas con la reproducción humana.
- Reconocer los principales daños reproductivos encontrados en trabajadores agrícolas expuestos al manejo de plaguicidas y/o pesticidas.

1. Definición y Evolución de los Plaguicidas y/o Pesticidas

En este apartado se dará a conocer la definición de los plaguicidas y/o pesticidas según diferentes autores y la Organización Mundial de la Salud y se explicara brevemente los diferentes usos de estos en las actividades humanas. Adicionalmente se hará una descripción muy concreta de la evolución de estos compuestos desde composiciones naturales que eran utilizadas en la antigüedad por diversas civilizaciones para controlar diversidad de plagas, siguiendo con los cambios dados por la revolución industrial y finalizando con los últimos adelantos científicos en el desarrollo de los plaguicidas.

1.1. Definición de los plaguicidas y/o pesticidas

El plaguicida se puede definir según la Organización Mundial de la Salud como “cualquier sustancia o mezcla de ella utilizada para prevenir o controlar plantas o animales indeseables e incluso aquellas otras destinadas a utilizarse como regulador del crecimiento de la planta, defoliante o desecante” (Morell & Candela, 1998, p.10).

Menéndez (2009) afirma: “Dentro del término general de plaguicidas se incluyen aquellas sustancias que deliberadamente se introducen en el ambiente para controlar o eliminar determinados organismos vivos (plagas) considerados perjudiciales para los intereses del hombre” (p.455). Sin embargo, las plagas pueden controlarse por medio de otras técnicas, a través del uso de agentes biológicos y físicos; no obstante, desde hace 50 años se ha preferido el uso de forma masiva de plaguicidas químicos sintéticos.

El primer principio toxicológico y farmacológico es que toda sustancia química a determinadas dosis es nociva para los seres vivos. “Sobre todo cuando se trate de sustancias que se reconocen tóxicas para un determinado escalón biológico, a pesar de las diferencias anatómicas, fisiológicas y de sensibilidad entre las distintas especies” (Repetto, 1995, p. 558)

La incidencia indeseable de estos productos puede ser de forma directa o indirecta y también de carácter ocasional o reiterado. Repetto (1995) refiere que la incidencia directa se puede dar en casos como accidentes o incendios en fábricas, depósitos o vehículo de transporte, y en aplicaciones excesivas. En este caso pueden estar expuestos los operarios de manufacturas y aplicadores (p. 559). La exposición directa o indirecta continuada se da en los consumidores de productos contaminados.

Una característica fisicoquímica de la mayoría de plaguicidas es la liposolubilidad que les da la propiedad de ser absorbidos por la piel y membranas de los animales y de las paredes externas de los animales, pasando a la vía sistémica. La retención de residuos de plaguicidas por los alimentos se da por los compuestos más persistentes o estables ante la humedad, luz, oxidantes o procesos metabólicos, como son los productos organoclorados, organometálicos y algunos carbamatos (Repetto, 1995).

Los plaguicidas son usados en muchos campos de la actividad humana, pero son más representativos o característicos en la agricultura y la salud pública. Se calcula que aproximadamente el 85% de los plaguicidas sintéticos empleados a nivel mundial son utilizados en el sector agrario y el 10% en campañas sanitarias. Los plaguicidas se han desempeñado de forma significativa en el aumento de la productividad agrícola. Se deduce que sin ellos se disminuiría la producción de alimentos aproximadamente en un 30%. Adicionalmente, el uso

extendido de plaguicidas en campañas de salud pública ha reducido la morbilidad y mortalidad en enfermedades causadas y transmitidas por vectores (Menéndez, 2009, p. 455).

Los trabajadores que se encuentran en actividades agrícolas se caracterizan por tener un mayor grado de exposición a los plaguicidas por la manipulación directa de dichas sustancias. Se ha determinado, según la Organización Mundial de la Salud, que cada año se originan a nivel mundial aproximadamente un millón de intoxicaciones agudas por exposición a plaguicidas, encontrando una proporción de personas que mueren entre el 0,4% y el 1.9%. La exposición a nivel laboral se encuentra dentro del 70% de estos casos mortales. Adicionalmente, la exposición de forma continua a bajas dosis de estas sustancias se ha relacionado con un amplio grupo de alteraciones a mediano y largo plazo, como cáncer, alteraciones de la reproducción y del sistema nervioso, entre otros (García, Ramírez & Lacasaña, 2002).

El manejo que se da a los plaguicidas es múltiple y variado, en la agricultura son utilizados en un 85% frente a la producción mundial y controlan de forma química los múltiples tipos de plagas que reducen la cantidad y calidad de las cosechas de alimentos y otros vegetales (Ramírez & Lacasaña, 2001).

En salud pública se utiliza un 10% de la fabricación total de plaguicidas. Se usa sobre todo para el control de enfermedades transmitidas por vectores, como la malaria, la enfermedad de Chagas o el dengue, etc. Adicionalmente, se utilizan para el control de roedores, en la potabilización del agua y en la erradicación de cultivos cuyos productos sean drogas ilícitas (García et al., 2002).

Los plaguicidas también son utilizados en reservas naturales o artificiales de agua con el fin de evitar el desarrollo de hierbas, algas, hongos y bacterias. En la industria se usan en la fabricación

de equipos eléctricos, neveras, tapices, papel, cartón y materiales para embalaje de alimentos, entre otros, para evitar en estos productos la aparición de bacterias, hongos, algas, levaduras o que sean menoscabados por plagas de insectos y roedores (Ramirez & Lacasaña, 2001).

No obstante, los plaguicidas son utilizados en diversos campos de trabajo y producción en la sociedad como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Usos más frecuentes de los plaguicidas

Actividad	Uso
Agricultura	Control de las múltiples plagas que afectan las cosechas en cualquiera de sus etapas.
Salud Pública	Control de vectores enfermedades como malaria, dengue, enfermedad de Changas, oncocercosis, peste, fiebre amarilla, filariasis, tripanosomiasis, esquistosomiasis, leishmaniosis y tifo. Control de plagas (roedores) y erradicación de plantaciones cuyo producto final sea droga ilícita.
Ganadería y cuidado de animales domésticos	Desinfección de ganado ovino y de animales domésticos como perros y gatos.
Tratamiento de estructuras	Tratamiento de edificios públicos y privados, oficinas, hospitales, hoteles, cines, teatros, restaurantes, escuelas y supermercados, tiendas de departamentos, instalaciones deportivas, bodegas de

	almacenamiento de alimentos y en la industria ferroviaria y de navegación marítima y aérea.
Mantenimiento de áreas verdes	Tratamiento de parques, jardines, áreas de recreo, campos de golf y autopistas, vías férreas, andenes, torres con líneas de alta tensión y postes.
Mantenimiento de reservas de agua	Tratamiento de grandes reservas de agua, naturales o artificiales, presas, embalses, diques, depósitos, estanques piscícolas, canales, albercas y piscinas.
Industria	En fabricación de neveras, equipos eléctricos, resinas, pegamentos, pastas, ceras, líquidos limpiametales, tiendas de campaña, velas para navegación, redes para deporte, tapetes, alfombras y tapices, en la industria de la madera, materiales para embalaje de alimentos, cartón y múltiples productos de papel. En la industria de la alimentación, para la preservación de alimentos frescos como carnes y pescados.
Hogar	Incorporados en productos como cosméticos, champús, jabones y repelentes de insectos. Se usan en el lavado y secado de alfombras, en desinfectantes caseros y en productos para el cuidado de mascotas y plantas, además del uso de insecticidas.

FUENTE: Adaptado de Ramirez y Lacasaña (2001) por Aguilar y Carlier (2015)

1.2. Evolución de los plaguicidas y/o pesticidas

Ascuasiati (2012) afirma que “Los historiadores han seguido la utilización de plaguicidas desde el uso del fuego para poder luchar contra las plagas hasta la época de Homero (1000 años A.C.), correspondiendo a los primeros registros de insecticidas y la quema de azufre como fumigante”. También se encuentra que con el uso de algunos productos repelían las moscas y con algunas esencias se podían tratar las momias (p.24).

Plinio el Viejo (23 – 79 A.C.) en su obra “Historia Natural” registra los primeros usos de insecticidas y señala la utilización del arsénico y extractos de tabaco y pimienta, agua jabonosa, agua-cal, vinagre, trementina, aceite de pescado, salmuera y lejía. Se sabe que en Egipto, hace 5000 años, domesticaron al hurón o mangosta para el control de las ratas (Ascuasiati, 2012, p.24).

Por el consecuente daño a la naturaleza debido al avance de la civilización, se desarrolló un desequilibrio ecológico que llevó a alterar de forma significativa la agricultura. Esta idea incentivó la búsqueda de soluciones contra las plagas y el aprovechamiento de la capacidad de insecticida de productos naturales como el crisantemo y el tabaco, alternativa que data de los siglos XVII – XVIII. No obstante, los daños causados por plagas se le atribuían a la ira de Dios o a los espíritus malignos, las brujas y los duendes o diablillos, que se conceptualizaban como los enemigos de las fuerzas protectoras en el mundo (Ascuasiati, 2012, p.25).

Con la Revolución Industrial, se acrecentó la capacidad de producción y almacenamiento, con esto se demandó que se protegieran los alimentos en todas las etapas del proceso. Como consecuencia, la nueva industria química desarrolló y lanzó al mercado numerosos compuestos inespecíficos para poder combatir las plagas. Esta segunda etapa en la historia de los plaguicidas

se desarrolla desde mediados del siglo XIX hasta principios del siglo XX. Estos nuevos productos adquirieron una gran demanda en el mercado, ya que eran económicos y eficaces, no obstante, un gran porcentaje de ellos eran considerablemente tóxicos (Botello, Rendón, Gold & Agraz, 2005).

El primer éster del ácido fosfórico fue sintetizado por Lassaigne en 1820. Repetto (1995) afirma: “Sus efectos adversos sobre los seres vivo (ratas) fueron observados por Lung y Kreuger en 1932” (p.571). Saunder, en Inglaterra, y Schröder, en Alemania, trabajaron con ellos para preparar gases de guerra, y el segundo de los citados describió en 1937 la estructura química requerida para su actividad anticolinesterasa. En 1874, Zeidler sintetizó y descubrió un producto con estructura correspondiente al diclorodifeniltriclorometano para el cual no se encontró aplicación (Repetto, 1995).

En 1906, Arbusow sintetizó el primer fosfato y fosfonato. Balareff preparó el primer éster del ácido fosfórico en 1914. Gerhar Schrader y colaboradores realizaron estudios sobre este tema en Alemania, encontrando en sus investigaciones el aspecto quizás más importante en la aplicación de estos productos: la acción insecticida sistémica, ejercida también en animales y en vegetales. El Bladán o TEPP (tetraetilpirofosfato) fue el primer compuesto producido de forma industrial y utilizado en Alemania como insecticida (Córdoba, 2006, p.139).

En Estados Unidos, a mediados de 1920, se empieza la tercera etapa de la historia de los plaguicidas, con la síntesis y la utilización de los dinitroderivados. Aunque, muchos plaguicidas orgánicos se sintetizan en la década de 1930, y su uso se amplió hasta después de 1940. Córdoba (2006, p.133) refiere:

En el año 1924 un laboratorio suizo inició la búsqueda de productos activos contra la polilla y después de sintetizar y ensayar muchísimos productos, llegó a la conclusión, en 1939, de que el mejor era el producto descrito por Zeidler que correspondía al compuesto que hoy se conoce como DDT. Su eficacia era tal, que se patentó en 1940. Se comprobó que el producto era letal para muchos insectos, aparte de la polilla, y fue muy importante su papel durante la Segunda Guerra Mundial, salvando vidas que de otro modo se hubieran perdido por causa de enfermedades producidas por los insectos.

El DDT se utilizó en la Segunda Guerra Mundial para proteger a los soldados estadounidenses contra enfermedades transmitidas por vectores y posteriormente se empezó a utilizar de forma abundante en la agricultura y también para el control de otros insectos vectores de enfermedades (Ramirez & Lacasaña, 2001).

Debido al buen funcionamiento observado en el DDT; se crearon y utilizaron diversos insecticidas organoclorados con estructura química similar. Debido a que estos productos eran eficaces, económicos y fáciles de usar, se creyó que con su uso se podría liberar de todas las plagas que afectaban la calidad de la agricultura. Esta idea llevó a que hubiera una ampliación en su utilización (Botello, et al., 2005).

Los plaguicidas organofosforados se desarrollaron por las investigaciones sobre gases neurotóxicos que se hicieron en Alemania durante la Segunda Guerra Mundial. “Investigadores norteamericanos y británicos consiguieron durante la guerra sintetizar un segundo producto que correspondió al hexacloruro de benceno o hexaclorociclohexano conocido hoy como HCB o HCH” (Córdoba, 2006, p.133). Se encontró que varios lotes de HCB tenían características insecticidas diferentes y se especuló en la posibilidad de que hubieran isómeros diferentes;

debido a esto, se identificaron y se comprobó que el isómero gama era el más activo como insecticida. Este isómero gama HCB se conoce hoy como gamexano o lindano (Córdoba, 2006).

Consecuentemente, debido a la realización de procesos de síntesis y partiendo del DDT Y HCH, desde 1940 se facilitó el comienzo a un gran número de productos, como los fueron el DDD o DDE, metoxicloro, clordano, endosulfán, endrin, etc. No obstante, su desarrollo comercial no se dio de forma inmediata. Los herbicidas sintéticos se incorporaron al mercado después de la Segunda Guerra Mundial (Córdoba, 2006).

En esta tercera etapa se crearon un número alto de plaguicidas sintéticos, teniendo en cuenta también los fungicidas y rodenticidas. En esa etapa se han dado numerosas intoxicaciones agudas de forma individual y amplia. Debido a esto, se han observado numerosos problemas a nivel ambiental de importancia por el uso de estos xenobióticos, como su acumulación gradual en las cadenas tróficas (biomagnificación) y sus efectos nocivos, a corto y largo plazo, para la estabilidad de los ecosistemas y los seres vivos incluyendo al hombre (Botello, et al., 2005).

A finales del siglo XIX ya se conocían algunos métodos para el control biológico de las plagas, sin embargo, para los agricultores y las autoridades agrícolas fue mucho más sencillo, rápido y económico seguir utilizando los plaguicidas sintéticos (Botello et al., 2005).

Esta última etapa en la historia de los plaguicidas se está caracterizando por la exploración de compuestos menos nocivos para la salud y el ambiente; también por la búsqueda de métodos distintos para el control de plagas, en particular, los que no utilizan plaguicidas sintéticos o lo hacen en cantidades pequeñas, como el manejo integrado de plagas (Botello, et al., 2005).

Lamentablemente, en los países en desarrollo, al estar sujetos a diferentes grados de presiones técnicas, económicas y políticas, hacen que se propicie la continuidad en el uso de plaguicidas de “primera generación”, sin darle un grado de valor e importancia suficiente a los efectos adversos en el ambiente y la salud que pueden provenir de su utilización, sobre todo a largo plazo (Botello, et al., 2005).

Para entender de forma más sencilla la evolución de los plaguicidas y/o pesticidas se resume todo este proceso en la tabla 2.

Tabla 2. Cronología del desarrollo de los plaguicidas y/o pesticidas

Período	Ejemplo	Fuente	Características
1800 – 1920	Primeros plaguicidas orgánicos, nitrofenoles, clorofenoles, creosota, naftaleno, aceites de petróleo	Química orgánica, productos derivados de la elaboración de gas de carbón, etc	Con frecuencia carecen de especificidad y eran tóxicos para el usuario o para organismos que no eran los destinatarios.
1945 – 1955	Productos orgánicos clorados, DDT, HCCH, ciclodien, clorados	Síntesis orgánica	Persistentes, buena selectividad, buenas propiedades agrícolas, buenos resultados en materia de salud

			pública, resistencia, efectos ecológicos nocivos.
1945 – 1970	Inhibidores de la Síntesis orgánica, colinesterasa, compuestos organofosforados, carbamatos	buena utilización de las relaciones estructura-actividad	Menor persistencia, cierta toxicidad para el usuario, algunos problemas ambientales
1970 – 85	Piretroides sintéticos, avermectinas, imitaciones de las hormonas juveniles, plaguicidas biológicos.	Perfeccionamiento de las relaciones estructura-actividad, nuevos sistemas de selección de objetivos.	Cierta falta de selectividad, resistencia, costos y persistencia variable.
1985 en adelante	Organismos obtenidos por la ingeniería genética	Transferencia de genes para plaguicidas biológicos a otros organismos y a plantas y animales beneficiosos. Alteración genética de las plantas para que	Posibles problemas con mutaciones y fugas, perturbación de la ecología microbiológica, monopolio de los productos.

resistan mejor a los efectos no deseados de los plaguicidas.

FUENTE: Adaptado de Stephenson y Solomon (citado por Ongley E.D, 1997), por Aguilar y Carlier 2015

2. Clasificación de Plaguicidas y/o Pesticidas

La producción de los plaguicidas se precisa por ser amplia y múltiple. Teniendo el concepto de plaguicida surgen en el mercado una extensa serie de productos que se diversifican y se concentran en diferentes grupos teniendo en cuenta sus particularidades químicas y su mecanismo de acción. (Ascuasiati, 2012).

Teniendo en cuenta esto, el medio más práctico para agruparlos y la clasificación más aceptada a nivel mundial se da con base en el efecto que producen sobre las plagas (figura 1). A nivel mundial los más estudiados son los insecticidas organosintéticos por su alto consumo, daños a la salud y persistencia y residualidad (Córdoba, 2006).



Figura 1. Clasificación Plaguicidas. Fuente: Córdoba (2006)

2.1. Insecticidas y/o acaricidas

Este tipo de plaguicida se subdivide en inorgánico, biológico y sintético. Los principales insecticidas inorgánicos son derivados del plomo, arsénico y cobre y se utilizaron antes de empezar a manejar el DDT; no obstante, su uso en la actualidad es casi nulo por su alta potencialidad contaminante, su alta persistencia y sus graves efectos al ambiente y la salud de los aplicadores y consumidores (Botello, et al., 2005).

Los insecticidas botánicos se obtienen de algunas plantas y se pueden aplicar solos, o combinados con otros ingredientes; se caracterizan por ser de baja persistencia y de un costo elevado, debido a esto, su baja utilización. El más conocido es el piretro, el insecticida botánico más antiguo (Botello, et al., 2005).

Los insecticidas biológicos atacan a las plagas provocándoles enfermedades. Entre los más conocidos está el *Bacillus Thuringiensis* con el cual se han creado algunas cepas específicas para controlar algunos insectos y el virus de la polihedrosis nuclear. Estos insecticidas no contaminan el ambiente y la mayoría de veces no alteran el equilibrio ecológico ni la salud del hombre. Frente a los insecticidas sintéticos, se tiene los organoclorados, organofosforados, carbámicos, piretroides, feromonas y reguladores del crecimiento (Botello, et al., 2005).

Los insecticidas y/o acaricidas se pueden clasificar en ocho tipos como se muestra en la tabla 3.

Tabla. 3 Insecticidas y Acaricidas

Grupo	Tipo
Organoclorados	DDT y Compuestos análogos Hexaclorociclohexano y Compuestos análogos. Dienos. Indenos Clorados. Terpenos o Canfenos policlorados. Otros Clorados.
Organofosforados	Parathion, TEPP (tetraelpirofosfato), Metilparathion, Fosdrín. DDVP (diclorvo), Diazinón.
Carbámicos	Aldicarb Propoxur (Baygón) Tiocarbamato
Formamidinas	Amitraz
Piretroides	Aletrina Tetrametrina Fenotrina

	Cipermetrina
	Permetrina
	Fenvalerato

Insecticidas a base de	
nereistoxinas y espinosinas	

Feromonas	Feromonas Sexuales
	Feromonas de Agregación
	Feromonas para Atracción y Matar (Atracticidas)
	Feromonas de dispersión

Reguladores del crecimiento	Benzoilfenil ureas
-----------------------------	--------------------

FUENTE: Adaptado de Botello, 2005, por Aguilar y Carlier 2015

2.1.1. Insecticidas organoclorados.

Los insecticidas organoclorados se han usado para controlar los insectos que inciden en la actividad agrícola, pecuaria y también en el manejo de vectores de enfermedades (Medina, et al., 2010). No obstante, en un gran porcentaje de países desarrollados estos insecticidas han sido sustituidos por otros con propiedades ambientales y toxicológicas menos adversas; sin embargo, un gran número de países en desarrollo todavía lo utilizan. Por su persistencia, los residuos de estos productos se siguen observando en el ambiente y en los seres vivos, como las aves rapaces, los peces carnívoros y los seres humanos (Botello, et al., 2005).

2.1.1.1. Definición de Insecticidas organoclorados.

Estos insecticidas se caracterizan por su estructura química, peso molecular alto y su baja volatilidad. Adicionalmente, estos compuestos desde el punto de vista toxicológico son estimulantes del Sistema Nervioso Central (Córdoba, 2006).

Los organoclorados son derivados halogenados de hidrocarburos: 1) Acíclicos, 2) aromáticos y 3) ciclodiénicos. En general, son insolubles en disolventes polares, solubles en disolventes de baja polaridad, muy estables química y bioquímicamente, su vida media en el ambiente es superior a los diez años. En muchos casos, sus productos de degradación parcial son más estables que el compuesto original (Botello, et al., 2005).

Los insecticidas organoclorados tienen variadas estructuras moleculares, sin embargo Córdoba (2006, p.122) afirma que presentan en común las siguientes características:

- a) Son hidrocarburos cíclicos de origen sintético.
- b) Son muy estables en diferentes ecosistemas por su poca degradabilidad, debida a que el átomo del cloro sustituyente en la molécula es relativamente no reactivo.
- c) Tienen altos coeficientes de partición y por lo tanto van a acumularse en ambientes hidrofóbicos como materia orgánica del suelo o depósitos grasos del hombre y de los animales. Esta característica se da porque el enlace C-Cl es no polar. Además sufren procesos de biomagnificación a través de las cadenas tróficas por lo cual se cree que sean más tóxicas a largo plazo.
- d) Son neurotóxicos para el hombre y demás vertebrados.
- e) Están clasificados entre los plaguicidas de mediana a baja toxicidad aguda.

- f) Son sospechosos de efectos a largo plazo de Neuropatías, Cáncer, Inducción enzimática, Mutagénesis y teratogénesis.

2.1.1.2. Mecanismo de acción de insecticidas organoclorados

El mecanismo de acción tóxica no está totalmente claro. Se cree que los sitios primarios de la acción tóxica de los insecticidas organoclorados son las fibras sensitivas, motoras y la corteza motora. El mecanismo de acción se conoce de forma incompleta. No obstante, la evidencia actual apunta a que estos compuestos pueden alterar el transporte de sodio y potasio a través de las membranas de los axones (Córdoba, 2006, p.123).

2.1.1.3. Manifestaciones clínicas por contacto con insecticidas organoclorados.

Normalmente en el comienzo de la sintomatología se observan cambios en el comportamiento, como miedo o agresividad y una respuesta violenta a estímulos que habitualmente no exceden los umbrales de tolerancia. También se observa intranquilidad motora y aumento de la frecuencia de los movimientos espontáneos (Córdoba, 2006). A continuación se presenta una serie de manifestaciones neuromusculares que se caracteriza por con un leve temblor que es similar al comienzo a una reacción de temor; más tarde se caracteriza por un temblor intencional y de aparición intermitente. En la mayoría de los casos se da de forma descendente la actividad neuromuscular, empezando con blefaroespasmo, fasciculaciones de los músculos de la cara, cuello, extremidades inferiores. Cuando la acción del tóxico se aumenta, el paciente se agita con mayor frecuencia y principia a perder la coordinación (Córdoba, 2006).

“Estos síntomas van aumentando, llevando a convulsiones que son tonicoclónicas con posiciones de opistófonos, nistagmus, rechinar de dientes y quejidos. Finalmente, el paciente entra en coma y permanece así varias horas antes de morir” (Córdoba, 2006, p.135). Algunos pacientes mueren durante un acceso compulsivo por disnea y paro respiratorio, especialmente en accesos prolongados. Normalmente, en estos casos se encuentra cianosis evidente, sobre todo en niños (Córdoba, 2006).

Con el uso de algunos productos se puede observar alteración entre las fases convulsivas con periodos de depresión. “Con los derivados del HBC o HCH se presenta un aumento de la temperatura corporal hasta límites incompatibles con la vida (44-45 grados centígrados) causado por la actividad muscular o también por interferencia de los centros termorreguladores”. Se pueden encontrar otros síntomas o signos clínicos dependiendo de la vía de entrada del tóxico, manifestándose con vómitos, diarrea, edema pulmonar, tos, erupciones cutáneas, etc (Córdoba, 2006).

2.1.1.4. Metabolismo de insecticidas organoclorados.

Los insecticidas organoclorados son metabolizados a nivel hepático. Estos compuestos al ser almacenados en la grasa del hombre y de los animales sufren un proceso llamado declorinación, en el cual solo una fracción es oxidada y se transforma en derivados hidrosolubles. Finalmente son excretados por el riñón de una forma muy lenta (Córdoba, 2006).

Se observa entonces, que el DDT pierde un átomo de cloro para transformarse en DDE; el DDT y DDE son almacenados en el tejido adiposo. Es así como una pequeña porción es oxidada y transformada en un derivado hidrosoluble del ácido acético: el DDA que es excretado por el riñón (Córdoba, 2006). El aldrín es metabolizado por enzimas microsomales hepáticas a su correspondiente epóxido (dieldrin) bastante liposoluble. Adicionalmente, el lindano se metaboliza

por progresiva declorinación, conjugación glutatiónica, hidroxilación y se excreta en la orina en forma de triclorofenoles (Córdoba, 2006).

2.1.1.5. Toxicidad de insecticidas organoclorados.

Los insecticidas organoclorados nombrados anteriormente se diferencian ampliamente frente al grado de toxicidad y la capacidad de almacenamiento. Adicionalmente, la toxicidad no siempre es paralela al grado de almacenamiento, sino que interceden otros factores como son la liposolubilidad, la rata metabólica y la velocidad de excreción (Córdoba, 2006).

El endrín es más tóxico que el dieldrín y a su vez es almacenado muy poco. Córdoba (2006, p.123) afirma:

Lo contrario sucede con el dieldrín, esto es explicable ya que en la molécula de endrín, el enlace C-Cl en posición 9 es susceptible al ataque oxidante rompiendo rápidamente la molécula, mientras en el dieldrín es imposible, y como consecuencia se observa que en una intoxicación crónica nunca se va a encontrar endrín ya que es metabolizado y excretado rápidamente.

También se ha evidenciado que el lúndano (isómero gama) es metabolizado y excretado de forma rápida en forma de compuestos fenólicos. El metoxicloro es menos tóxico que el DDT Y mucho menos acumulable (Córdoba, 2006). Los niveles de toxicidad en el hombre por este tipo de insecticidas se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Niveles toxicidad para el hombre de insecticidas organoclorados

COMPUESTO	TOXICIDAD PARA EL HOMBRE
Endrín	+++
Aldrín	+++
Dieldrín	+++
DDT	++
Lindano	++
Heptacloro	++
Toxafeno	++
Altamente tóxico	+++
Medianamente tóxico	++

FUENTE: Adaptado de Córdoba (2006) por Aguilar y Carlier 2015

2.1.1.6. Clasificación química de insecticidas organoclorados.

Córdoba (2006, p.125), refiere que a nivel químico se encuentran varias estructuras de insecticidas organoclorados y se pueden clasificar de la siguiente manera:

- a) DDT y Compuestos análogos: En este grupo se encuentra el DDT, DDD, clorobencilato, dicofol, metoxicloro, pertane.
- b) Hexaclorociclohexano y Compuestos análogos: A este grupo pertenecen el HBC o HCH y el lindano o gamexano.

- c) Dienes: En este grupo están el aldrín, dieldrín, endrín, isodrín y telodrín
- d) Indenos Clorados: Este grupo está conformado por el clordano, heptacloro y hostatox.
- e) Terpenos o Canfenos policlorados: Son mezclas de terpenos o canfenos clorados y están el toxafeno y el strobane.
- f) Otros Clorados: Son compuestos que no pertenecen a ninguna de las estructuras químicas anteriores, pero comparten sus características químicas, son hidrocarburos aromáticos clorados y poseen las mismas propiedades fisicoquímicas. En este grupo se encuentran el clorbencide, clorgenson, endosulfán, paradiclorobenceno, tetradifón y tetrasul.

2.1.1.7. Derivados del difenildicloroetano.

El Difenildicloroetano puede presentar los siguientes derivados de acuerdo con los radicales sustituyentes: DDT (p.p'-dicloro-difenil-tricloroetano), DDD (diclorodifenildicloroetano) y Metoxicloro (Córdoba, 2006). Estos derivados se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Derivados del Difenildicloroetano

R1	R2	R3	Compuesto
-Cl	-Cl	-Cl	DDT
-Cl	-Cl	-H	DDD
-OCH3	-OCH3	-Cl	Metoxicloro

FUENTE: Adaptado de Córdoba (2006) por Aguilar y Carlier 2015

El DDT se caracteriza por ser muy estable a nivel químico y bioquímico; sin embargo, en algunas situaciones, se transforma en p.p'-DDE (DDE), que se caracteriza por no tener propiedades insecticidas, siendo más estable y persistente que el DDT. Las propiedades físicas y químicas de los semejantes del DDT (metoxicloro: DDD TDE y Dicofol) son similares (Córdoba, 2006).

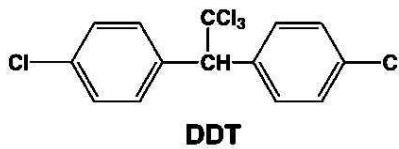


Figura 2. DDT. Fuente: Ferrer (2003)

2.1.1.8. Derivados del ciclohexano.

El principal representante de los derivados de hidrocarburos alicíclicos es el hexaclorociclohexano o hexacloruro de benceno (HCH ó BHC). El HCH técnico, es una mezcla de ocho isómeros de los cuales solo el isómero gamma (lindano) tiene actividad insecticida (Botello, et al., 2005, p. 179).

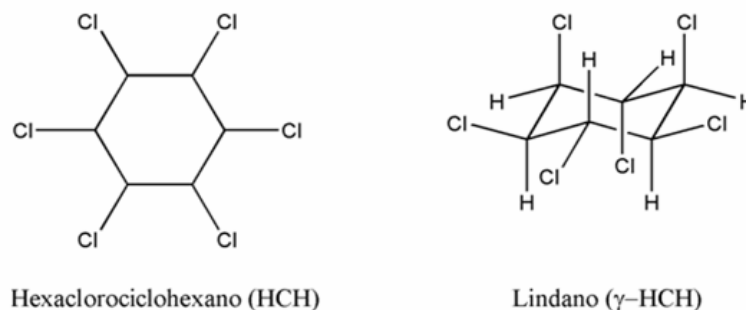


Figura 3. Hexaclorociclohexano – Lindano. Fuente: Fernández, Yarto & Castro (2005)

2.1.1.9. Derivados de los ciclodienos policlorados.

En el grupo de hidrocarburos ciclodiénicos se encuentran el aldrin, dieldrin, endrin, heptacloro, endosulfán, mirex, clordecona (kepona) y clordano. Se han dejado de utilizar estos productos en muchos países por sus propiedades contraproducentes a nivel ambiental y toxicológico (Botello, et al., 2005).

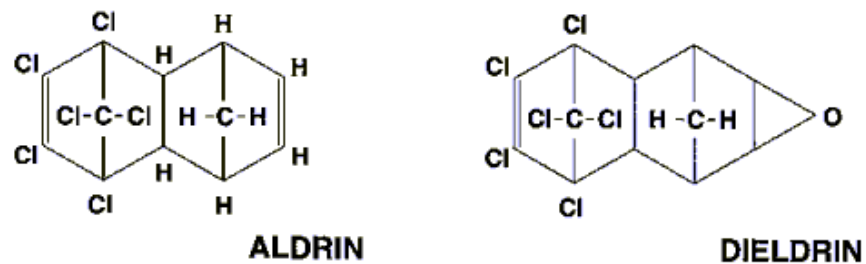


Figura 4. Aldrin / Dieldrin. Fuente: Córdoba (2006)

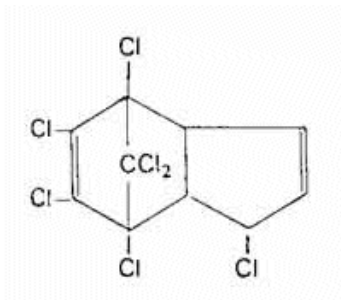


Figura 5. Heptacloro. Fuente: Córdoba (2006)

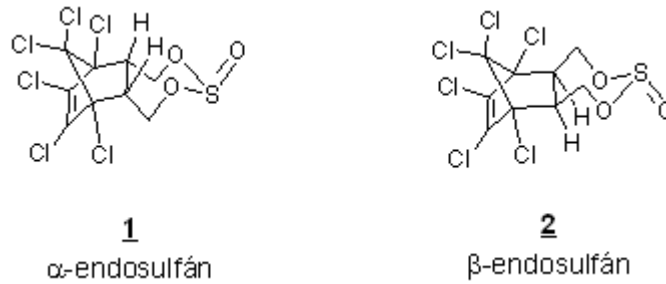


Figura 6. Endosulfán. Fuente: Fernández et al., (2005)

2.1.1.10. Derivados de los terpenos policlorados.

El toxafeno (canfeclor) es una combinación de canfenos policlorados y todavía se usan de forma extensa en muchos países. No obstante, ha sido prohibido en otros países, debido al desconocimiento frente a las sustancias que forman parte de este producto (Botello, et al., 2005, p. 179).

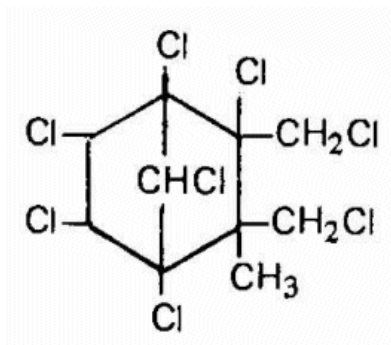


Figura 7. Toxafeno. Fuente: Fernández et al., (2005)

2.1.2. Insecticidas organofosforados o inhibidores de colinesterasa.

Estos productos se utilizan de forma muy variada como insecticidas, nematicidas y defoliantes. Se encuentran el diazinón, el monocrotofos, malation, el paration, el metil paration y el fosdrin. Habitualmente, son poco estables a nivel químico y bioquímico, por esto, su tiempo de vida ambiental media varía entre una semana a unos meses (Botello, et al., 2005).

Los organofosforados varían tanto en propiedades químicas como biológicas. “Su toxicidad aguda para insectos y mamíferos puede ser dese muy baja hasta muy elevada. La mayoría se degradan rápidamente en el ambiente, aunque otros son relativamente estables” (Botello, et al., 2005, p. 182). En general, tienen baja persistencia en el ambiente, se biodegradan con facilidad, son sensibles a la luz y tienen poca tendencia a acumularse en la cadena trófica. Algunos son más tóxicos para los enemigos naturales de las plagas que para estas (Botello, et al., 2005).

2.1.2.1. Definición de insecticidas organofosforados.

Son ésteres del ácido fosfórico y sus homólogos como el fosfónico, tifosforico, ditiofosfórico.

La fórmula del ácido fosfórico es (Córdoba, 2006):

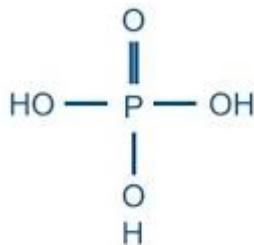


Figura 8. Ácido fosfórico. Fuente: Córdoba (2006)

Y la fórmula básica de los insecticidas organofosforados se considera de la siguiente manera:

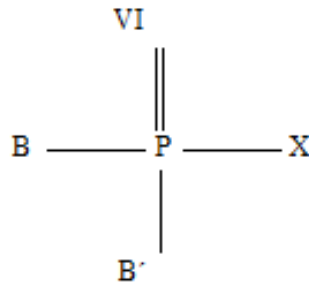


Figura 9. Fórmula básica organofosforados: Fuente: Córdoba (2006)

B y B' corresponden a radicales alquilo o alcoxi (o-alquil), radicales aril ariloxi (o-arilo) y se denominan grupos básicos. "X constituye el grupo ácido que generalmente es un residuo de ácido orgánico o inorgánico, como diferentes grupos alquil, alcoxi, arilo, tioles, etc" (Córdoba, 2006, p.124). VI es un átomo del sexto período de la tabla periódica, usualmente oxígeno o azufre que se une al fósforo por un enlace doble. El grupo sustituyente en X es el más importante, ya que de éste dependen las propiedades fisicoquímicas y farmacológicas del compuesto (Córdoba, 2006).

Tienen en común las siguientes características:

- a) Son ésteres del ácido fosfórico o sus homólogos. Estos ésteres fosforados, se hidrolizan en mayor o menor proporción dependiendo de su estructura química, biodegradándose y desapareciendo rápidamente del ecosistema.
- b) La porción fosfato, tio o ditiofosfato de la molécula le imparte algo de polaridad y por lo tanto tendrán diferentes grados de liposolubilidad y no serán bioacumulables.
- c) Su volatilidad es muy variable, se pueden presentar como líquidos o sólidos, en forma de polvos, a partir de los cuales se expenden emulsiones, polvos mojables o adheridos a cebos o cintas repelentes. "Algunos pueden venir en forma de líquidos volátiles, dicha volatilidad se aumenta con la temperatura al dispersarse fácilmente en el ambiente. No sufren procesos de concentración a través de las cadenas tróficas" (Córdoba, 2006, p. 124). No obstante,

esta propiedad de volatilizarse es significativa a nivel toxicológico y que la vía de ingreso al organismo es la respiratoria, que se caracteriza por ser la de acción más rápida que se conoce.

- d) Son de mayor toxicidad aguda, debido a que algunos son inhibidores de la enzima colinesterasa. Se puede encontrar que hay varios grados de toxicidad, debido a que esta enzima al fosforilarse en su polo esterásico imposibilita la separación de la acetilcolina. De esta forma lleva a la acumulación de esta sustancia teniendo como efecto, el cuadro colinérgico de la intoxicación (Córdoba, 2006).
- e) Son sospechosos de producir efectos a largo plazo en personas y animales.

2.1.2.2. Mecanismo de acción de insecticidas organofosforados.

Los insecticidas fosforados orgánicos son inhibidores de las colinesterasas y de otras enzimas como fosfatasa ácida, lipasa, tripsina, quimotripsina, deshidrogenasa, entre otras, que interfieren poco en el proceso agudo del paciente. “La principal acción la encontramos entonces en la inhibición de acetilcolinesterasa, o colinesterasa verdadera o eritrocítica, y en la inhibición de la colinesterasa plasmática, pseudocolinesterasa o butiricolinesterasa” (Córdoba, 2006, p.144). La fosforilación enzimática es una unión estable, por lo que se ha descrito como irreversible y debido a esto la prevención de la fosforilación enzimática es una de las formas frente al enfoque terapéutico (Córdoba, 2006).

Aunque se describe que la fosforilación es irreversible, en ciertos casos se puede presentar un proceso de detoxicación biológica, en el cual el fosforado sufre hidrólisis y deja libre la enzima. Cuando se utilizan antídotos como oximas, el fosforado forma un compuesto con ellas y deja libre la enzima (Córdoba, 2006).

2.1.2.3. Manifestaciones clínicas por contacto con insecticidas organofosforados

Algunos de los insecticidas organofosforados presentan una neurotoxicidad tardía por la inhibición de la actividad de una proteína de la célula nerviosa llamada esterasa neurotóxica (NET). La NET tiene una distribución extensa en el organismo y se puede hallar en la médula, cerebro, sistema nervioso periférico, corazón, bazo y linfocitos. La medida de su actividad linfocitaria se plantea como test de neurotoxicidad en el hombre expuesto (Ferrer, 2003).

Al inhibir las colinesterasas se produce acumulación de acetilcolina que originalmente estimula e inmediatamente paraliza la transmisión colinérgica de la sinapsis. Habitualmente se han dividido los signos y síntomas en tres síndromes (Córdoba, 2006):

2.1.2.4. Síndrome muscarínico.

Se caracteriza por ser uno de los cuadros más sugerentes de la intoxicación grave. Córdoba (2006) afirma: “Sus principales componentes son: Visión borrosa, Miosis puntiforme y parálitica, Sialorrea, Lagrimeo, Broncorrea, Diaforesis, Disnea, Broncoespasmo, Vómito, Dolor cólico, Diarrea, Tenesmo, Emisión de orina y Fallo respiratorio” (p.143).

2.1.2.5. Síndrome neurológico.

Presenta incidencia notoria en la presentación de intoxicación moderada o leve, ya que dentro de las alteraciones que se presentan, está la ansiedad, cambios de comportamientos, retardo de la respuesta a estímulos, ataxia, entre otros. En personas como pilotos, conductores, etc., puede causar graves accidentes (Córdoba, 2006).

En este síndrome los signos más representativos son: Ansiedad, Ataxia, Confusión mental, Convulsiones, Colapso, Coma y Depresión de centros cardiorrespiratorios (Córdoba, 2006).

2.1.2.6. Síndrome nicotínico.

Este síndrome se caracteriza por presentar: Midriasis, Calambre, Mialgias, Fasciculaciones musculares e Hipertensión arterial (Córdoba, 2006).

2.1.2.7. Metabolismo de insecticidas organofosforados.

Cuando estos compuestos son absorbidos al ponerse en contacto con la piel intacta y las mucosas (conjuntival, oral, nasal), se distribuyen en el organismo y van a sufrir procesos normales de biotransformación, que se pueden agrupar de la siguiente forma:

- a) Reacciones Generales de Activación: Se fundamentan en reacciones de oxidación catalizadas por oxidasas microsómicas, dependientes del NADPH (hígado), a través del cual el compuesto original se transforma en otro más tóxico. Estas reacciones se denominan oxonización. El ejemplo más reconocido es la conversión del paratión en paraoxón. Así mismo ocurre con el dimetoato, nitrotión, malatión, etc (Córdoba, 2006).

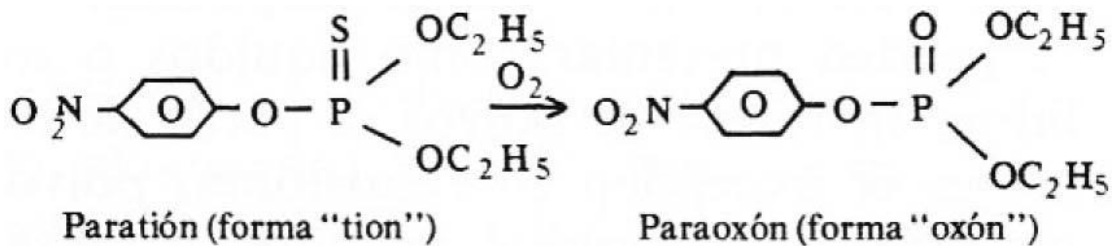


Figura 10. Paratión / Paraoxón. Fuente: Ferrer (2003)

- b) Reacciones de destoxificación: Estas reacciones se caracterizan por ser hidrolíticas y se da una ruptura de un enlace en el éter del fósforo, produciendo así sustancias de menor toxicidad, lo que facilita la excreción (Córdoba, 2006).
- c) Reacciones de conjugación: En estas reacciones también se crean compuestos de fácil excreción al reaccionar estos insecticidas. Se dan ya sea que hayan sufrido un anterior metabolismo (oxidación, hidrólisis), o que no lo hayan sufrido, con sustancias naturales, presentes en el organismo como ácido glucurónico ácido sulfúrico, etc (Córdoba, 2006).

2.1.2.8. Toxicidad de insecticidas organofosforados.

Los derivados fosfóricos presentan un modo de acción primario análogo. La acción tóxica de los insecticidas organofosforados se da a nivel sináptico, donde al enlazarse con la acetilcolinesterasa inhiben su actividad enzimática normal de hidrólisis de acetilcolina, lo que resulta en acumulación excesiva de este neurotransmisor y una estimulación sostenida de los órganos efectores colinérgicos (Mohammad & Varela, 2008). El primer sitio de acción de estos insecticidas es en la sinapsis colinérgica, en estudios con pollos también se encontró efecto directo en la célula nerviosa alterando la integridad de la membrana (Mohammad & Varela, 2008).

Los organofosforados se absorben por todas las vías: oral, dérmica, conjuntival, parenteral, rectal, e inhalatoria. La vía oral se da en la población infantil y en casos de suicidio. La vía aérea se caracteriza por presentar una rápida acción y puede ocasionar accidentes fatales en muy pocos minutos. La vía dérmica y conjuntival se da con frecuencia en fumigadores tanto profesionales como del hogar (Córdoba, 2006).

2.1.2.9. Clasificación según la toxicidad de insecticidas organofosforados.

Se puede hacer una clasificación de estos insecticidas teniendo en cuenta su poder tóxico y puede variar de un país a otro. Se puede clasificar con letras (A, B, C) y otros por grados (I, II, III, IV) (Córdoba 2006). Vease tabla 6.

Tabla 6. Clasificación según toxicidad

<p>Categoría I (5 mg/k o menor)</p>	<p>Aquellos que tienen una DL₅₀ oral, agudo para ratas, < de 5mg/kg. Parathion, TEPP (tetraelpirofosfato), Metilparathion, Fosdrín.</p>
<p>Categoría II (5 – 50 mg/k)</p>	<p>Con DL₅₀ oral, aguda, para ratas de 5 a 50 mg/kg. DDVP (diclorvo), Diazinón.</p>
<p>Categoría III (50 a 500 mg/k)</p>	<p>Con DL₅₀ oral, aguda para ratas de 50 a 500 mg/kg o más.</p>
<p>Categoría IV</p>	<p>Mayor de 500 mg/k</p>

FUENTE: Adaptado de Córdoba (2006) por Aguilar y Carlier 2015

2.1.2.10. Paration.

Insecticida organofosforados que se caracteriza por ser de amplio espectro que provoca como primera respuesta biológica en humanos la depresión de la actividad de la acetilcolinesterasa. En el sitio de trabajo, el paration se absorbe de forma cutánea, digestiva, respiratoria (polvos, aerosoles) y a nivel ocular (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 2013). El incremento de la temperatura y/o humedad facilitan la absorción por vía dérmica. De forma experimental se ha encontrado este insecticida en la sangre, hígado, riñones, pulmones, cerebro, tejido graso y muscular y en el corazón (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 2013).

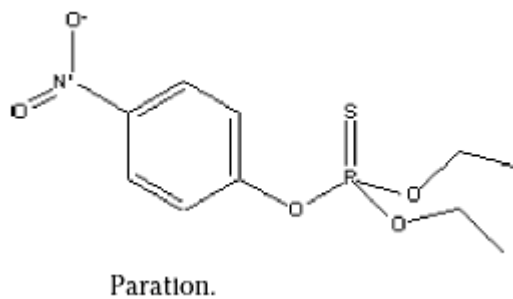


Figura 11. Paration. Fuente: Ferrer (2003)

Este insecticida se transforma, principalmente en el hígado. Tanto el paration, como el paraoxón se transforman por hidrólisis enzimática en p-nitrofenol y alquilofosfatos. También se metaboliza en menor proporción en el pulmón, riñón y placenta. La toxicidad del paration está asociado al sexo, la edad, la alimentación y la gestación (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 2013).

2.1.2.11. Metil paration.

Es uno de los plaguicidas organofosforados más utilizado para el control de insectos alrededor del mundo. Este es uno de los insecticidas que sustituyó a los organoclorados por su característica de su baja persistencia, aunque es mucho más tóxico (Soufflé, 2002). Se ha encontrado que este plaguicida puede degradarse por exposición a la luz, no obstante, estudios recientes han demostrado que las soluciones de metilparation no son degradadas por la luz ultravioleta en ausencia de oxígeno y sólo es oxidado de paulatinamente por fotólisis directa (Soufflé, 2002).

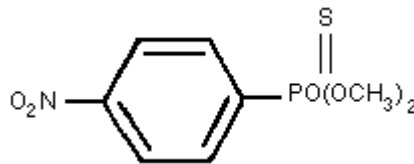


Figura 12. Metalparathion. Fuente: IPCS International programme on chemical safety (1992)

El principal metabolito resultante de la degradación de este plaguicida es el p-nitrofenol (PNF), que tiene como aspecto llamativo el ser definido como un contaminante primario por la Agencia de Protección Ambiental (EPA). Se utiliza de forma muy habitual como materia prima en la preparación comercial de plaguicidas y productos farmacéuticos (Soufflé, 2002).

2.1.2.12. Diazinón.

Es utilizado para controlar insectos en el suelo, en plantas ornamentales y en cosechas de frutas y hortalizas. Este plaguicida se vende bajo los nombres registrados Alfatox, Basudin, AG 500, Dazzel, Gardentox y Knoxout (Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades, 2008). El diazinón fue utilizado como ingrediente activo en productos para controlar insectos en el hogar y el jardín, en el 2004 cesó su uso en Estados Unidos. La

exposición a este plaguicida puede provocar dolor de cabeza, mareo, debilidad, sensación de ansiedad, constricción pupilar, náusea, vómitos, diarrea, pulso lento, dificultad para respirar, entre otros (Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades, 2008).



Figura 13. Diazinon. Fuente: Ferrer (2003)

2.1.2.13. Malation.

Este plaguicida organofosforado tiene como ingrediente activo el Malathion (S-1,2-bis etoxicarbonil) etil O, O-dimetil fosforoditioato. Se caracteriza por tener una solubilidad relativa, adsorción y movilidad variable en el agua y lípidos. Su vía de acción es de contacto y actúa inhibien la colinesterasa de los insectos. Se utiliza en cultivos de algodón arroz, avena, cebada, trigo, cebolla, curuba, frijol, maíz, entre otros (Reinel, 2009).

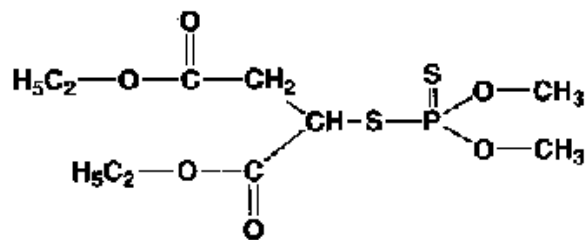


Figura 14. Malation. Fuente: Ferrer (2013)

2.1.3. Insecticidas carbámicos (carbamatos).

Son “esteres N-metilados (carbaril, aldicarb) y N, N-dimetilados del ácido carbámico (dimetan, pirolan). “Son insecticidas de amplio espectro y, dependiendo de los sustituyentes de la molécula pueden tener propiedades insecticidas, herbicidas, fungicidas, nematocidas o molusquicidas. Son utilizados de forma extensa en agricultura, como insecticidas de amplio espectro” (Botello, et al., 2005, p. 185). Algunos de los productos más representativos son Kevin, Baygon, Carbarilo, Carbofurán, aldicarb y metiocarb. Los compuestos carbámicos son poco persistentes, porque la mayoría de ellos son inestables en el ambiente (Botello, et al., 2005).

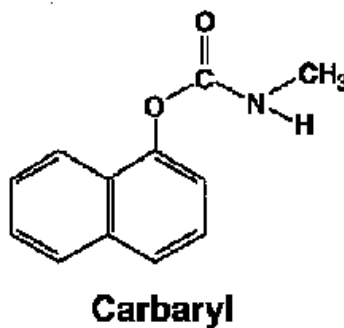


Figura 15. Carbaryl. Fuente: Botello et al (2005)

2.1.3.1. Definición de insecticidas carbámicos.

Estos compuestos son derivados del ácido carbámico, fórmula muy similar a la urea. La función del ácido se esterifica y se sustituyen los H en el radical amino por diferentes grupos alquilo, arilo, etc. Córdoba (2006, p.125) afirma que tienen en común las siguientes características:

- a) Son biodegradables. Se hidrolizan fácilmente, aunque la fotodegradación por medio de los rayos solares es el principal mecanismo para desaparecer del ecosistema.

- b) No bioacumulables. Algunos carbamatos que tienen radicales aromáticos como grupo subyacente en la molécula tienen coeficientes de partición altos, y por lo tanto son liposolubles.
- c) Son de mediana a baja toxicidad. Con excepción del aldicarb (temik) y carbofurán (furadán) que son de toxicidad alta.
- d) Son inhibidores transitorios de la enzima colinesterasa, ya que la carbamilesterasa formada por la unión del carbamato y el polo esterásico de la enzima es sumamente lábil, hidrolizándose con suma rapidez y regenerándose la enzima inhibida, y por lo tanto el cuadro clínico es más leve que el presentado por los insecticidas organofosforados.

Los carbamatos más utilizados son: Aldicarb (temik), Carbofurán (furadán), Metomil (landrin), Propoxur (baygón), Carbaryl (servin) (Córdoba, 2006).

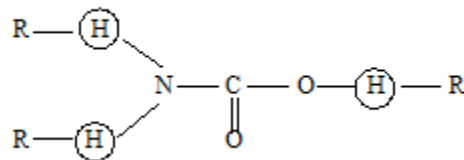


Figura 16. Ácido carbámico. Fuente: Córdoba (2006)

2.1.3.2. Mecanismo de acción de insecticidas carbámicos.

Hay sustancias en este grupo que presentan acción insecticida mediante la inhibición de la colinesterasa y también se encuentran otros carbamatos que tienen función herbicida a través de la acción fitotóxica y no tienen una acción representativa sobre la colinesterasa. El médico que este frente a una emergencia con estos insecticidas debe tener en cuenta esta información, para llevar a cabo el tratamiento adecuado (Córdoba, 2006).

Por sus características químicas, los carbamatos no tienden a persistir en el ambiente, ya que en la mayoría de los suelos, son degradados rápidamente por los microorganismos mediante oxidación o hidrólisis. “Este tipo de plaguicida no contamina los mantos freáticos ni los suelos, ni se dispersan a sitios remotos de aquel en que se emplearon” (Botello, et al., 2005, p.185). No obstante, por la variedad de estructuras en estos compuestos que se utilizan en la actualidad, la característica anteriormente nombrada no puede ser generalizada, ya que se ha encontrado que el aldicarb ha contaminado los mantos freáticos (Botello, et al., 2005).

2.1.3.3. Manifestaciones clínicas por contacto con insecticidas carbámicos.

No se encuentran diferencias significativas con los plaguicidas organofosforados frente al predominio de síntomas muscarínicos por mínima penetración en el sistema nervioso central (Secretaria de Salud del Estado de Veracruz, 2014). La permanencia del cuadro clínico es inferior debido a la reversibilidad de la unión enzima tóxico. Si se presenta intoxicación por ditiocarbamatos asociado con el consumo de alcohol se puede llegar a un cuadro grave, en el cual se presenta shock por inhibición de la dopamina (Secretaria de Salud del Estado de Veracruz, 2014).

2.1.3.4. Metabolismo de insecticidas carbámicos.

Los carbamatos insecticidas son sensibles a la hidrólisis alcalina que lleva a la inactivación del tóxico. También son lábiles a la radiación solar. Son inhibidores reversibles de la colinesterasa o carbamilación enzimática muy similar a la inhibición que efectúan los insecticidas organofosforados y que se denomina fosforilación (Córdoba, 2006).

2.1.3.5. Toxicidad de insecticidas carbámicos.

Los carbamatos se identifican por ser de media o baja toxicidad. No obstante, el aldicarb (temik) y el carborufán (furdán), metomil, lannaate, methavin y nudrin se caracterizan por ser de toxicidad alta (Córdoba, 2006).

2.1.3.6. Aldicarb.

Es un carbamato oxima, nematocida y acaricida. El aldicarba y sus principales metabolitos (aldicarb sulfóxido y aldicarb sulfona) son plaguicidas sistémicos. Su nombre químico es 2-metil-2- (metilitio) propionaldehido-O-metil carbamoil-oxima CA (Secretaría del Convenio de Rotterdam, 2011). Sus aplicaciones se relacionan con la aplicación al suelo en formulaciones granuladas. Controla un grado extenso de insectos, nematodos y áfidos en cultivos de frutas (cítricos, uvas, fresas y banano), tomates, zanahorias, repollos con hojas, cereales, crisantemos, algodón, maíz, rosas y viveros (Secretaría del Convenio de Rotterdam, 2011).

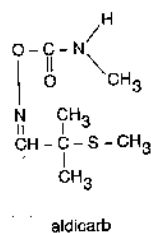


Figura 17. Aldicarb. Fuente: Botello et al (2005)

Es muy soluble al agua, se lixivia con facilidad por el suelo hasta aguas subterráneas y representa un peligroso riesgo de contaminación de aguas superficiales. Este plaguicida se consigue en gránulos por la gran toxicidad del compuesto de origen. Su uso se encuentra muy

restringido en otros países por el posible riesgo que supone para las personas que manipulan este compuesto (Secretaría del Convenio de Rotterdam, 2011).

Este plaguicida representa un gran riesgo para los seres humanos por su elevada toxicidad. Debido a esto, se encuentra prohibido en Belize, Israel, Filipinas y ex Unión Soviética; suspendido en Suecia desde 1990; restringido en Austria, Bélgica, Dinamarca, Noruega y Estados Unidos. Es dos veces tan agudamente tóxico como el paratión (Córdoba, 2006).

2.1.3.7. Propoxur (baygón).

Está compuesto por el 2-isopropoxyphenyl methylcarbamate. Se caracteriza por tener una adecuada absorción a través de la vía oral y es variable a través de la vía dérmica. No hay evidencia de tener efectos de teratogenicidad, carcinogenicidad y mutagenicidad. Cuando hay intoxicación, los síntomas son similares a los producidos por los organofosforados (Córdoba, 2006).

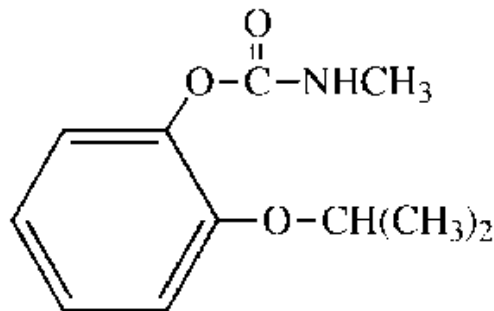


Figura 18. Baygón. Fuente: Botello et al (2005)

2.1.3.8. Tiocarbamatos.

Estos compuestos son herbicidas resultantes de la combinación del fosgeno y aminas. Estos plaguicidas son utilizados en agricultura y en la medicina veterinaria. Sus complejos metálicos son utilizados como pesticidas y también pueden ser usados en tratamientos del alcoholismo crónico, envenenamiento con níquel y acumulación de cobre. Adicionalmente, se aplica en la industria de la goma como aceleradores de la vulcanización y como aditivos para aceites y grasas debido a su propiedad antioxidante (González, 2000).

2.1.4. Formamidinas.

Estos compuestos son utilizados para los acaros y debido a esto se encuentra denominado como acaricida. Su mecanismo de acción es diferente al de los otros insecticidas y se basa en el bloqueo de la octopamina y de la monooxidasa (MAO) lo que lleva a la acumulación de norepinefrina y serotoninas, que son llamadas aminas Biogénicas. La acumulación de estas conlleva a un estado similar a la muerte. La quietud en los insectos impide que tengan la capacidad de sostenerse o alimentarse del huésped llevándolo a la muerte (Córdoba, 2006).

Se caracterizan por ser muy útiles para combatir plagas resistentes a los insecticidas organofosforados y carbamatos, ya que tienen un mecanismo de acción diferente asociado a la interferencia con la función monoaminérgica neuronal. Estos compuestos influyen principalmente en el comportamiento y el desarrollo de varios insectos y ácaros y presentan una baja toxicidad aguda para vertebrados (Sans, 2010).

2.1.4.1. Mecanismo de acción de las formamidinas.

Estos insecticidas son utilizados habitualmente contra ácaros (acaricida). Presentan un mecanismo de acción diferente a los otros insecticidas ya que consiste en el bloqueo de la octopamina y de la monoaminoxidasa (MAO) lo que conlleva al acúmulo de norepinefrina y serotoninas, llamadas Aminas Biogénicas (Córdoba, 2006). La acumulación de estas aminas acarrearán un estado muy parecido a la muerte; debido a esto, la quietud en los insectos o ácaros no le permite el sostenerse sobre sus huéspedes o alimentarse, lo que lleva a la muerte del ácaro (Córdoba, 2006).

Las formamidinas poseen características en la estructura que llevan a tener una gran ventaja frente a la capacidad de formar enlaces de hidrógeno, y un rango de basicidades comparables al de las aminas. En la síntesis orgánica, las formamidinas son utilizadas como auxiliares en síntesis asimétrica, grupos protectores de aminas primarias, electrófilos, enlazadores en síntesis en fase sólida, ligando en complejos de metales de transición, así como unidades clave en la síntesis de materiales poliméricos bien definidos (Díaz, Munuera & Finn, 2010).

2.1.4.2. Toxicidad de las formamidinas.

Cuando hay intoxicación por las formamidinas y en especial por el amitraz la sintomatología se puede caracterizar por depresión profunda del sistema nervioso central, abolición de reflejos, midriasis parálitica, hipertensión arterial o hipotensión arterial, bradicardia intensa, vasoconstricción periférica, hipotermia, hipotonía muscular y depresión respiratoria. Para las medidas de supervivencia es importante suministrar oxígeno, conservación de volemia y estar atentos a posibilidades de complicación por neumonía por broncoaspiración (Córdoba, 2006).

2.1.4.3. Amitraz.

El amitraz fue patentado por primera vez en 1971 y comercializado en 1981. La EPA (Environmental Protection Agency) lo tiene clasificado como clase III, nocivo. Este compuesto se activa por contacto y es efectivo contra un gran número de insectos y ácaros (Sans, 2010).

El amitraz [N-metilbis (2,4-xililiminometil) amina] se caracteriza por la presencia de un radical fenilamidina y presenta una masa molecular de 293. Es un sólido cristalino de color pajizo o color hueso y presenta un olor ligero a amina, es poco soluble al agua y muy soluble en solventes orgánicos. Este compuesto se degrada en medio ácido formando 2,4-dimetilfenilformamida (Sans, 2010).

Este acaricida es frecuentemente utilizado como acaricida y en veterinaria como garrapaticida logrando buenos resultados. Se caracteriza por ser soluble en solventes orgánicos como la acetona y el tolueno, mientras que en el agua es poco soluble y es inestable en el medio ácido. No se ha encontrado informes de teratogenicidad o mutagenicidad (Córdoba, 2006).

Este insecticida actúa como una formamidina sustituida. “El efecto subletal es más importante que el efecto letal, pudiéndose sustituir el termino pesticida por el peristático. Por ejemplo las garrapatas se hacen hiperactivas y se desprenden del tegumento, careciendo entonces de alimento” (Córdoba, 2006, p.163). También hay alteración en la reproducción., ya que disminuye la producción de huevos.

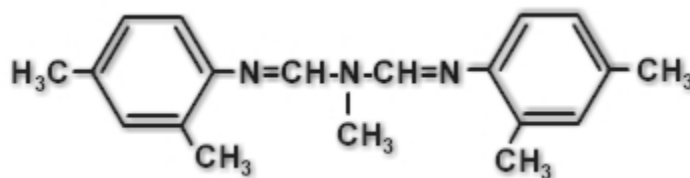


Figura 19. Amitraz. Fuente: Sans, Javier Del Pino (2010)

A dosis bajas se observa que tienen una acción sobre los ácaros análoga a los piretroides. Córdoba (2006) afirma “Retrasan la despolarización axónica por acción directa sobre los canales de sodio” (p.163). También interfieren en el sistema adrenérgico, en los invertebrados inhiben la octopamina que es un neurotransmisor cuya función se asocia a la hipotensión que se da en la intoxicación de mamíferos (Córdoba, 2006).

El poder acaricida del amitraz se da por la acción que tiene sobre los receptores α -2. Su acción principal se caracteriza por bajar la presión arterial y la rata cardíaca. No obstante, en la vasculatura periférica los α -2 producen incremento de la presión arterial. Debido a esto, en algunos casos prevalece el efecto hipertensor (Córdoba, 2006).

2.1.5. Piretroides sintéticos.

Son insecticidas que constituyen parte del grupo de productos empleados como mata-moscas y mata-mosquitos a nivel doméstico (San Román, Herranz & Arteaga, 2003). Son productos de amplio espectro y actúan principalmente por contacto; se usan en agricultura, salud y ganadería, son más caros que los insecticidas de otros grupos aunque, por su gran actividad insecticida, requieren de dosis bajas para controlar las plagas. Son sustancias que por su aparente baja toxicidad, se utiliza con mucha confianza. Sin embargo, son compuestos inocuos y se deben manejar con medidas de protección seguras (Córdoba, 2006).

2.1.5.1. Definición de piretroides sintéticos.

Insecticidas sintéticos similares a las piretrinas naturales. Con frecuencia suelen combinarse con sustancias como el butóxido de piperonilo y con disolventes derivados del petróleo, para ser usados en recipientes presurizados. Su fórmula estructural es la siguiente (San Román et al., 2003):

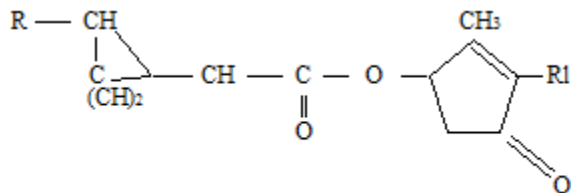


Figura 20. Estructura química: Piretroides sintéticos. Fuente: Córdoba (2006)

Han reemplazado de forma extensa a las piretrinas vegetales por tener gran estabilidad y ser menos volátiles, además son de mayor acción insecticida. Tienen en común las siguientes propiedades (Córdoba, 2006):

- a) Baja toxicidad aguda.
- b) Poco persistentes, no acumulables.
- c) Sensibilizantes.
- d) Son neurotóxicos en dosis altas (neuropatías, convulsiones, etc.)
- e) Principales signos clínicos: Temblores, hiperexcitabilidad, ataxia.

Recientes investigaciones advierten que estos piretroides sintéticos tienen la propiedad de isomerizarse en determinadas condiciones de almacenamiento, dando como resultado compuestos más tóxicos que el plaguicida original. La deltametrina contiene en su molécula un radical CN que cuando ingresa al organismo se transforma en tiocianato, que puede producir una baja en la

presión arterial. Algunos ejemplos de estos insecticidas son aletrina (primer piretroide sintético), tetrametrina, fenotrina, cipermetrina, permetrina y fenvalerato (Córdoba, 2006).

Son lipofílicos, insolubles en agua, de estabilidad variable ante la luz y el calor; son degradados con facilidad por los microorganismos. Botello, et al. (2005, p.186) afirma:

Por la diversidad de su estructura, los piretroides varían considerablemente en sus propiedades y, por su fácil degradación, en general, no causan problemas en el medio, aunque no puede descartarse que los más estables puedan producir efectos adversos en el ambiente cercano, debido a su relativa persistencia.

2.1.5.2. Mecanismo de acción de piretroides sintéticos.

Los piretroides se clasifican en dos tipos. El cual se catalogan como Tipo I, que producen el Síndrome I (Córdoba, 2006).

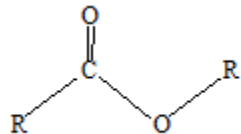


Figura 21. Piretroides. Fuente: Córdoba (2006)

En este grupo se encuentran: Piretrina I, Allethrín, Tetramethrín, Kadethrín, Resmethrín, Phenotrín y Permethrín. Estos compuestos pueden provocar inquietud, incoordinación, postración y parálisis en insectos como las cucarachas. En ratones se ha observado comportamientos agresivos, respuesta exagerada a los estímulos, temblor y postración (Córdoba, 2006).

En los piretroides tipo II (Síndrome tipo II o CS) se encuentran fenvalerato y cipermetrina, presentan la siguiente estructura química (Córdoba, 2006):

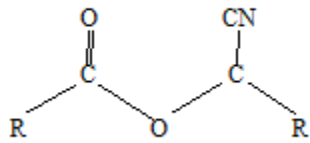


Figura 22. Piretroides tipo II. Fuente: Córdoba (2006)

Estos compuestos se caracterizan por tener una sustitución CN y su sintomatología es hiperactividad, incoordinación y convulsiones en los insectos y en las cucarachas. “En las ratas ocasionan cambios en el comportamiento, temblor, convulsiones clónicas, coreoatetosis, profusa salivación sin lagrimación siendo estas las que dan el origen a su nombre síndrome CS” (Córdoba, 2006, p.169). Estas sustancias interfieren con la función neuronal, primero, inhibiendo la $CA^{2+} + Mg^{2+} + AT$ lo que produce interferencia con el calcio; segundo, inhibiendo los canales del cloro en el GABA; y tercero, inhibiendo el calmodulin con bloqueo de los canales de iones de calcio, actuando sobre los neurotransmisores de las terminaciones nerviosas (Córdoba, 2006).

2.1.5.3. Manifestaciones clínicas por contacto con los piretroides sintéticos.

Estos compuestos se consideran poco tóxicos en humanos, no obstante, estas sustancias pueden producir reacciones de hipersensibilidad cutáneas, trastornos respiratorios o digestivos y manifestaciones clínicas de neurotoxicidad (San Román et al., 2003).

Los piretroides tipo I producen temblor con hiperexcitabilidad a los estímulos o Síndrome T, mientras que el tipo II provoca abundante salivación, incoordinación motora y coreoatetosis. Este cuadro clínico es muy parecido con el de los inhibidores de la colinesterasa. Inicialmente hay un ataque al sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico. Se encuentra alteración del transporte iónico a nivel de la membrana del axón nervioso, lo que ocasiona excitación del

sistema nervioso central, presentándose convulsiones y lesiones de tipo paralítico (Córdoba, 2006).

Adicionalmente, se pueden encontrar síntomas a nivel del tracto digestivo, que se manifiesta con diarrea. En el ser humano se puede observar signos de irritación y sensibilidad en las mucosas y piel, también dermatitis y conjuntivitis, asociado a eritema, prurito y en algunos casos severos pápulas. También se observa estornudos y rinitis por irritación a nivel del tracto respiratorio (Córdoba, 2006).

2.1.5.4. Permetrina.

Los isómeros cis y trans de la permetrina poseen un interesante perfil de toxicidad. La cis-permetrina es más activa como insecticida sobre una variedad de especies de insectos que la forma trans, pero es más tóxica en mamíferos. Al presentar un efecto insecticida no mayor al del isómero trans, no se buscó aplicar con fines tecnológicos. No obstante, al encontrar su alta efectividad insecticida de la cis-permetrina sobre el *Triatoma infestans* (vector de la enfermedad de Chagas) se produjo un interés en su obtención (Fontes, et al., 2004).

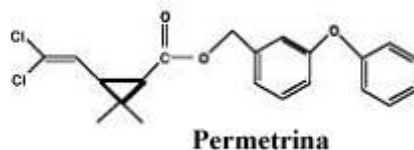


Figura 23. Permetrina. Fuente: Botello et al (2005)

2.1.5.5. Cipermetrina.

En 1974 fue la primera vez que se sintetizó y en 1977 se empezó a comercializar como un insecticida piretroide sintético que atacaba una categoría extensa de plagas agrícolas, de salud pública y cría de animales. En la agricultura se utiliza principalmente contra plagas del follaje y algunas plagas de la superficie del suelo; no obstante, no se recomienda utilizarlo contra las plagas que nacen debajo de la superficie del suelo (Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud Programa de Salud Ambiental, Organización Panamericana de la Salud & Organización Mundial de la Salud, 1993).

Su nombre químico según la es carboxilato de (RS)-alfa-ciano-3-fenoxibenzil (1RS) cis-trans-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetil-ciclopropano. La cipermetrina técnica varía de un líquido amarillo viscoso a una masa semisólida cristalina a temperatura ambiente. Este piretroide es estable en la luz y a temperaturas inferiores a 220 grados centígrados (Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud et al., 1993).

La toxicidad aguda de este insecticida en los mamíferos es moderada. Los estudios de toxicidad a corto y largo plazo en ratas, ratones y perros han evidenciado alteración en el crecimiento, el hígado y los riñones, el sistema nervioso y la sangre. No se descubrió que fuera carcinogénica para ratones y ratas alimentadas con dietas que contenían el compuesto. La cipermetrina es muy tóxica para los peces y los invertebrados acuáticos y es absorbida rápidamente por los peces. En las aves la toxicidad es baja. No obstante, es posible un efecto repelente en las abejas (Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, et al., 1993).

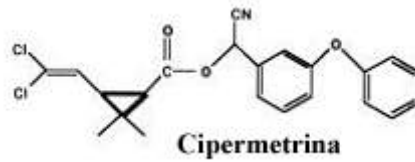


Figura 24. Cipermetrina. Fuente: Botello et al (2005)

2.1.5.6. Fenvalerato.

Este piretroide es el primer sintético sin anillo de ciclopropano en la molécula y posee cuatro estereoisómeros. Se formula como concentrados emulsificables, concentrados de volumen ultra bajo, polvos finos o humectables. Es casi insoluble en agua pero soluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos (Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, et al., 1993).

La población se puede ver expuesta a este piretroide primordialmente por los residuos en alimentos. No obstante, cuando las cosechas cultivadas presentan buenas prácticas agrícolas, los niveles de residuos son bajos. En el agua y en la superficie del suelo el fenvalerato es fotodegradado por la luz solar (Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, et al., 1993).

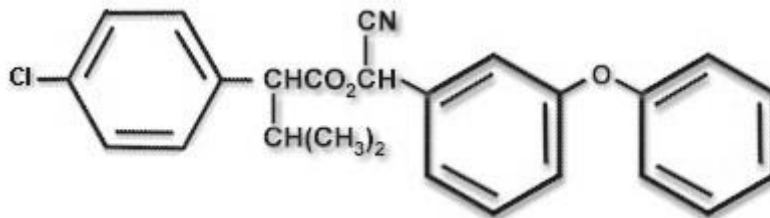


Figura 25. Fenvalerato. Fuente: Córdoba (2006)

2.1.5.7. Deltametrina.

Es un piretroide-dibromo sintético que presenta ocho estereoisómeros y contiene sólo el isómero d-cis. Normalmente se formula como concentrados emulsificables, concentrados de volumen ultra bajo, polvos humectables, polvos que fluyen o polvos pulverizados (Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, et al., 1993).

El producto técnico es un polvo cristalino blanco incoloro, casi insoluble en agua y solvente en solventes orgánicos. Este piretroide es estable a la luz, al calor y al aire, no obstante es inestable en medios alcalinos (Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, et al., 1993).

Es usado primordialmente en el cultivo de algodón y en otros como café, maíz, trigo, semilla de haba, soya, frutas, vegetales y también para proteger las cosechas almacenadas. Se utiliza en programas de salud pública y en granjas de animales. La población se puede exponer a este insecticida por su utilización a nivel público, no obstante, se da con mayor frecuencia a través de los residuos en los alimentos (Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, et al., 1993).

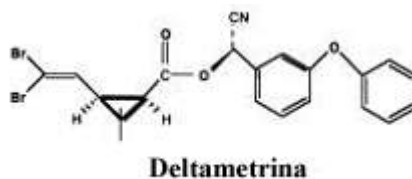


Figura 26. Deltametrina. Fuente: Botello et al (2005)

2.1.6. Insecticidas a base de nereistoxinas y espinosinas.

Se han creado nuevos insecticidas basados en compuestos orgánicos que son modificados por el hombre como son las nereistoxinas, que son extraídas de los anélidos marinos y han sido

sintetizadas en los laboratorios. “Las nereistoxinas fueron aisladas, por Nitta en 1934, su fórmula química fue descubierta por Okaichi y Hashimoto en 1962 pero su síntesis se lleva a cabo en 1962 y finalmente es sintetizado por Hagiwara y colaboradores en 1965” (Córdoba, 2006, p.165). Son sustancias recientes y por esto no se tienen datos exactos sobre sus efectos a largo plazo y el mecanismo de acción en seres humanos.

2.1.6.1. Nereistoxinas (Evisect).

El Evisect es un insecticida desarrollado por la casa Sandoz de Suiza. “Corresponde a una nueva clase de pesticidas relacionados con la toxina natural de la *Lumbricaria* spp., anélido marino”. Su estructura química se basa en el oxalato de hidrógeno de N, N-dimetil-1, 2,3, Trithian-5-amina” (Córdoba, 2006, p.165).

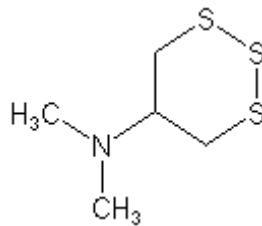


Figura 27. Evisect. Fuente: Córdoba (2006)

Este plaguicida ha sido clasificado de moderada toxicidad. Se ha observado que tiene una moderada acción residual, se calcula que tiene una vida media en el ambiente de 7 a 14 días. No se han encontrado casos de intoxicación en seres humanos. Según la casa productora Sandox este insecticida puede producir náuseas, temblor en extremidades, salivación, espasmo, disnea y midriasis (Córdoba, 2006).

2.1.6.2. Nereistoxinas (cartap).

Este es uno de los insecticidas más potentes y se encuentra presente en los anélidos marinos *Lumbræris* spp. Este producto es desarrollado por la casa Takeda (AgrEvo) y es registrado como Padan. Su fórmula química es S, S'-2-(dimetilamina) trimetilene.bis (thiocarbamato hydrochloride). El cartap presenta un aspecto blanco cristalino, tiene poco olor, es soluble en el agua, ligeramente soluble en alcoholes como (etanol y metanol) y es insoluble en acetona, éter, cloroformo y benceno (Córdoba, 2006).

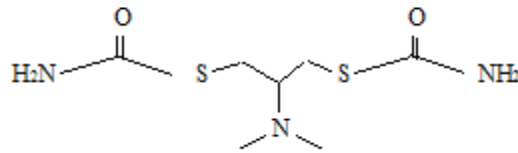


Figura 28. Cartap. Fuente: Córdoba (2006)

Se ha determinado su mecanismo de acción en animales de la siguiente manera: suspensión de la transmisión ganglional por el bloqueo de los receptores de los neurotransmisores del sistema nervioso central. La intoxicación por este insecticida se caracteriza por náuseas, salivación, espasmos musculares y temblor generalizado (Córdoba, 2006).

2.1.6.3. Espinosinas.

En busca de insecticidas menos tóxicos para los seres humanos se han creado estos compuestos. “La espinosina se obtiene de la fermentación del hongo *Saccharopolyspora spinosa*, hongo que existe en el suelo y que fue encontrada en las islas del Caribe en 1982. Los productos

comerciales que contienen espinosinas son Spinosad, Success, Tracer y Naturalyte” (Córdoba, 2006, p.166).

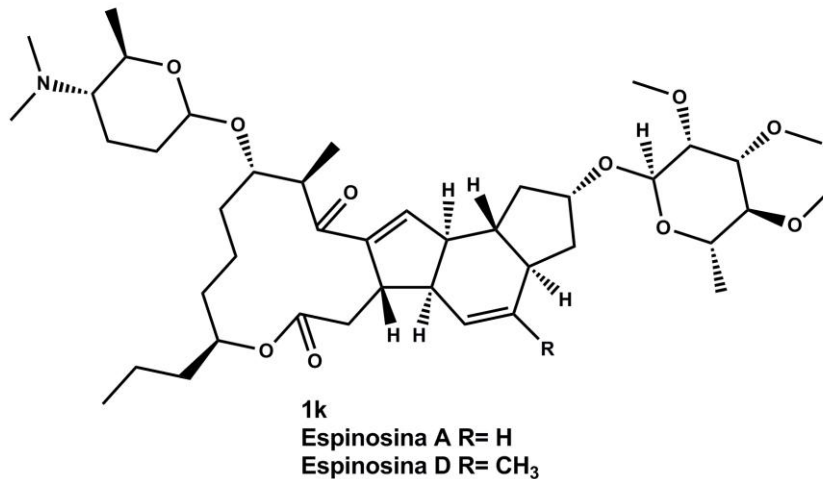


Figura 29. Espinosa A / Espinosa D. Fuente: Murillo & Salazar (2011)

Es un macrocíclico de la lactona y la mayoría de veces se presenta en combinación de grupos. Su permanencia en el suelo es alrededor de unos 10 días y sufre fotodegradación y degradación microbiana al carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno. Normalmente afecta la recaptación de la acetilcolina, debido a esto produce contracción de los músculos del insecto, postración y parálisis (Córdoba, 2006).

2.1.7. Feromonas.

Las feromonas son mensajeros químicos producidos por los propios insectos y que inducen a determinadas reacciones biológicas. Las más estudiadas son las feromonas sexuales, normalmente emitidas por las hembras para atraer a los machos, constan de un único compuesto

químico o varios que reaccionan entre ellos (Helmuth, 2000). Helmuth (2000, p.16) EN refiere que se usan para:

1. Seguir la expansión de la plaga. Poniendo trampas con la feromona y siguiendo la evolución de los desplazamientos.
2. Cebos masivos (mass-trapping). Se preparan cebos con feromonas en lugares no susceptibles de ser atacados por los insectos y al diluir la plaga sus efectos son menores.
3. Confusión: Produce desorientación de los machos por sentir atracción desde diversos puntos y dificulta el apareamiento.

2.1.7.1. Feromonas sexuales.

Los insectos se comunican sexualmente con las feromonas. “En general ambos sexos pueden producir las sustancias feromonas para atraerá a su pareja. Muchas veces es la hembra que libera las feromonas sexuales para atraer al macho” (Helmuth, 2000, p.16). En el control de plagas se utiliza este tipo de comunicación para matar los insectos:

- a. Trampas Feromonas: la Feromona se deposita en trampas para atraerá al insecto; por ejemplo, la broca del pinus, *Ips typographus*, es atraída por trampas de feromonas. También se puede usar en el control de plagas almacenadas o contra las moscas de futas *Ceratitis Capitata* y *Dacus oleae*.
- b. Método de confusión: La feromona es artificialmente distribuida homogéneamente en el biotópo, como un huerto frutal, obstruyendo la orientación de los machos hacia las hembras.

El uso de feromonas para el control de plagas todavía es muy complejo y no siempre resulta positivo. Además el uso de este método puede resultar bastante costoso (Helmuth, 2000).

2.1.7.2. Feromonas de agregación.

Son conocidas en las Langostas *Locusta migratoria* y *Schistocerca gregaria* y las cucarachas. En el control de las brocas de árboles, el uso de feromonas de agregación es bien conocido y hace tiempo ya implementado. “Los escarabajos son atraídos por productos, terpenoides, del mismo árbol. Mientras los machos en el género de *Ips* y las hembras en los géneros de *Scolytus* y *Dendroctonus* penetran el árbol, ellos liberan feromonas de agregación para atraer la pareja” (Helmuth, 2000, p.17). Esta segunda atracción provoca el ataque masivo del árbol por ambos sexos.

2.1.7.3. Feromonas de dispersión.

Las larvas recién eclosionadas de la polilla *Trichoplusia* ni liberan un producto químico que inhibe una oviposición en esta hoja por otra hembra. El tratamiento de cultivos de col, por ejemplo, con esta feromona puede reducir la oviposición de esta plaga. En similar manera la hembra de la mosca de fruta *Rhagoletis cerasi* marca cada fruto donde ha ovipositado sus huevos con una feromona para evitar oviposiciones seguidas del mismo fruto (Helmuth, 2000). Aplicaciones con esta feromona también pueden reducir el ataque por esta mosca de fruta. “Los pulgones, cuando están perturbados liberan una feromona de alarma que provoca que los pulgones se dejen caer al suelo. Se está experimentando con esta feromona para desarrollar un control” (Helmuth, 2000, p.17).

2.1.7.4. Feromonas para atracción y matar (atractividas).

Feromonas mezcladas en trampas especiales junto con insecticidas o entornopatógenos para atraer y matar insectos. “Por ejemplo, con trampas de feromonas en alta densidad se controla la plaga importante de árboles, *Ips typographa*. También se puede aplicar pequeños contenedores con feromonas combinadas con insecticidas en avionetas” (Helmuth, 2000, p.17).

2.1.7.5. Reguladores del crecimiento.

Los compuestos de este grupo actúan interfiriendo de forma directa y negativa sobre el crecimiento y desarrollo de los insectos. “Se clasifican en subgrupos según su modo de acción: análogos de la hormona juvenil, que interfieren la normal metamorfosis del insecto. El otro grupo son las benzoilfenil ureas, que inhiben la producción de quitina, y compuestos con actividad inhibidora de la propia hormona juvenil del insecto” (Bellés, 1988, p. 384).

2.2. Herbicidas

Los herbicidas son utilizados para el control de malezas. “Son sustancias que se usan para destruir o controlar el crecimiento de vegetales que se consideran indeseables, principalmente en agricultura, por competir con los cultivos por nutrientes, agua, luz y espacio o por la fitotoxicidad de alguna de ellas” (Botello, et al., 2005, p. 200). En general, se considera necesario el uso de herbicidas para controlar el desarrollo de las malezas y evitar un incremento en los costos de producción (Botello, et al., 2005).

Los herbicidas se pueden clasificar de acuerdo con su función, modo de acción, momento de aplicación y constitución química. Los herbicidas orgánicos son en la actualidad los compuestos de más amplio uso en la agricultura. A continuación, se describirá con más detalle los grupos de compuestos que son los más importantes (véase tabla 7), debido a su amplio uso y los peligros que representan para el ambiente (Botello, et al., 2005).

Tabla 7. Clasificación de los Herbicidas

Grupo	Tipo
Herbicidas Fenoxiacéticos	2,4-dicloro-fenoxiacético (2,4-D)
	2,4,5-tricloro-fenoxiacético (2,4,5-T)
Herbicidas Triazinicos	Halogenados (Simazina / Triazin)
	Metozilados (Prometón / atracón)
	Tiomelados (Simetrina / ametrina)
Herbicidas Birpirídilicos	Diquat
	Paraquat
Herbicidas derivados de la Urea	Diurón
	Monurón
	Linurón
Otros	Glifosato
	Dalapón

FUENTE: Adaptado de Botello (2005) por Aguilar y Carlier 2015

2.2.1. Herbicidas fenoxiacéticos.

Estados Unidos los utilizó hasta 1970. “Una mezcla de esteres del 2,4-D y el ácido 2, 4, 5 triclofenoxiacético, conocida como Agente Naranja, fue utilizado en la guerra de Vietnam como defoliante, el cual venia envasado en canecas color naranja, por lo que tomo ese nombre” (Córdoba, 2005, p. 128). Se comprobó en el país donde se usó sus propiedades teratogénicas, muertes prenatales o fetos con fisura palatina. Se clasifican en dos grupos principales como se observa en la tabla 8.

Tabla 8. Herbicidas Fenoxiacéticos

NOMBRE QUÍMICO	NOMBRE COMERCIAL
2,4-D o 2-4 Diclorofenoxiacético	Amoxone
	Crisalamina
	DMA-6
	Hedonal
	Dacamine
2-4-5-T: Triclofenoxiacético	Forrón
	Inverton

FUENTE: Adaptado de Córdoba (2006) por Aguilar y Carlier 2015

2.2.1.1. Definición de herbicidas fenoxiacéticos.

Este tipo de herbicidas se designan hormonales porque su acción es semejante a las auxinas u hormonas de crecimiento de los vegetales. Los compuestos más representativos en este grupo son los ácidos 2,4-dicloro-fenoxiacético (2,4-D) y 2,4,5-tricloro-fenoxiacético (2, 4, 5-T) y fueron los herbicidas más usados en muchos países del mundo. Entre los compuestos de este grupo que fueron importantes por su amplia utilización están el silvex, ácido 2-metil-4-cloro-fenoxiacético o MCPA y el sulfato 2- (2,4-dicloro-fenoxi) etil sódico o sesona (Botello, et al., 2005).

2.2.1.2. Metabolismo de herbicidas fenoxiacéticos.

El metabolismo de estas sustancias en el organismo de los mamíferos obedece primordialmente por su capacidad de hidrolizarse. “Una pequeña cantidad se conjuga, pero esta conjugación depende a su vez de la dosis del compuesto específico y de la especie. Los fenoxiacéticos clorados como el 2,4-D y el 2, 4, 5-T, se absorben bien en el tracto digestivo de manera rápida y completa” (Córdoba, 2006, p.172).

2.2.1.3. 2-4-D o 2-4 Diclorofenoxiacético.

Su fórmula química es $C_8H_6Cl_2O_3$ y se caracteriza por ser soluble en el agua y por tener un olor a ácido. Erza Jacob Kraus lo propuso como herbicida efectivo ya que tiene acción sobre el crecimiento de las plantas. Es una sustancia cristalina soluble en agua 500 ppm (Córdoba, 2006).

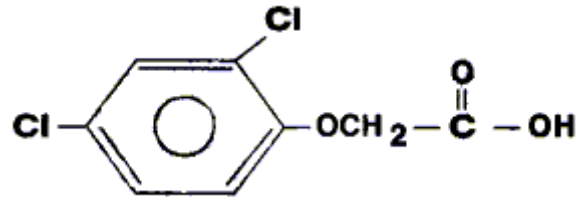


Figura 30. 2-4 Diclorofenoxiacético. Fuente: Botello et al (2005)

Los seres humanos expuestos a este herbicida pueden presentar hipotonía, relajación de esfínteres, hiperreflexia, hipotensión arterial, respiración superficial, polipnea y depresión del sistema nervioso central que puede llegar incluso a coma. Cuando hay contacto con estos productos puede presentarse diaforesis, irritación de la piel y mucosas. También se describe náuseas, vómito y cefalea (Córdoba, 2006).

2.2.1.4. 2-4-5-T: Triclorofenoxiacético.

En 1944 Haamner y Tukey determinaron la efectividad del triclorofenoxiacético como un herbicida. La intoxicación por este producto produce en el ser humano hiperqueratosis folicular, abscesos, desfiguración de las áreas expuestas como cara y cuello, extremidades y tórax. En algunos casos se puede observar pigmentaciones, hipertrichosis y fotosensibilización. Algunos autores reportan hipercolesterolemia en pacientes expuestos (Córdoba, 2006).

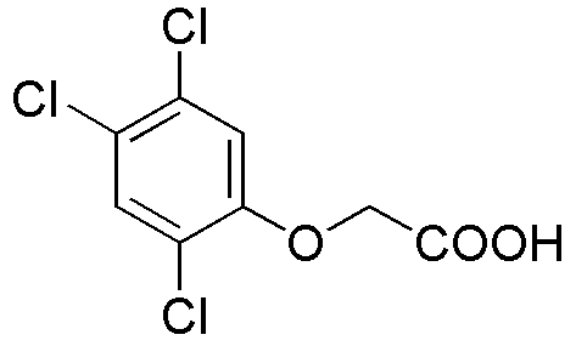


Figura 31. 2-4-5-T: Triclorofenoxiacético. Fuente: Botello et al (2005)

2.2.2. Herbicidas triazinicos.

La simazina y la atrazina son los compuestos más utilizados de este grupo. “Conforme a su construcción química, los compuestos triazinicos se clasifican en: halogenados con simazina y triazin; metozilados con prometón y atracón, y tiomelados como simetrina y ametrina” (Botello, et al., 2005, p. 202). Tienen como acción principal ser inhibidores de la fotosíntesis y depresores de los procesos de germinación en zacates y malezas de hoja ancha (Botello, et al., 2005).

2.2.2.1. Definición de herbicidas triazinicos.

El efecto primario es la interferencia de la biosíntesis de los carotenos y produce síntomas en la planta como clorosis, tono amarillento y muerte. Un gran porcentaje de estos compuestos son de acción sistémica y aplicación pre-emergente. Se utilizan para el control selectivo de maleza como los cultivos de caña de azúcar y maíz (Botello, et al., 2005).

2.2.2.2. Simazina.

Es un herbicida derivado trizínico de preemergencia, con poca solubilidad en el agua (de 5 ppm a 3,5 ppm) y es fuertemente absorbido por los coloides húmicos y arcillosos. Se caracteriza por tener una persistencia de 6 a 12 meses dependiendo el clima y el terreno. La simazina es perteneciente a la familia de las s-triazinas (Montiel & Sánchez, 1996).

Este compuesto se utiliza normalmente en preemergencia de las malas hierbas. Es absorbido por las raíces de la solución de agua del suelo y se trasloca vía xilema hasta los meristemas apicales y hojas donde se concentra, inhibiendo la fotosíntesis, lo que conlleva a clorosis y a la muerte de las malas hierbas. La simazina al ser aplicada sobre el suelo queda absorbida al complejo arcillo-húmico y se activa cuando la lluvia o el agua del riego mojan este terreno (Muñoz, 1992).

2.2.2.3. Atrazina.

Se caracteriza por ser un herbicida orgánico nitrogenado derivado de la triazina. Fernández, Yarto & Castro (2005, p.77) afirman “En su estado sólido puro es un polvo blanco, sin olor. Es moderadamente soluble en agua y se disuelve bien en compuestos como la acetona, cloroformo o el acetato de etilo. Es una sustancia poco volátil, reactiva o inflamable”.

Su uso es muy amplio ya que interviene en el crecimiento de malezas en cultivos de maíz, sorgo y caña de azúcar, y en plantaciones de pinos, áreas reforestadas y en carreteras o vías de ferrocarril (Fernández, et al., 2005).



Figura 32. Atrazina. Fuente: Dudamel y Wolbert (2008)

Este herbicida es liberado al ambiente cuando se aplica en campos de cultivo, terrenos en barbecho o vías de comunicación. No obstante, también se puede presentar esta liberación durante su producción y distribución. El receptor de la atrazina es el suelo y también se puede volatilizar en el aire, aunque en un menor porcentaje (2.4 y 14%). En el aire, se puede transportar hasta sitios lejanos y regresar a la tierra con la lluvia (Fernández et al., 2005).

Debido a que su degradación química o biológica en el ambiente es muy lenta, la atrazina tiene una alta persistencia. Pellizzetti y col (citado por Fernández et al., 2005) refieren: “Se ha demostrado que prácticamente no sufre foto descomposición en el aire o en el agua, aunque puede sufrir reacciones de oxidación con radicales hidroxilo en la atmósfera. Puede ser metabolizado de forma lenta por algunos microorganismos” (p.79).

2.2.3. Herbicidas birpirídilicos.

Estos herbicidas se caracterizan por ser también defoliantes, ya que facilita cosechas como las de algodón o caña de azúcar y también es utilizado para limpieza de aeropuertos, campos deportivos, parques, oleoductos, caminos y zonas industriales (Córdoba, 2006).

Carod (2002) afirma: “El paraquat es un herbicida tóxico con cierta capacidad de traslocación. Se caracteriza por su efecto de choque y nula persistencia en el suelo. Absorbido por los órganos verdes, interfiere las reacciones de óxido-reducción relacionadas con la respiración y la fotosíntesis” (p.425). Se caracteriza por ser muy potente y por su propiedad de pulverizarse.

2.2.3.1. Definición de herbicidas birpirídilicos.

“Son derivados del amonio cuaternario y forman parte de este grupo el paraquat, diquat y morfanquat, siendo el Paraquat el más representativo de estos” (Carod, 2002, p.424). El diquat y el paraquat (ión 1,1'dimetil 4,4'-bipiridilo) se encuentran entre los herbicidas heterocíclicos más utilizados en la actualidad; son compuestos de contacto de carácter básico y sus productos comerciales son el dibromuro o bicloruro (Carod, 2002).

Estos herbicidas son muy efectivos, ya que son absorbidos de forma muy rápida por las plantas y no son translocados en cantidades suficientes para destruir las raíces. El paraquat, que es un herbicida de contacto, tiene la particularidad de ser inhibidor del sistema fotosintético I, que disminuye de forma eficaz el contenido de agua de la biomasa verde de las plantas (Malaspina, Lazarini, Silva, Marcandalli & Alvarez, 2012).

Las vías de entrada de estos herbicidas son la digestiva, cutáneo-mucosa y pulmonar. “Se distribuye por todos los órganos y tejidos, excepto cerebro y médula. Se fija fundamentalmente en riñón, pulmón e hígado. La concentración máxima en sangre se alcanza una hora después de la ingestión” (Carod, 2002, p. 426). La eliminación es renal. El 80% del paraquat absorbido se elimina en 48 horas y el resto en dos o tres semanas. Estos herbicidas están representados por el paraquat y el diquat como se observa en la tabla 9.

Tabla 9. Herbicidas birpirídilicos

NOMBRE GÉNÉRICO	NOMBRE COMERCIAL
Paraquat	Herboxone
	Radex D
	Pilarxone
	Gramoxone
	Gramuron (Mezcla don diuron)
Diquat	Reglone
	Dextrone
	Ortho diquat
	Aquacide

FUENTE: Adaptado de Córdoba (2006) por Aguilar y Carlier 2015

2.2.3.2. Paraquat.

Córdoba (2006, p.128) afirma que el paraquat presenta las siguientes características:

- No es volátil.
- Se utiliza la sal dicloruro por ser menos tóxica que el sulfato.

- Se descompone a 300 grados centígrados pasando a bupiridina, característica muy importante, ya que cuando se fuma un cigarrillo de marihuana contaminado con paraquat, a la temperatura (800 grados centígrados) pirolisa más del 92% del paraquat existente, pasando a bupiridina (tóxico pulmonar) y 0.2% del paraquat sin transformarse pasa al pulmón (fibrosis pulmonar), así que tanto la bupiridina como el paraquat inhalados en el humo del cigarrillo de marihuana contaminada son de implicación toxicológica.
- Soluble en agua; en solución está completamente disociado, siendo solamente activo el catión.
- Es una sal de amonio cuaternario, por lo tanto es corrosivo de piel y mucosas, como de metales, como aluminio, etc.
- Estable en soluciones ácidas e inestable en soluciones alcalinas.
- No es metabolizado por los vegetales, ni por el organismo humano y animal.

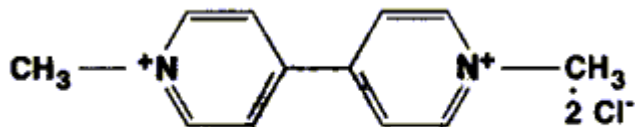


Figura 33. Paraquat. Fuente: Córdoba (2006)

Adicionalmente, no es residual o persistente debido a que es inactivado por foto descomposición, Absorción por los suelos y Acción de microorganismos (Córdoba, 2006).

2.2.3.3. Diquat.

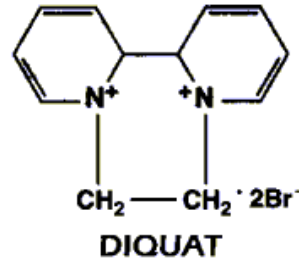


Figura 34. Diquat. Fuente: Córdoba (2006)

2.2.4. Herbicidas derivados de la Urea.

2.2.4.1. Definición de herbicidas derivados de la urea.

Son compuestos derivados de la urea en donde se sustituyen de forma total o parcial los hidrógenos de los grupos $-NH_2$ por radicales orgánicos. Estos herbicidas son absorbidos por suelos que son ricos en materia orgánica y arcillas (Hidalgo, 1999).

Cuando las malas hierbas están en estado de plántula o son jóvenes estos herbicidas actúan de preemergencia con alguna acción de postemergencia. Su acción tiene mayor eficacia en dicotiledóneas. Estos herbicidas son absorbidos por las raíces y se translocan hacia las hojas en el apoplasto (Barreda, 1999).

2.2.4.2. Mecanismo de acción y propiedades de los herbicidas derivados de la urea.

La acción de este tipo de herbicida se da por la inhibición de la fotosíntesis, la inhibición de la fosforilación oxidativa, las alteraciones en la síntesis de azúcares y en el metabolismo de las proteínas. Adicionalmente intervienen en los procesos enzimáticos de las plantas (Botello, et al., 2005).

La principal consecuencia de su mecanismo de acción es inhibir la emergencia y crecimiento de las plantas, llevando a plantas cloróticas, necrosis de tejidos y la subsiguiente muerte. Se ha encontrado que la acción de estos compuestos se puede aumentar en zonas húmedas, proximidades de ríos, arroyos y lugares expuestos a nieblas y rocíos (Hidalgo, 1999).

Normalmente, estos compuestos se degradan en el ambiente por los microorganismos, como bacterias y hongos. Este proceso se da a través, primero de reacciones de N-demetilación, proceso que lleva a una reducción de fitotoxicidad; después se da N-demetoxilación, que se da en compuestos metoxilados, como clorobromuron, linuron o monolinuron; por último se presenta hidrólisis generándose un derivado de la anilina o similar, que se ha encontrado que no es tóxico para las plantas (Hidalgo, 1999). Con frecuencia, son de persistencia moderada; se observa que el tiempo estimado para la degradación total del diurón es de un año a partir de su aplicación; después de este período no se han encontrado residuos de este compuesto en el suelo (Botello, et al., 2005).

2.2.4.3. Diurón.

Es un herbicida no selectivo utilizado especialmente para controlar malezas en superficies duras. El producto principal derivado de su descomposición es la 3,4-dicloroanilina es más tóxica

que el diurón. La agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos clasifica a este herbicida como un carcinógeno ‘conocido/probable’. Normalmente es persistente y contamina las aguas marinas, subterráneas, los sedimentos y el suelo (Red de Acción en Plaguicidas y sus Alternativas de América Latina, 2005).

Su mecanismo de acción se caracteriza por matar las plantas al bloquear el transporte de electrones al fotosistema II, inhibiendo la fotosíntesis. Normalmente se absorbe a través de las raíces; es de amplio espectro y ataca las malezas de hoja ancha y las de tipo césped, como los musgos y las algas (Red de Acción en Plaguicidas y sus Alternativas de América Latina, 2005).

Se empezó a producir en 1966 por E.I. du Pont de Nemours Co en Estados Unidos. Actualmente, las empresas que lo fabrican son Acon, Bayer Crop-Science, Cedar, entre otros. El diurón puede utilizarse para el control pre-emergente y post-emergente de las malezas. En algunas formulaciones con este herbicida se incorporan otros ingredientes activos, como glifosato, bromacil, hexazinona, amitrol y 2,4-D. También es utilizado como reforzador de la acción biocida de las pinturas antiincrustantes (Red de Acción en Plaguicidas y sus Alternativas de América Latina, 2005).

Este herbicida es muy persistente en el medio ambiente. Su DT50 (vida media) en los suelos va desde 90 a 180 días, aunque puede variar hasta un año. No obstante, hay fuentes que reportan que pueden seguir siendo tóxicos para las plantas aproximadamente tres años después del tratamiento inicial (Red de Acción en Plaguicidas y sus Alternativas de América Latina, 2005).

El diurón es absorbido con facilidad a través del intestino y pulmones, mientras que a nivel de la piel es limitada. Tiene una toxicidad leve para los mamíferos, aunque los jóvenes son más susceptibles que los adultos. La exposición a dosis subletales lleva a la formación de metahemoglobina, forma anormal de la proteína hemoglobina que transporta el oxígeno en la

sangre. El diurón puede reducir el número de células sanguíneas rojas, incrementar el número de estas mismas células y aumentar el número de células sanguíneas blancas. Adicionalmente, este herbicida puede llevar a que el bazo se congestione porque hay una mayor demanda de eliminación de células sanguíneas rojas. Por último, puede haber aumentos de tamaño del hígado e irritación de los ojos y piel (Red de Acción en Plaguicidas y sus Alternativas de América Latina, 2005).

2.2.5. Otros herbicidas.

2.2.5.1. Dalapon.

El Dalapon $C_3H_4Cl_2O_2$ (ácido 2,2 dicloropropiónico) es un herbicida organoclorado y se caracteriza por ser un líquido incoloro con un olor acre con alta solubilidad en agua y soluble en etanol, acetona, benceno y metanol. Tiene la propiedad de ser estable en temperaturas y presiones normales, excepto en la presencia de calor, llamas u oxidantes fuertes, ya que puede haber riesgo de explosión. Este herbicida es producto de la cloración del ácido propiónico. El dalapon habitualmente se formula con sales de sodio y de magnesio (Paranjape, Gowariker, Krishnamurthy & Gowariker, 2014).

El dalapon es un herbicida selectivo, sistémico y de emergencia. También es un regulador del crecimiento vegetal. Se utiliza para controlar los pastos perenes como el pasto bermuda y Johnson. También se utiliza en la caña de azúcar, remolacha, papas y zanahorias (Paranjape et al., 2014).

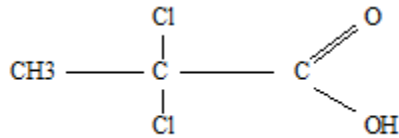


Figura 35. Dalapon. Fuente: Córdoba (2006)

Este herbicida es compatible con varios herbicidas y fertilizantes. “Está disponible como un polvo soluble en agua y puede ser pulverizada sobre el follaje. Se puede encontrar en el mercado con nombre comerciales como dalacide” (Paranjape, et al., 2014, p.148).

Se encuentra clasificado como una Clase U (Poco probable que sea peligroso). Los valores de la DL50 orales entre ratas macho y hembra son 9330mg/ kg y 7570mg/kg, respectivamente. En condiciones normales de uso, no representa un peligro para conejos y cobayas. No es tóxico para los peces y las aves. No obstante, puede causar irritación moderada a los ojos, la piel y el tracto respiratorio. La dosis de referencia para dalapon son de 0,03mg/kg/día (Paranjape, et al., 2014).

Este herbicida tiene una persistencia baja o moderada en el suelo. El proceso de degradación se da a través de la acción microbiana por medio de hidrólisis y fotólisis. En los mamíferos, el dalapon se elimina de forma rápida. Está aprobado para su utilización en Australia y Estados Unidos. En la India ha sido retirado (Paranjape, et al., 2014).

2.2.5.2. Glifosato.

El glifosato se caracteriza por ser un ácido orgánico débil, soluble en agua y se encuentra formado por una fracción de glicina y un radical aminofosfato. Groot & Ortiz (2005) afirman: “Su nombre químico es sal isopropilamina de N-(fosfonometil) glicina (o IPA). Es un herbicida sistémico- afecta todos los órganos de la planta- no selectivo y de amplio espectro, se aplica sobre

el follaje en la etapa de postemergencia” (p.33). El mecanismo de acción del glifosato se fundamenta en la inhibición de la enzima 5-enolpiruvil shikimato-3-P sintetasa-o EPSP-involucrada en la vía metabólica del ácido shikímico. Esto conlleva a que se bloquee la síntesis del corismato (intermediario de aminoácidos aromáticos importantes para formación de proteínas involucradas en crecimiento y supervivencia) (Groot & Ortiz, 2005).

El glifosato también puede inhibir la síntesis del ácido indolacético (hormona implicada en el crecimiento celular), la clorofila y las proteínas envueltas en la síntesis de azúcares y desintoxicación de la planta. Debido a esto, se da un proceso lento de muerte de la planta, que empieza con suspensión del crecimiento, a continuación se presenta clorosis y por último se da necrosis de los tejidos. En diferentes países se utiliza en agricultura, para la erradicación de cultivos de marihuana, coca y opio (Groot & Ortiz, 2005).

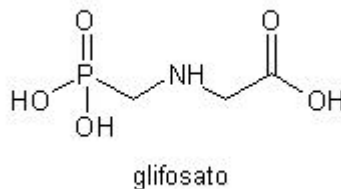


Figura 36. Glifosato. Fuente: Groot de Restrepo (2005)

Se encuentran dos mezclas utilizadas en la práctica, Roundup, que se utiliza especialmente en los cultivos de caña de azúcar; y el Cosmoflux, que se utiliza para la aspersion de cultivos ilicitos. La fosfometilglicina es absorbida a nivel oral de forma parcial y se deduce su absorción en un 36%. A través de la piel las presentaciones comerciales como el Rundup se determina que se absorben aproximadamente en un 5 a 6% en contaminación de 24 horas (Córdoba, 2006).

Aproximadamente el 45% de la formulación aplicada es absorbida por las hojas de las plantas tratadas. En el ambiente Groot & Ortiz (2005) afirman: En el ambiente, el glifosato es ligeramente móvil en el suelo y soluble en el agua; adicionalmente, su disipación se da por la formación de complejos con iones de Ca y Mg, unión a sedimentos, foto degradación en agua o degradación microbiológica” (p.34). Se ha encontrado que en condiciones naturales, la foto degradación en el agua se da con valores de tiempo de degradación menores a 28 días (Groot & Ortiz, 2005).

El glifosato está clasificado en el grupo D, con la categorización de no ser considerado carcinógeno para el hombre. Según estudios hechos en varios ensayos de mutación en bacterias in vitro, se encontró que el glifosato técnico no es mutagénico. También se ha determinado en ensayos realizados in vivo en células de médula ósea que no existen eventos genotóxicos cuando se exponen al glifosato (Groot & Ortiz, 2005).

No obstante, investigaciones realizadas por Bolgnesi y Lioi revelan que el glifosato y las formulaciones que lo contienen pueden causar alteraciones citogenéticas. Se ha observado un incremento en los niveles de daño del ADN y de alteraciones cromosómicas en células de ratón, cuando se expusieron a diferentes concentraciones de glifosato y la formulación Roundup. También en estudios realizados en linfocitos de origen animal, después exponerse al compuesto, evidenciaron un aumento en el porcentaje de células aberrantes como en la frecuencia de rupturas en los cromosomas (Groot & Ortiz, 2005).

2.2.5.3. Propanil.

El 3',4'-dicloropropioanilida es una fenilamida que se usa en grandes volúmenes y como herbicida selectivo post-emergente para el control de malezas en el cultivo del arroz. Suele ser ligeramente persistente y peligroso en el ambiente. Este herbicida es tóxico con efecto agudo para los organismos acuáticos, sobre todo en peces con estadios juveniles. Puede producir deformidades, como edema en la región del pericardio y la muerte (Botello, et al., 2005).

Este herbicida es inhibidor de la fotosíntesis del fitoplancton. La dicloroanilina, residuo tóxico del propanilo, suele permanecer en concentraciones altas y puede producir efectos tóxicos en peces una semana después de su aplicación. Su persistencia en estanques oscila entre los dos a seis días y sus productos de degradación, parecen ser persistentes en el ambiente y en el suelo (Botello, et al., 2005).

2.3. Fungicidas

Con base en el período de aplicación con respecto a la infección que causan los hongos y a la movilidad del producto en los tejidos de la planga, los fungicidas se clasifican en tres grupos, como se ve en la tabla 10 (Botello, et al., 2005).

Tabla 10. Fungicidas

Grupo	Tipo	Ejemplos
Inorgánicos	Azufre	Caldo Bordeles

	Derivados del Cobre	Sulfato de cobre
Organometálicos	Organoestánicos	Acetato de fenilestaño
	Organomercuriales	Derivados del alquil-mercurio
	Ditiocarbámicos	Zineb, Manconceb, Maneb
	Fenólicos	Pentaclorofenol, DNOG
	Ftalímicos	Captán, Foltep, Captafol
Orgánicos	Sulfonamidas	Bensulide
	Bencimidazoles	Benomilo, Tiabendazol
	Quinonas	Cloranilo
	Tiofanatos	Tiofanato
	Oxatiinas	Carboxim

FUENTE: Adaptado de Botello (2005) por Aguilar y Carlier 2015

2.3.1. Fungicidas inorgánicos.

Este tipo de fungicidas han sido empleados desde hace mucho tiempo. Es así como un gran porcentaje de fungicidas que fueron usados en el siglo pasado no han sido completamente desplazados por productos más recientes (Botello, et al., 2005).

2.3.1.1 Azufre.

La cal con azufre y el azufre elemental son muy útiles contra una amplia variedad de fungosis de las plantas. “El azufre es fitotóxico para muchas especies de plantas; generalmente se emplea como fungicida de protección, actúa bloqueando algunas enzimas que intervienen en el mecanismo respiratorio del hongo” (Botello, et al., 2005, p. 192).

2.3.1.2. Cobre.

Entre los derivados del cobre que se utilizan como fungicidas se tienen: el sulfato, el oxiclورو, el carbonato, el cobre rojo (óxido cuproso) y el caldo bórdeles, que es una mezcla de sulfato de cobre y de cal. Los compuestos insolubles están formulados en polvos y en polvos líquido solubles. Las sales solubles se preparan como soluciones acuosas (Botello, et al., 2005).

La utilización de los derivados de cobre como fungicidas se ha disminuido por el uso de los fungicidas ditiocarbámicos. El sulfato de cobre fue el primer compuesto utilizado como protector de semillas y uno de los más representativos de los derivados cúpricos que se utilizan como fungicidas; es moderadamente soluble en agua y se ha utilizado como preservador de madera. Se especula que estos productos actúan como iones cúpricos, inhibiendo un gran número de grupos tiol (-SH) en las enzimas; adicionalmente producen la coagulación del protoplasma celular y producen la muerte de la espора del hongo (Botello, et al., 2005).

Normalmente, las preparaciones en polvo de los compuestos de cobre irritan la piel, el tracto respiratorio y los ojos. Las sales solubles de cobre, como el sulfato y el acetato, son corrosivas a las membranas mucosas y la córnea (Botello, et al., 2005).

2.3.2. Fungicidas organometálicos

2.3.2.1. Fungicidas organoestánicos.

Estos fungicidas son fitotóxicos, se usan sobre todo para el control del mildiú en las maderas, en productos textiles y en pinturas, por ejemplo, de embarcaciones. También se ha empleado mucho como germicidas, para el control del légamo en las fábricas de papel y, con frecuencia, en los hospitales para desinfectar la piel y eliminar el *Staphylococcus* sp. Botello, et al., (2005, p. 194) refiere:

El acetato de trifenilestaño (acetato de fenilestaño o brestán) tiene un espectro de acción muy amplio y se utiliza especialmente para el control del tizón de la papa y en las enfermedades llamadas “manchas de las hojas” del apio y la remolacha azucarera.

El hidróxido de trifenilestaño se emplea contra las royas de azúcar, de la papa, del arroz y del café. Los compuestos organoestánicos tienen acción biocida por la característica del estaño al comportarse como inhibidor o descoplador de la fosforilación oxidativa en la mitocondria (Botello, et al., 2005).

2.3.2.2. Fungicidas organomercuriales.

Los compuestos organomercuriales fueron introducidos en las prácticas agrícolas en Europa, alrededor de 1915, para el tratamiento de granos y semillas, con objeto de evitar enfermedades fúngicas antes de la germinación y durante el crecimiento de las plantas. “En los años siguientes se desarrollaron e introdujeron al mercado una gran variedad de fungicidas organomercuriales,

como sales simples, o bien, como compuestos más complejos” (Botello, et al., 2005, p. 194). Los organomercuriales se clasifican en tres grupos: alquil-mercúricos, alcoxialquil-mercúricos y arilmercúricos (Botello, et al., 2005).

2.3.3. Fungicidas orgánicos.

Los fungicidas orgánicos se encuentran en un puesto de gran relevancia entre los fungicidas actuales, ya que su aplicación ha aumentado de forma notable, tanto en la agricultura como en la industria. Estos compuestos hacen parte de una gran variedad de grupos químicos. Entre los más destacados se encuentran: ditiocarbamatos, derivados fenólicos, derivados ftalimídicos, sulfonamidas, bencimidazoles, tiofanatos, oxatiinas y pirimidinas (Botello, et al., 2005).

2.3.3.1. Fungicidas ditiocarbamicos.

Su actividad fungicida es conocida desde hace más de 35 años. “Se utilizan contra hongos de árboles frutales, plantas ornamentales, hortícolas y el tabaco. Este tipo de fungicida se caracteriza por ser compuestos de baja toxicidad derivados del ácido ditiocarbámico” (Córdoba, 2006, p.126).

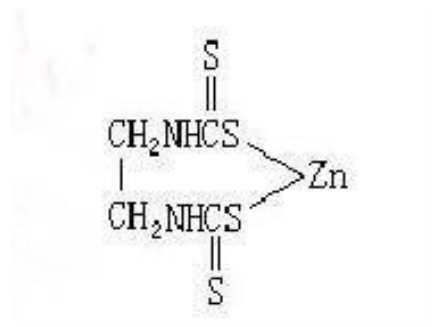


Figura 37. Zineb. Fuente: Córdoba (2006)

Habitualmente llevan un metal en su molécula, entre los más utilizados están el maneb y el zineb, solos o mezclados con sales de cobre y azufre. Son compuestos hidrosolubles, no volátiles y no inhibidores de la enzima colinesterasa. En el hombre, la inhalación o su contacto con estos fungicidas producen reacciones de sensibilización como dermatitis y alergias (Córdoba, 2006). “Recientes investigaciones señalan que el metabolismo de estas sustancias, en el ambiente y durante la cocción de alimentos, da lugar a un metabolito que es la etilenotiourea ETU, agente cancerígeno, mutagénico y teratogénico” (Córdoba, 2006, p.126). Desde hace más de 50 años se conoce la actividad fungicida de los diotiocarbamatos, pero su aplicación en agricultura se inicia en 1943.

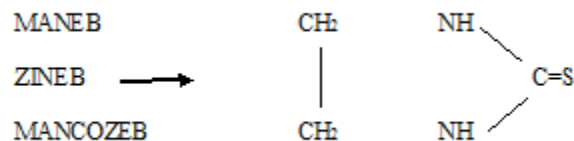


Figura 38. Maneb, Zineb, Mancozeb. Fuente: Córdoba (2006)

Estos fungicidas se clasifican en dos grupos: los dimetil-ditiocarbámicos (Ferbam, thiram y ziram); y los etilen-bis-ditiocarbámicos (Nabam, maneb, mancozeb, zineb y metiram). Los etilen-bis-ditiocarbámicos maneb y zineb son unos de los fungicidas más usados en la agricultura y tienen entre sus componentes el metabolito etilentiourea (ETU; 14), que ha demostrado ser embriotóxico y teratogénico. Se caracterizan porque entran en el organismo a través de las vías respiratorias, la piel, las membranas mucosas y el tracto digestivo. (Castro, Tambasco, Paraíba, & Tambasco, 1999)

Se ha informado que fungicidas como el mancozeb, pueden resultar metabólicamente de los compuestos N-nitroso que tienen como factor principal reaccionar con ácidos nucleicos y otras moléculas celulares y pueden llevar a muta génesis, clasto génesis y carcinogénesis alquilante. Actualmente, se ha informado de alteraciones genéticas de tipo clasto génico asociado a cáncer y defectos congénitos humanos (Castro, et al., 1999).

2.3.3.1.1. *Maneb (etilenbisdiotiocarbamato).*

Sólidos cristalinos amarillentos, poco estables al calor, poco solubles en el agua y en solventes orgánicos. La humedad y el pH ácido lo atacan. El maneb origina irritación del tracto respiratorio superior, en el cual se presenta rinitis y tos; también puede ocasionar conjuntivitis y pueden aparecer brotes en la piel (Córdoba, 2006). La exposición prolongada a este compuesto puede originar disfunción de la tiroides e influir afectar también el sistema hepático, el sistema renal y el sistema nervioso central. Adicionalmente, estudios han demostrado que el maneb o paraquat, producen lesiones degenerativas en las neuronas dopaminérgicas cerebrales. La reducción de este tipo de neuronas puede influir sobre el desarrollo de alteraciones psicomotoras en un síndrome tipo enfermedad de Parkinson (Gómez, 2013).

Su acción sobre el sistema nervioso central se caracteriza por manifestaciones clínicas como temblores y pérdida de la fuerza muscular. También, se ha encontrado que el maneb puede producir cambios en la personalidad. En humanos puede ser cancerígeno y se ha confirmado cáncer de pulmón en animales (Córdoba, 2006).

No se ha comprobado totalmente el riesgo de teratogenicidad. Sin embargo, Córdoba (2006) refiere “Al parecer se encuentran algunas evidencias, como también en el aspecto de lesionar la

función testicular causando efectos deletéreos en la reproducción humana” (p. 126). Algunos autores aceptan que la lesión reproductiva en ambos sexos puede ser reversible.

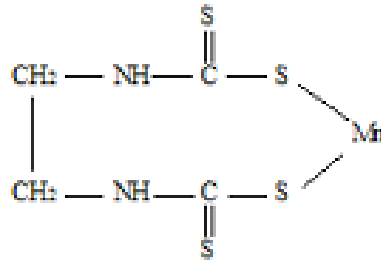


Figura 39. Maneb.Fuente: Córdoba (2006)

2.3.3.2. Fungicidas fenólicos.

La mayoría de estos fungicidas, especialmente los que contienen cloro, son tóxicos para los microorganismo; su acción bactericida, así como sus aplicaciones como fungicidas, son conocidas desde hace mucho tiempo. La mayoría de los fenoles son demasiado fitotóxicos para usarse como fungicidas agrícolas y se emplean principalmente como fungicidas industriales. “Por ejemplo, los cresoles contribuyen en gran medida a la acción fungicida del aceite de creosota que se emplea como preservador de la madera” (Botello, et al., 2005, p.196). Los fenoles clorados – como el pentaclorofenol y sus derivados- se usan ampliamente como biocidas industriales y para proteger de los hongos a materiales como la madera y los textiles (Botello, et al., 2005).

Los dinitrofenoles son fungicidas con un grado alto de versatilidad, el 2,4-dinitro-orto-cresol (DNOG) fue usado por primera vez como insecticida en 1892 y como herbicida selectivo en 1933; se caracteriza por ser muy fitotóxico para emplearse como fungicida foliar. No obstante, el dinocap es un aficida no sistémico y un fungicida de contacto que se caracteriza por su eficacia frente al control de mildiús polvosos en cultivos hortícolas (Botello, et al., 2005).

2.3.3.3. Fungicidas ftalimídicos.

También llamadas sulfenimidias. Se caracterizan por ser fungicidas de contacto muy potentes que están conformados por el grupo N-triclorometilitio; uno de los productos más reconocidos es el captan, un fungicida foliar persistente de una gran eficacia. Adicionalmente se han desarrollado compuestos equivalentes como el folpet y el captafol, que del mismo modo son utilizados como fungicidas foliares (Botello, et al., 2005).

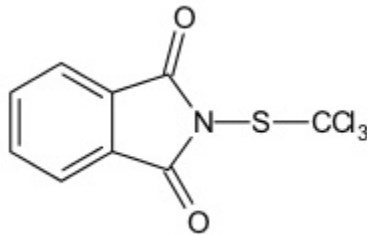


Figura 40. Folpet. Fuente: Córdoba (2006)

2.3.4. Otros fungicidas orgánicos.

Los fungicidas orgánicos se dividen en dos grupos principales las quinonas y los fungicidas sistémicos, de los cuales hablaremos a continuación.

2.3.4.1. Quinonas.

Un buen número de quinonas se encuentran en las plantas y son también producto del metabolismo de varios tipos de hongos. “Algunos miembros de este grupo se usan como fungicidas agrícolas, como la tetraclorobenzo-quinona o cloranilo, que es muy útil para el

recubrimiento de semillas, aunque no es tan eficaz como fungicida foliar, porque se descompone rápidamente con la luz solar” (Botello, et al., 2005, p. 197). Probablemente las quinonas deben sus propiedades fungicidas a una reacción de adición con enzimas respiratorias que contienen grupos sulfhidrilo y que ocurre en la célula fungosa (Botello, et al., 2005).

2.3.4.2. Fungicidas sistémicos.

La acción fungicida a nivel sistémico se ha demostrado en muchos compuestos como las sulfonamidas, los antibióticos, benzimidazoles, oxatiinas y pirimidinas. “En un principio, su descubrimiento tuvo poco impacto en el control a gran escala de enfermedades fungosas, ya que estos productos eran muy caros, no eran suficientemente activos en condiciones de campo, o bien, causaban daños por fitotoxicidad” (Botello, et al., 2005, p. 197). Hoy varios fungicidas sistémicos son muy empleados en diversos cultivos para el control de las fungosis.

2.3.5. Sulfonamidas.

Teniendo en cuenta las propiedades antifúngicas sistémicas, se caracterizan por ser una de las variedades más importantes. Se han utilizado primordialmente con el fin de combatir las royas en los cereales, sin embargo, al requerir grandes cantidades del fungicida, hay una gran posibilidad de provocar daño por fitotoxicidad en la planta hospedera. Adicionalmente, se comportan más como fungistáticos que como fungicidas (Botello, et al., 2005).

2.3.6. Bencimidazoles.

Los fungicidas más característicos en este grupo son el benomilo y el tiabendazol. Los dos se caracterizan por ser fungicidas sistémicos con un amplio espectro, activos contra muchas clases de hongos patógenos, entre los que se encuentran los mildiús polvosos y los patógenos del suelo (Botello, et al., 2005). El benomilo se caracteriza por ser el compuesto más activo en este tipo de fungicida y se utiliza de una forma muy considerable como rociado foliar, en el recubrimiento de semillas o directamente en el suelo, para realizar control del moho gris y otras enfermedades fúngicas. La fungitoxicidad de estos compuestos se encuentra notoriamente asociada con la presencia del anillo de bencimidazol, teniendo una gran probabilidad de responsabilidad frente a su acción fungicida (Botello, et al., 2005).

Los bencimidazoles se caracterizan por tener efectos embriotóxicos, teratogénicos y gonadotóxicos. En el estómago de los mamíferos, se pueden formar compuestos N-nitroso, que son como mutágenos y carcinógenos potentes (Botello, et al., 2005).

2.3.7. Tiofanatos.

Este es un grupo nuevo de fungicidas sistémicos y se caracteriza por tener una estructura basada en la tiourea. Entre los más representativos están el tiofanato y el metiltiofanato; los dos tienen efectos sobre los hongos patógenos como el mildiú polvoso del manzano, los mildiús de la cebada y el pepino o el tizón de la vaina de arroz. Como propiedad particular presentan un alto grado de persistencia en la actividad sistémica, por asimilación a través de las raíces (Botello, et al., 2005).

2.4. Rodenticidas

Los rodenticidas son sustancias cuya función principal es la destrucción de roedores y de los animales vertebrados indeseables. Entre los tres tipos más frecuentes de roedores están la rata parda común (*Rattus norvegicus*), la rata negra o de los barcos (*Rattus rattus*) y el ratón doméstico (*Mus musculus*). Este tipo de plaguicida es usado de forma amplia a nivel rural y con mínima frecuencia en la industria (Barranco, Blasco, Mérida, Muñoz, Jareño, Carrasco, Guerrero, Gil, Martín & Rodríguez, 2009).

2.4.1. Rodenticidas gaseosos.

2.4.1.1. Ácido clanhídrico.

Este rodenticida es un compuesto químicos que se puede encontrar de forma natural en las semillas de frutas como manzana, pera, melocotón, ciruela y cereza. A nivel agrícola se usa también como fumigante. El ácido clanhídrico es un gas incluido dentro de los cianuros; se caracteriza por ser gases asfixiantes más no irritantes, ya que pueden causar hipoxia tisular sin afectar al pulmón ni al tracto respiratorio superior (Barranco, et al., 1999).

Su mecanismo de acción se da por su ión CN, que se une al hierro férrico de la citocromooxidasa, y con esto bloquea la utilización periférica del oxígeno. Debido a esto no se genera ATP, que lleva al origen excesivo de ácido láctico, que produce acidosis metabólica, con hiperventilación y taquipnea compensadora (Barranco, et al., 1999).

Cuando hay intoxicaciones leves, el paciente refiere malestar general, ansiedad, cefalea, polipnea y vómitos; también se puede encontrar el olor del aliento a almendras amargas. En intoxicaciones más severas, se puede presentar depresión respiratoria, con convulsiones tónico-clónicas, coma y muerte (Barranco, et al., 1999).

2.4.1.2. Bromuro de metilo.

Es un derivado halogenado de los hidrocarburos. Se utiliza de forma exclusiva por servicios oficiales o empresas autorizadas, y las zonas tratadas deben ser cubiertas con lonas o plásticos durante 2 días. Se caracteriza por ser un gas habitualmente inodoro y poco irritante, debido a esto puede pasar desapercibido y causar toxicidad. Por ello, se suele formular a nivel comercial con cloropirina, una sustancia que se caracteriza por ser lacrimógena (Barranco, et al., 1999).

Normalmente, las intoxicaciones leves presentan irritación bronquial. Ya en intoxicaciones graves se encuentra alteración en el sistema nervioso central, siendo este rodenticida euforizante y posteriormente depresor. En concentraciones elevadas es tóxico a nivel del sistema cardiocirculatorio, llegando a producir inestabilidad hemodinámica y shock (Barranco, et al., 1999).

2.4.2. Rodenticidas minerales.

2.4.2.1. Arsénico.

Mineral que se presenta en forma orgánica (melarsoprol) o inorgánica (trióxido o arsénico blanco, pentóxido). Las formas inorgánicas hacen parte de algunos rodenticidas, y son

normalmente más tóxicas que las inorgánicas. Igualmente hay una forma gaseosa que se denomina arsina, arsenamida o hidrógeno arseniada y es extremadamente tóxica (Barranco, et al., 1999).

La mayoría de veces, más del 80% de la dosis de arsénico ingerido por el tubo digestivo es absorbida. La dosis letal fluctúa entre 120 y 200 mg; dosis de 2 mg/kg pueden llegar a ser letales en los niños. Su efecto tóxico se da por su unión con grupos sulfhidrilos tisulares (Barranco, et al., 1999).

La intoxicación aguda por este rodenticida produce manifestaciones clínicas a nivel gastrointestinal (quemazón, bucofaríngea, aliento con olor a ajo, disfagia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarreas), cardiovascular (cianosis, insuficiencia respiratoria, hipotensión, depresión miocárdica y arritmias), sistema nervioso central (delirio, coma y convulsiones), renal (necrosis tubular aguda) y hematológica (hemólisis y eosinofilia). La inhalación del gas arsina provoca tos, disnea y hemólisis (Barranco, et al., 1999).

La intoxicación crónica se manifiesta entre 2 y 8 semanas después de la ingestión y el cuadro clínico se caracteriza por afectar la piel y uñas (eritrodermia, hiperqueratosis, hiperpigmentación, dermatitis exfoliativa y presencia de estrías blancas transversales en las uñas denominadas líneas de Mees), mucosas (laringitis, traqueítis y bronquitis) y el sistema nerviosos periférico (polineuritis sensitiva y motora) (Barranco, et al., 1999).

La intoxicación aguda se trata con medidas habituales de descontaminación del tubo digestivo. El antídoto utilizado es el dimercaprol o BAL, quelante arsénico, con el que se produce un compuesto insoluble que se elimina por los riñones. Otra opción en la intoxicación aguda y crónica es la penicilamina. No obstante, ninguno de estos antídotos es útil tras la exposición del gas arsina (Barranco, et al., 1999).

2.4.2.2. Fósforo.

Esta sustancia es empleada en la fabricación de cerillas, explosivos, abonos, compuestos electrónicos y plaguicidas. El fósforo rojo y el fósforo negro no se absorben por vía oral, y por ello son poco tóxicos. Sin embargo, el fósforo blanco o amarillo es un potente tóxico que se emplea como rodenticida; se presenta en forma de pasta y se esparce en los cebos de comida (Barranco, et al., 1999).

La intoxicación digestiva por fosforo se divide en tres fases. En la fase 1 se afecta el aparato digestivo y se presenta quemazón oro faríngea, aliento a ajo, nauseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal intenso. La fase inicial puede durar entre 8 y 24 horas y un 25% de los pacientes pueden fallecer. La fase 2 dura desde unas horas hasta varios días y se puede observar citólisis hepática. La fase 3 se caracteriza por toxicidad generalizada con insuficiencia renal y hepática, toxicidad miocárdica, convulsiones, coma y muerte por arritmias cardíacas, paro cardíaco o shock (Barranco, et al., 1999).

Los óxidos de fosforo son irritantes para las mucosas con las que tienen contacto pero tienen muy pocos efectos sistémicos. El fosforo de zinc es un rodenticida muy popular en España; El fosforo de aluminio es también muy utilizado en España y es la principal causa de intoxicación aguda en la India, con intencionalidad suicida (Barranco, et al., 1999).

La intoxicación por vía digestiva se trata con medidas para neutralizar y eliminar el fósforo del tracto gastrointestinal. Si se presentan contacto cutáneo u ocular con fósforo se recomienda hacer un lavado por descontaminación copioso y prolongado. Si el tóxico entra por la vía aérea se debe vigilar el funcionamiento respiratorio (Barranco, et al., 1999).

2.4.2.3. Talio.

Metal pesado utilizado como rodenticida desde hace muchas décadas; en la actualidad su utilización está prohibida por su elevada toxicidad. Actúa como un citotóxico directo, logrando entrar en la célula al confundirse con potasio. La intoxicación digestiva por el talio se caracteriza por nauseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea; después viene un período asintomático durante 2 a 3 días, durante el cual aparecen síntomas neurológicos, que se presentan con polineuritis de extremidades inferiores. Estos síntomas se hacen ascendentes y puede afectar los pares craneales y el sistema nervioso central. En casos severos el paciente puede fallecer por insuficiencia cardio-respiratoria (Barranco, et al., 1999).

El tratamiento se fundamenta en la evacuación temprana del tubo digestivo mediante lavado gástrico y administración de carbón activado y catártico. La combinación de diuresis forzada, diuréticos y hemoperfusión presentan una mayor eficacia para el tratamiento de pacientes intoxicados por talio (Barranco, et al., 1999).

2.4.3. Rodenticidas orgánicos.

Los rodenticidas orgánicos se dividen en dos grupos la estriknina y la antivitaminas k o antagonistas de la vitamina k (Barranco, et al., 1999).

2.4.3.1. Estricnina.

Alcaloide de la nuez vómica que además de ser utilizado como rodenticida también se utiliza como adulterante de algunas drogas (heroína, cocaína). La intoxicación por este compuesto produce estimulación del sistema nervioso central asociado a síntomas de rigidez, hiperreflexia, convulsiones tetánicas y opistótonos. También se puede observar hipertemia severa, mioglobinuria y acidosis metabólica. La insuficiencia respiratoria puede producir la muerte. El tratamiento se basa en medidas de descontaminación del tubo digestivo y tratamiento de las convulsiones y apoyo ventilatorio (Barranco, et al., 1999).

2.4.3.2. Antivitaminas k o antagonistas de la vitamina k

Son compuestos que actúan como anticoagulantes, inhibiendo en el hígado la formación de varios factores de coagulación, cuya formación depende de la vitamina K. “Adicionalmente, producen fragilidad capilar. La DL₅₀ oral del cumaclor (“tomorín”) es de 900 mg/kg en una toma, mientras que la warfarina es de 186 mg/kg, siendo la toxicidad independiente de la cantidad de dosis única” (Córdoba, 2006, p.129). La muerte ocurre por paro respiratorio o por hemorragia de un órgano vital, debido a esto el antídoto para este tipo de intoxicación es la vitamina K.

Son los más utilizados en la actualidad; debido a su uso en los hogares, no son raros los casos de intoxicación doméstica, sobre todo en niños. Los compuestos de este rodenticida son derivados de la 4-hidroxycumarina o de la indano-1,3-diona (difacinona, clorfacinona, pindona, valona); así mismo, los derivados de la hidroxycumarina pueden ser de primera generación como la warfarina, coumaclor y coumafuril o de segunda generación o superwarfarinas como brodifacoum y difenacoum. El más común es la warfarina (Barranco, et al., 1999).

La ingesta oral de antivitaminas K produce inicialmente náuseas y vómitos; después de 36 a 48 horas se puede presentar diátesis hemorrágica en forma de petequias, epistaxis, gingivorragias, hematuria y riesgo de hemorragias internas. La intoxicación grave se da por dosis repetidas o masivas (Barranco, et al., 1999).

3. Toxicidad de Plaguicidas y/o Pesticidas

Cuando el tóxico llega al organismo, dependiendo de la vía de exposición, entra en contacto con las superficies epiteliales del tracto digestivo, del aparato respiratorio o de la piel. Cuando cruza esas membranas y alcanza el torrente sanguíneo, se considera que el tóxico penetró al organismo. La sangre lo transporta a los distintos órganos y en uno o en varios de ellos puede llegar a causar un daño permanente (Kopplin, 2004).

Asi mismo la cantidad de tóxico que penetra al organismo puede ser muy diferente de la cantidad inhalada o ingerida, debido a que la substancia no siempre está 100% biodisponible. Por ello para estudiar el transporte, modificaciones y destino de los tóxicos dentro del organismo es necesario determinar la concentración de las especies químicas que producen los daños, así como medir la magnitud de esos daños (Silbergeld, 1991).

Las substancias que llegan a las superficies de contacto del organismo con el medio ambiente lo penetran a velocidades diferentes, dependiendo de sus propiedades fisicoquímicas y de las condiciones que existan en la superficie de contacto, tales como, área y permeabilidad de la membrana de contacto y magnitud del flujo sanguíneo en la zona de contacto (Silbergeld, 1991).

El xenobiótico es transportado por la sangre a los distintos órganos del cuerpo en los que se distribuye y en algunos de ellos puede llegar a producir un daño. Desde el momento en que el tóxico penetra en el organismo empieza a ser transformado por las distintas enzimas del organismo de las que pueden ser sustrato. Al conjunto de reacciones que convierten los tóxicos en especies químicas distintas que pueden ser menos o más dañinas que el tóxico original, se le da el nombre de biotransformación (Silbergeld, 1991).

Si los convierten en sustancias más dañinas se dice que el proceso fue una bioactivación y si lo convierten en sustancias menos peligrosas se dice que el proceso fue una detoxificación (Ecobichon, 1996).

Los procesos de detoxificación normalmente consisten en incrementar la polaridad de los xenobióticos lo cual los hace menos difundibles a través de las membranas biológicas y más solubles en el agua, lo cual facilita su excreción en forma de solución acuosa (orina). Estos procesos reducen la cantidad de tóxico que penetra al tejido blanco, así como, el tiempo de permanencia del tóxico dentro del organismo y, por lo tanto reducen la magnitud del daño probable a las células del tejido blanco (Kopplin, 2004).

Además del tiempo y concentración de contacto entre el tóxico y el tejido blanco también influyen en la magnitud del daño la toxicidad del agente y el estado del receptor. Los daños producidos pueden ser reversibles debido a que las células tengan capacidad de reparar los daños que sufran o bien pueden ser irreversibles y producir una transformación permanente, incluyendo la muerte de la célula, en cuyo caso se dice que se produjo una respuesta tóxica (Burlison & Munson, 1995).

En esta revisión indagaremos sobre la relación que existe entre la dosis contactada por un organismo y la magnitud de la respuesta tóxica se llega a la estimación de los índices toxicológicos que son una medida de la peligrosidad de una sustancia. Este parámetro es el que

se usa para estimar los riesgos en la población expuesta a los tóxicos, que se encuentran en los distintos medios que constituyen el ambiente de una determinada población que, habita, trabaja o hace otros usos de un sitio contaminado (Carney, 1994).

3.1. Definición toxicidad

Antes de profundizar en la parte de toxicidad de los plaguicidas es importante definir entiendo por toxicidad:

Se entiende por "toxicidad" a la cantidad de una sustancia que, bajo un conjunto específico de condiciones, causa efectos perjudiciales. La toxicidad indica la potencia de una sustancia venenosa y no la afección producida por ésta (concepto que corresponde a "intoxicación" o "envenenamiento") (Kopplin, 2004). La toxicidad se expresa como la cantidad de la sustancia en mg/kg de peso vivo que origina efectos biológicos determinados, en un tiempo dado y en una especie establecida. Es frecuente señalar la concentración de un tóxico o la dosis administrada utilizando al "ppm" (partes por millón) como unidad de medida. Al respecto debe recordarse que 1 ppm equivale indistintamente a 1 g/tonelada, 1 mg/kilogramo y a 1 ug/gramo. Es también frecuente referirse a la concentración de los tóxicos en términos porcentuales (%) y en numerosas ocasiones se hace necesaria la interconversión de estas unidades. Para convertir ppm a % se correrá la coma decimal 4 puestos a la izquierda; lo inverso se realizará para convertir % a ppm (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Las propiedades de algunas sustancias químicas, tales como los plaguicidas, implican cierto nivel de riesgo tanto al medio ambiente como a la salud humana (Silbergeld, 1991. Debido a esto,

es necesario contar con un mejor conocimiento de los plaguicidas, con la finalidad de prevenir y minimizar los riesgos asociados a un uso indiscriminado de estos (Carney, 1994).

“La toxicidad es la capacidad intrínseca de una sustancia química de producir daño o incluso la muerte. Depende de los compuestos químicos incluidos en el plaguicida y del organismo expuesto a este. Sus factores cruciales son la dosis y el tiempo de exposición” (Bedmar,2009 p.13).

Cuando el tóxico llega al organismo, dependiendo de la vía de exposición, entra en contacto con las superficies epiteliales del tracto digestivo, del aparato respiratorio o de la piel. Cuando cruza esas membranas y alcanza el torrente sanguíneo, se considera que el tóxico penetró al organismo. La sangre lo transporta a los distintos órganos y en uno o en varios de ellos puede llegar a causar un daño permanente (Kopplin, 2004).

La cantidad de tóxico que penetra al organismo puede ser muy diferente de la cantidad inhalada o ingerida, debido a que la sustancia no siempre está 100% biodisponible. Por ejemplo; el arsénico ingerido en el agua se absorbe casi totalmente, pero se absorbe mucho menos si el vehículo de ingreso es el suelo. El arsénico no está igualmente disponible cuando está absorbido en las partículas de suelo que cuando está disuelto en el agua. En este caso, para ingestas de la misma cantidad de arsénico, una persona tendrá una concentración mayor en sangre cuando el vehículo fue el agua potable. Para estudiar el transporte, modificaciones y destino de los tóxicos dentro del organismo es necesario determinar la concentración de las especies químicas que producen los daños, así como medir la magnitud de esos daños (Silbergeld, 1991).

Las sustancias que llegan a las superficies de contacto del organismo con el medio ambiente lo penetran a velocidades diferentes, dependiendo de sus propiedades fisicoquímicas y de las condiciones que existan en la superficie de contacto, tales como, área y permeabilidad de la membrana de contacto y magnitud del flujo sanguíneo en la zona de contacto. El xenobiótico es transportado por la sangre a los distintos órganos del cuerpo en los que se distribuye y en algunos de ellos puede llegar a producir un daño (Kopplin, 2004). Desde el momento en que el tóxico penetra en el organismo empieza a ser transformado por las distintas enzimas del organismo de las que pueden ser sustrato.

Al conjunto de reacciones que convierten los tóxicos en especies químicas distintas que pueden ser menos o más dañinas que el tóxico original, se le da el nombre de biotransformación. Si los convierten en sustancias más dañinas se dice que el proceso fue una bioactivación y si lo convierten en sustancias menos peligrosas se dice que el proceso fue una destoxificación. Los procesos de destoxificación normalmente consisten en incrementar la polaridad de los xenobióticos lo cual los hace menos difundibles a través de las membranas biológicas y más solubles en el agua, lo cual facilita su excreción en forma de solución acuosa (orina) (Bedmar, 2009).

Estos procesos reducen la cantidad de tóxico que penetra al tejido blanco, así como, el tiempo de permanencia del tóxico dentro del organismo y, por lo tanto reducen la magnitud del daño probable a las células del tejido blanco (Peña, Carter, & Ayala., 2001, p.23). Además del tiempo y concentración de contacto entre el tóxico y el tejido blanco también influyen en la magnitud del daño la toxicidad del agente y el estado del receptor. Los daños producidos pueden ser reversibles debido a que las células tengan capacidad de reparar los daños que sufran o bien pueden ser

irreversibles y producir una transformación permanente, incluyendo la muerte de la célula, en cuyo caso se dice que se produjo una respuesta tóxica. A partir del estudio de la relación que existe entre la dosis contactada por un organismo y la magnitud de la respuesta tóxica se llega a la estimación de los índices toxicológicos que son una medida de la peligrosidad de una substancia. Este parámetro es el que se usa para estimar los riesgos en la población expuesta a los tóxicos, que se encuentran en los distintos medios que constituyen el ambiente de una determinada población que, habita, trabaja o hace otros usos de un sitio contaminado (Peña, Carter, & Ayala., 2001, p.24).

3.2. Clasificación de la toxicidad

“Todos los plaguicidas son o pueden ser tóxicos para el ser humano y los animales, pero lo son en distintos grados y la toxicidad aparece por encima de ciertos umbrales. La toxicidad es la capacidad intrínseca de una sustancia química de producir daño o incluso la muerte. Depende de los compuestos químicos incluidos en el plaguicida y del organismo expuesto a este. Sus factores cruciales son la dosis y el tiempo de exposición” (Bedmar, 2011, p.13).

3.2.1. Toxicidad relativa.

“Son tantos los venenos que pueden afectar a los animales domésticos, y tales las variaciones inter e intraespecíficas de toxicidad, que en vez de intentar recordar la toxicidad propia de una sustancia, para propósitos prácticos, resulta preferible incluirla dentro del rango de “toxicidad relativa” . Este concepto incluye a los venenos en unos pocos grupos, como se muestra en la Tabla 11. ” (Sachana,2012).

Tabla 11. Esquema de Toxicidad Relativa

TOXICIDAD DE LA SUSTANCIA	DOSIS TOXICA
Extrema	1 mg/kg o menos
Alta	1-50 mg/kg
Moderada	50 - 500 mg/kg
Leve	0.5 - 5 g/kg
Inocua	> 5 g/kg

Fuente. Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001, Esquema de toxicidad relativa

3.2.2 Toxicidad aguda.

“La toxicidad "aguda" señala los efectos de una o de varias dosis administradas en 24 horas, pudiendo aparecer sus efectos en pocas horas o días” (Sachana, 2012). Así mismo afirma (Bedmar, 2009): “Se presenta la Toxicidad Aguda cuando los daños ocurren en horas o minutos de una única exposición a dosis relativamente elevadas. Esos daños, sin embargo, pueden ser reversibles”

Llamada también DOSIS LETAL MEDIA Por convención internacional

Bedmar (2009) afirma:

Se simbolizada por DL50, a la cantidad de sustancia que causa la muerte del 50% de un grupo de animales, generalmente ratas o conejos, expuestos a ella en condiciones controladas. En los casos de ingreso del plaguicida en el organismo por las vías oral o dermal, la DL50 se expresa en miligramos de la sustancia activa por kilogramo de peso del animal. Cuando el ingreso es

por inhalación, la equivalente medida de la toxicidad se conoce como concentración letal media (CL50) y se expresa en miligramos de la sustancia por litro de aire o agua, o como partes por millón (ppm) en esos medios.

La segunda forma de expresar la toxicidad prevalece en estudios de organismos acuáticos o en ambientes cerrados. Sobre la base de la DL50 aguda oral o dermal, la Organización Mundial de la Salud estableció en 1975 una clasificación de la toxicidad de los plaguicidas que fue adoptada en la Argentina como se muestra en la Tabla 12 que encontraremos más adelante. Ella los agrupa en cinco categorías toxicológicas, que determinan las cuatro bandas de color que deben figurar en la etiqueta o marbete de los envases para advertir al usuario sobre el riesgo del producto. (p.90)

***Tabla 12. Clasificación del Riesgo Toxicológico de los Plaguicidas según la OMS
(Organización Mundial de la Salud)***

Clasificación Toxicológica de los Plaguicidas				
Clasificación de la OMS según los riesgos	Formulación Líquida DL50 Aguda		Formulación Sólida DL50 Aguda	
	Oral	Dermal	Oral	Dermal
Clase I a Productos Sumamente Peligrosos	>20	>40	>5	>10
Clase I b Productos Muy Peligrosos	20 a 200	40 a 400	5 a 50	10 a 100
Clase II Productos Moderadamente Peligrosos	200 a 2000	400 a 4000	50 a 500	10 a 1000
Clase III Productos Poco Peligrosos	2000 a 3000	> a 4000	500 a 2000	> a 1000
Clase IV Productos que Normalmente No Ofrecen Peligro	> a 3000		> a 2000	

Banda de color de las etiquetas según la categoría toxicológica		
Color de la Banda	Clasificación de la OMS según los riesgos	Clasificación del Peligro
Rojo (PMS 199 C)	I a - Producto Sumamente Peligroso	MUY TÓXICO
Rojo (PMS 199 C)	I b - Producto Muy Peligroso	TÓXICO
Amarillo (PMS Amarillo C)	II - Producto Moderadamente Peligroso	NOCIVO
Azul (PMS 293 C)	Producto Poco Peligroso	CUIDADO
Verde (PMS 347 C)	IV - Producto que Normalmente no Ofrece Peligro	CUIDADO

Fuente. (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).Clasificación del Riesgo Toxicológico de los Plaguicidas según la OMS

El riesgo toxicológico se define como la probabilidad de una sustancia produzca daño o incluso la muerte. Es importante hacer notar que la clasificación toxicológica de un plaguicida depende de la forma en que esté incluido el agente activo en el producto comercial. Por ello, todo fabricante debe proveer información sobre la DL50 de dicho agente y su concentración en el producto que fabrica (Kopplin, 2004).

“Los plaguicidas cuya acción afecta procesos biológicos comunes a plagas y humanos son los más riesgosos para estos. El caso típico son los insecticidas neurotóxicos que actúan sobre la transmisión del impulso nervioso, común a insectos y personas. De esa categoría son los

insecticidas organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretroides y nicotinoides, entre otros. Otros plaguicidas sumamente tóxicos para animales de sangre caliente son los rodenticidas, en su gran mayoría anticoagulantes, que resultan clasificados en las categorías Ia y Ib. Los insecticidas suelen caer principalmente en las clases Ib y II, mientras que los fungicidas, herbicidas y acaricidas ocupan en su gran mayoría las clases II, III y IV de la tabla anterior sobre dicha clasificación. Se puede advertir que un 15% de los plaguicidas caen en las categorías más riesgosas (Ia y Ib); el 38% de ellos lo hace en la moderadamente peligrosa (II), casi un 18% resulta poco peligroso (III) y casi un 30% no ofrece peligro (IV) (Kopplin, 2004).

Además de la toxicidad en el corto plazo, existe otra que se manifiesta al cabo de períodos medianos o largos, conocida como toxicidad no aguda. Sus síntomas se presentan luego de una exposición a pequeñas dosis a lo largo de mucho tiempo. Sus daños pueden ser irreversibles. Se habla de intoxicaciones subagudas, provocadas por repetidas dosis recibidas a lo largo de un mes; subcrónicas, producto de dosis recibidas durante uno a tres meses, y crónicas, por exposiciones durante doce meses o más. Los efectos de las intoxicaciones crónicas pueden ser neurológicos, reproductivos, cutáneos, oftalmológicos, hepáticos, cancerígenos, mutagénicos, teratogénicos, endocrinos y otros (Silbergeld, 1991).

A diferencia de las intoxicaciones agudas, para las crónicas no se cuantifica el peligro de un único contacto, ya que resultan de exposiciones continuas a pequeñas dosis, principalmente por alimentos, agua potable o aire contaminados. Se calcula, en cambio, la cantidad de un plaguicida que puede ser ingerida a lo largo de la vida sin crear riesgos apreciables para la salud. Ese valor se conoce como la ingesta diaria admisible y se expresa en miligramos diarios del pesticida por kilogramo de peso corporal (Peña, Carter, & Ayala-Fier, 2001).

Para calcular ese valor se parte de la dosis máxima que no produce efectos adversos, conocida como nivel sin efecto (Bedmar, 2011, p.13).

Criterios de clasificación de las sustancias.

Los productos químicos se clasifican en cinco categorías de toxicidad basadas en la toxicidad aguda por Ingestión, absorción cutánea o inhalación, con arreglo a los criterios numéricos expresados en valores de umbral tal como muestra la Tabla 13. Los valores de toxicidad aguda se expresan en valores (aproximados) donde la DL50 (ingestión, absorción cutánea) o CL50 (inhalación) o en estimación es de la toxicidad aguda (ETA) (Bedmar, 2011).

Tabla 13. Categorías de peligro de toxicidad aguda y estimaciones de la toxicidad aguda (ETA)

Vía de exposición	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3	Categoría 4	Categoría 5
Oral (mg/kg de peso corporal) véase <i>nota a)</i>	5	50	300	2000	5000
Cutánea (mg/kg de peso corporal) véase <i>nota a)</i>	50	200	1000	2000	<i>Véanse criterios detallados en nota f)</i>
Gases (ppmV) véanse <i>notas a) y b)</i>	100	500	2500	20000	
Vapores (mg/l) véanse <i>notas a), b), c) y d)</i>	0,5	2,0	10,0	20,0	
Polvos y nieblas (mg/l) véanse <i>notas a), b) y e)</i>	0,05	0,5	1,0	5,0	

NOTA: La concentración de los gases se expresa en partes por millón de volumen (ppmV).

Fuente. (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001). Categorías de peligro de toxicidad aguda y estimaciones de la toxicidad aguda

3.2.2. Toxicidad crónica.

Según (Nesheim, Fishel, & Mossler , 1993), identifica los síntomas de toxicidad crónica se desarrollan lentamente y persisten durante mucho tiempo después de la exposición. Tales síntomas pueden ocurrir de tres maneras:

- Como complicación de intoxicación aguda. Por ejemplo, una severa exposición a un pesticida puede causar efectos agudos tales como náusea, dolor en el pecho y vómitos así como efectos crónicos resultantes de riñón, hígado y daño pulmonar.
- Como condición lentamente progresiva, sin ningún incidente de intoxicación aguda. Por ejemplo, el aumento de dificultad respiratoria o sensibilización de la piel (alergia) después de un uso repetido de un plaguicida.
- Como la aparición de una enfermedad o condición iniciado por la exposición anterior. Por ejemplo, el desarrollo de cáncer años después de un período de exposición.

Muy pocos plaguicidas actualmente en uso son conocidos por causar efectos crónicos, si se usa según las instrucciones de la etiqueta. Sin embargo, algunos pesticidas si se sospecha o se sabe que causan enfermedad crónica en animales de laboratorio o seres humanos cuando los niveles de exposición son altos. El registro de algunos pesticidas se ha cancelado porque los efectos crónicos o sospechosos identificados representaban un peligro para la salud (Ferrer, 2003).

La Toxicidad crónica de un plaguicida se evalúa de manera diferente de la toxicidad aguda (DL50 o CL50) Una serie de diferentes pruebas se realizan en animales que ayudan a predecir si un pesticida causará efectos a largo plazo. Animales de ensayo están expuestos a niveles

subletales de los plaguicidas por períodos que van desde unos 90 días hasta varios años. Ellos se examinan para una amplia variedad de efectos tóxicos de dérmica, oral y la exposición respiratoria (Nesheim, Fishel, & Mossler, 1993).

Por ello La toxicidad "crónica" se refiere a los efectos producidos por una exposición prolongada (semanas a meses) a una sustancia, generalmente a dosis inferiores a las necesarias para causar una intoxicación aguda (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Nesheim, Fishel, & Mossler (1993) se refieren a los efectos nocivos producidos por la exposición a largo plazo a los pesticidas. Explican que poco se sabe acerca de la toxicidad crónica de los plaguicidas con relación a la que se sabe sobre la toxicidad aguda, no porque sea de menor importancia, sino porque la toxicidad crónica es gradual y no inmediata y se revela en formas mucho más complejas y sutiles. Si bien las situaciones resultantes de la exposición aguda (ocurre con una sola exposición), son casi siempre el resultado de un accidente o descuido en el manejo. Por otro lado, las personas pueden estar expuestos rutinariamente a los pesticidas mientras se mezcla, se carga y se aplica el plaguicida o trabajando en los campos después de aplicar pesticidas (p.3).

Medidas de Toxicidad Crónica.

“ No existe una medida estándar como la DL50 para la toxicidad crónica. La toxicidad crónica de los productos químicos se estudia depende del efecto adverso que se esté estudiando. Los Efectos adversos crónicos pueden producir efectos cancerígenos (cánceres), efectos teratogénicos

(defectos de nacimiento), efectos mutagénicos (mutaciones genéticas), efectos hemotóxico (trastornos de la sangre), trastornos endocrinos (problemas hormonales) y toxicidad reproductiva (infertilidad o esterilidad)” Nesheim et al (1993).

3.2.2.1.1. Carcinogénesis (oncogénesis).

Carcinogénesis significa la producción de tumores malignos. Oncogénesis es un término genérico que significa la producción de tumores que pueden o no pueden ser cancerígenos. Los términos tumor, cáncer o neoplasia se usan para significar un crecimiento progresivo incontrolada de células. En terminología Médica, un cáncer se considera un maligno (potencialmente letal) neoplasia. Las sustancias cancerígenas o oncogénicos son sustancias que pueden causar la producción de tumores. Ejemplos de ello son el asbesto y el humo del cigarrillo (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.2.2.1.2. Teratogénesis.

Teratogénesis es la producción de defectos de nacimiento. Un teratógeno es cualquier cosa que sea capaz de producir cambios en la estructura o función de un embrión o feto expuesto antes del nacimiento. Un ejemplo de un teratógeno química es la droga talidomida, que causó defectos de nacimiento en los niños cuando sus madres usaron durante sus embarazos. La Infección por el virus del sarampión durante el embarazo tiene efectos teratogénicos (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.2.2.1.3. Mutagénesis.

Mutagénesis es la producción de cambios en la estructura genética. Un mutágeno es una sustancia que causa un cambio genético. Muchas sustancias mutagénicas son oncogénicos, lo que significa que también producen tumores. Muchas sustancias oncogénicas son también mutágenos (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.2.2.1.4. Toxicidad para la reproducción.

Algunas sustancias químicas tienen efectos sobre la fertilidad o la tasa de reproducción de los animales. Los machos o hembras pueden verse afectados (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.3. Cuantificación de tóxicos en el organismo

“La respuesta tóxica en un órgano determinado depende de la exposición de ese órgano al tóxico, o sea el daño depende de la concentración de la sustancia en el tejido blanco. Es evidente que si se desea estudiar cuantitativamente el efecto de los tóxicos ambientales en la salud del hombre es necesario poder estimar la cantidad de tóxico que realmente entró al organismo, estudiar las transformaciones que le hace el metabolismo y las concentraciones en las que se encuentran las especies tóxicas en los distintos órganos del cuerpo. La estimación de la concentración de las especies tóxicas en los medios corporales se puede hacer de dos formas: por medio de muestreo biológico y por el uso de marcadores biológicos” (Peña et al. 2001, p.49).

3.3.1. Muestreo biológico de los tóxicos en el organismo.

El muestreo biológico o dosimetría interna consiste en la determinación cuantitativa de la concentración del tóxico o sus metabolitos en uno o más medios corporales del organismo expuesto (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001)

“Esta información se usa para estimar la exposición que experimentan cada uno de los tejidos del cuerpo, con el fin de estimar la magnitud de la exposición ambiental y para demostrar que existió una exposición efectiva. El simple hecho de que el tóxico se encuentre dentro del organismo es la prueba de que existió la exposición. El diseño del muestreo biológico consiste en seleccionar el medio biológico que se va a muestrear, la especie química que se deberá analizar y el tiempo al que se deberá tomar la muestra. Es necesario asegurarse que las condiciones de muestreo sean las que proporcionen observaciones de valores representativos del nivel del tóxico en el organismo” (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001). Peña determina y afirma los factores principales para muestreo de tóxicos en el organismo, véase en la tabla 14.

Tabla 14. Factores considerados para el Muestreo de Tóxicos en el Organismo

Factores principales que se consideran al diseñar el muestreo.

Tipo de Exposición. En el caso de las exposiciones intermitentes el tiempo transcurrido desde la exposición es muy importante debido a que la concentración del agente puede variar rápidamente con el tiempo. La concentración interna se incrementa al inicio de la exposición y después empieza a disminuir debido al efecto de los procesos de desintoxicación del organismo (metabolismo y excreción). El tiempo transcurrido no es tan importante si la exposición es continua, ya que la concentración del compuesto estará prácticamente constante, cuando se establece el régimen estacionario.

Movilidad y metabolismo. Dependiendo de las propiedades fisicoquímicas y bioquímicas del tóxico éste se transportará a distintas velocidades hacia los órganos, se acumulará y se transformará a velocidades diferentes en cada uno de los órganos en los que penetró. Si el compuesto original se biotransforma rápidamente, entonces su concentración, en los medios biológicos, será muy baja y en ese caso es más significativo seguir la concentración de sus metabolitos. El compuesto se puede encontrar en la sangre, acumulado en grasa, pelo, uñas, músculo o hueso, o encontrarse en las secreciones del organismo (orina, heces, leche, sudor) etc.

Facilidad de muestreo.- Se prefiere analizar los medios de los que se puedan obtener las muestras más fácilmente, invadiendo el organismo lo menos posible. Se prefiere el medio en el que se encuentre la especie química relevante en forma más fácil de analizar.

Fuente: Peña, Carter & Fierro, 2001, Factores considerados para el muestreo de tóxico en el organismo

El muestreo de cada medio tiene sus ventajas y desventajas y la selección del medio más adecuado, en cada caso, dependerá del balance entre esas ventajas y desventajas. Los medios más comúnmente analizados son la orina, la sangre y el cabello. A continuación se describen las características principales de las muestras de estos medios:

3.3.3.1 Orina.

(Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001) Afirma En este medio se encuentran los xenobióticos y/o sus productos de excreción que sean solubles en agua. El muestreo es muy sencillo, no requiere

de procedimientos invasivos ni de personal especializado. Como la orina es una solución acuosa homogénea es muy fácil estimar la recuperación del analizando.

Los cambios en flujo y composición de la orina influyen sobre la concentración de las substancias en este medio y por lo tanto los resultados se deben de corregir por estos factores. (p.60)

3.3.1.2 Sangre.

“Como se menciona anteriormente, la sangre se supone que está en equilibrio con todos los órganos del cuerpo y, por lo tanto, es el medio que mejor refleja la exposición de los diferentes órganos en un momento dado. El factor que más afecta la representatibilidad de los resultados del muestreo de sangre es la distribución del tóxico entre el plasma y las células que puede variar con el periodo de exposición y el lapso transcurrido desde que sucedió. Como se verá más adelante, la distribución depende de las propiedades físicoquímicas del compuesto. Los liposolubles normalmente se encuentran en las células y los compuestos ionizados en el plasma. En cada uno de estos compartimentos el compuesto se puede encontrar libre o asociado a diferentes ligados como proteínas, cloruros, glutatión. Como (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001). El muestreo de sangre requiere de entrenamiento especializado y se deben de tener los siguientes cuidados:

- No contaminar la muestra con la aguja o con el recipiente
- Seleccionar procedimientos de muestreo y preparación que no afecten los resultados.

Por ejemplo, si se usa EDTA como anticoagulante no se podrá hacer la determinación del nivel de plomo plasmático. La concentración de plomo que se determine en una

muestra preparada en esta forma será un valor más alto que el real, debido a que el EDTA redistribuye el ion al provocar su emigración de las células al plasma

- Hacer la determinación del hematocrito para estimar la recuperación del analizando” (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.3.1.3 Cabello.

(Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001) Afirma: La mayoría de los compuestos que se incorporan al cabello son los que tienen afinidad por los grupos sulfhidriilo de la queratina. El cabello crece lentamente, así que su muestreo no es adecuado para evaluar exposiciones recientes. Se sabe que sólo en una de las fases de crecimiento del cabello (anagenia) se incorporan los xenobióticos, presentes en el cuerpo, al eje del cabello y se sabe también que la velocidad de crecimiento en esa fase es de 0.37 mm/día. Esta información se usa para reconstruir, con buena exactitud, la historia de exposiciones pasadas por períodos prolongados. Desafortunadamente solo se tiene datos para muy pocas substancias que nos permitan estimar el coeficiente de partición sangre-pelo. El principal problema que se tiene con el muestreo del cabello es la contaminación proveniente de fuentes externas como partículas suspendidas en el aire, contaminantes presentes en el agua, productos de limpieza y cosméticos. El muestreo de cabello no es un procedimiento invasivo.

(p.51)

3.3.2. Biomarcadores de los tóxicos en el organismo.

Los marcadores biológicos o biomarcadores son los cambios medibles, ya sean estos bioquímicos, fisiológicos o morfológicos, que se asocian a la exposición a un tóxico. Por ejemplo;

el nivel de colinesterasa en sangre se cambia por la exposición a plaguicidas. Un nivel anormalmente bajo de colinesterasa es un biomarcador de la exposición a plaguicidas organofosforados.

Tabla 15. Usos Biomarcadores de Toxicos en el Organismo

Los biomarcadores se utilizan para:

- detectar la presencia de una exposición
- determinar las consecuencias biológicas de la exposición
- detectar los estados iniciales e intermedios de un proceso patológico
- identificar a los individuos sensibles de una población
- fundamentar la decisión de intervenir, tanto a nivel individual como ambiental

En el diseño de una rutina de muestreo es necesario considerar lo siguiente:

- especificidad y sensibilidad del biomarcador
- dificultad de muestreo
- cinética de la formación del biomarcador y
- estabilidad del biomarcador

Fuente. Peña, Carter , & Ayala-Fier, 2001, Usos Biomarcadores de Toxicos en el Organismo

Los biomarcadores más útiles son los que se pueden obtener menos invasivamente, por eso es que se prefieren los que se encuentran en sangre. A continuación se describen varios tipos de biomarcadores

3.3.2.1. Marcadores internos de dosis.

“Indican que el tóxico ha entrado al organismo. Proporcionan información cuantitativa sobre la exposición y corroboran el ingreso de tóxicos al organismo. Son los resultados de la dosimetría

interna, o sea la concentración de los xenobióticos y sus metabolitos en los medios biológicos” (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001)

3.3.2.2. Marcadores de dosis biológicamente efectivas

“Indican que el tóxico ya ha producido daños en el organismo. Son los compuestos de adición estables que forman el tóxico o sus productos de bioactivación con los ácidos nucleicos y proteínas” (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001)

Cuando se encuentran compuestos de adición del ADN se puede concluir lo siguiente:

- Que el tóxico ha llegado a su blanco
- Que ha reaccionado con él y que probablemente ha producido una lesión la cual puede serreparada o conducir a un daño permanente

Los productos de la bioactivación normalmente tienen una vida media muy corta y es difícilmedir directamente su concentración. En este caso se determinan los marcadores de dosisbiológicamente efectivas que producen (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.3.2.3. Marcadores de respuesta biológica.

“Representan estados avanzados del proceso de daño. Son más persistentes y a menudorepresentan alteraciones genéticas. Ejemplos de estos son las mutaciones de ciertosoncogenes y los intercambios entre cromatinas hermanas” (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.3.2.4. Marcadores de enfermedades.

“Son manifestaciones preclínicas o tempranas de enfermedades, representan el último paso antes de que se establezca la enfermedad que produce la exposición. Los pólipos en el colon son un marcador de enfermedad ya que la continuación de la exposición puede conducir a la generación de un cáncer” (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.3.2.5. Marcadores de susceptibilidad.

“Se utilizan para identificar a los individuos más susceptibles a daños en una población. Algunos individuos tienen probabilidades más altas que otros de recorrer completo el camino exposición-enfermedad. Esto se puede ser debido a que tienen más activos los procesos de activación o a que tienen disminuidas sus capacidades de detoxificar, de excretar o de reparar daños. Ejemplo de un marcador de susceptibilidad es la actividad de la Nacetiltransferasa (NAT). Los individuos con una alta actividad NAT tienen un riesgo más alto si son expuestos a los compuestos que son bioactivados por NAT (por ejemplo 2- aminofluoreno)” (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.4. Toxicodinámica

Los plaguicidas así como todas las demás sustancias químicas a las que estamos expuestos, ingresan a nuestro organismo a través de la vía respiratoria o inhalatoria, oral o digestiva y por la piel y las mucosas. Una vez en nuestro organismo sufren una serie de procesos y transformaciones hasta su eliminación, en los cuales se pueden producir sustancias químicas aún más tóxicas que el compuesto inicial capaces de dañar a diferentes órganos. Muchas sustancias

tienen una especial apetencia por ciertos tejidos donde se depositan y pueden permanecer en ellos durante mucho tiempo (Córdoba, 2006).

En el campo de la toxicología (estudio de los tóxicos o venenos), la toxicocinética y la toxicodinamia son las ramas encargadas del estudio de todos estos procesos.

La toxicocinética estudia, a través del tiempo, los cambios que se producen en la absorción, distribución, biotransformación y eliminación de los tóxicos en el organismo. Es lo que el organismo le hace al tóxico.

La toxicodinamia se dedica a ver los daños que se producen en el organismo, es decir lo que el tóxico le hace al organismo (Córdoba, 2006).

El siguiente esquema nos ayuda a comprender mejor estos procesos que serán descritos más adelante en cada grupo químico de plaguicidas.

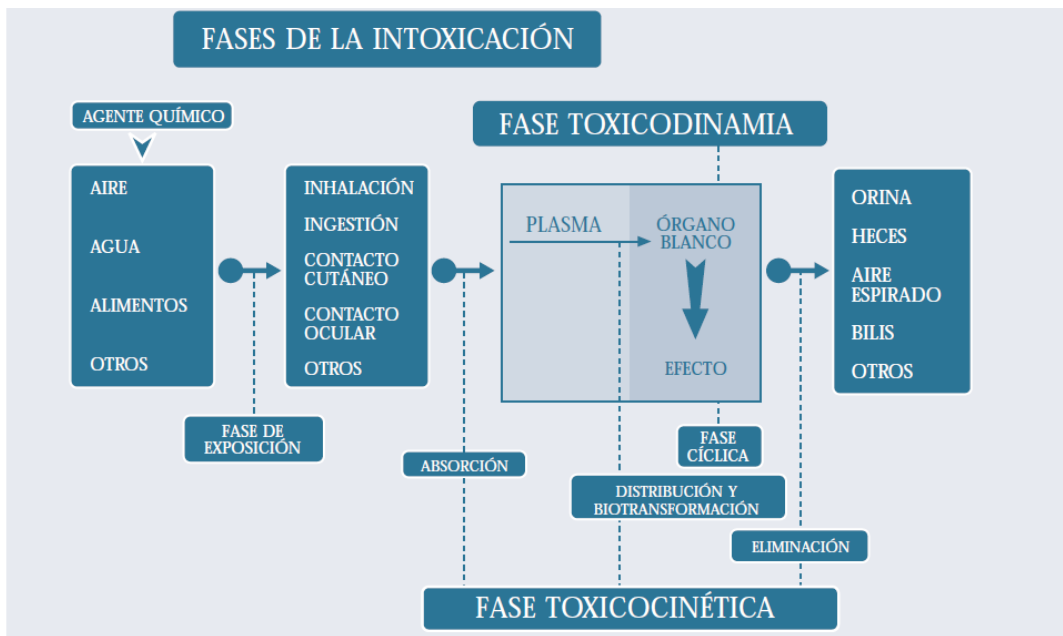


Figura 41. Fases de la intoxicación. Fuente: Dr. Diego González Marchin CEPIS OPS. 2001

En el medio ambiente la biota está rodeada permanentemente de una gran cantidad de substancias con las cuales interacciona en todas sus actividades vitales. Aunque todos los compuestos con los que está en contacto, incluyendo el agua, pueden ser tóxicos en determinadas dosis, es evidente que un gran número de especies han tolerado esta situación (Córdoba, 2006).

Para que un tóxico ambiental cause un daño, en primer lugar se debe estar expuesto a él y en segundo lugar el tóxico tiene que vencer las defensas del organismo que tratan de impedirle que llegue al tejido blanco en forma activa. Las defensas consisten fundamentalmente en mecanismos que restringen la movilidad y disminuyen el período de exposición del tejido blanco. Esto lo puede hacer el organismo poniendo barreras a su desplazamiento hacia determinados tejidos, disminuyendo su difusibilidad a través de las membranas celulares y/o facilitando su excreción (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

El efecto producido por una dosis, depende de la cantidad de tóxico que llegue en estado activo al sitio de acción y del tiempo que se le permita actuar allí.

Peña et al. Afirma: El proceso de transporte y transformaciones que experimenta el tóxico desde la superficie de contacto hasta llegar a los órganos en los que se almacenan y en los que causa lesiones es muy complejo. Por conveniencia, para facilitar su estudio se considera que consta de cuatro pasos: Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción. El proceso se conoce por sus siglas ADME (Véase Figura 42). (p. 53)

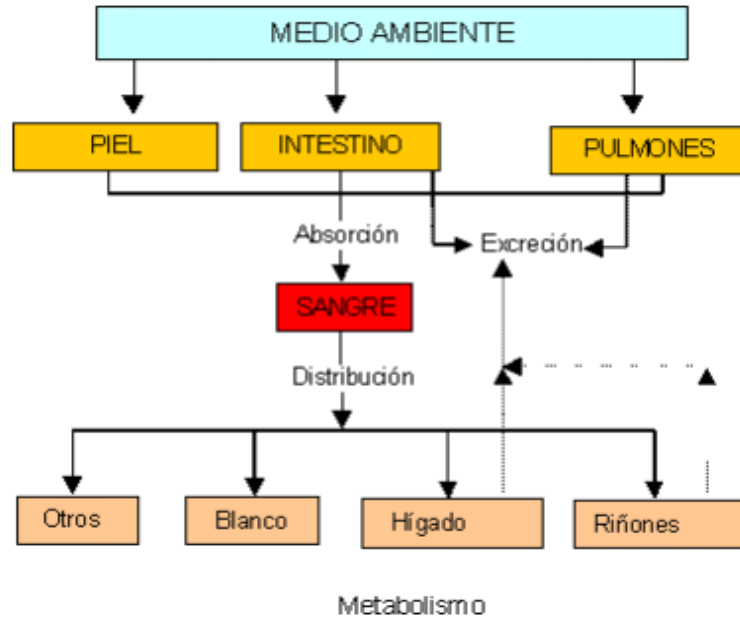


Figura 42. ADME Las Rutas tránsito del tóxico en el organismo. Fuente. Peña , Carter , & Ayala, 2001

3.4.1. Absorción.

“La absorción de un tóxico se define como el proceso por medio del cual éste atraviesa membranas y capas de células hasta llegar al torrente sanguíneo. El mecanismo de ingreso del tóxico al organismo usa los mismos mecanismos de transporte diseñados para movilizar compuestos de estructura similar” (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Los plaguicidas organoclorados pueden ingresar al organismo a través de los sistemas digestivo respiratorio, o por la piel intacta. En este último caso, el grado de penetración depende también del tipo de compuesto organoclorado que se trate. Por ejemplo el DDT es poco absorbido por la piel, mientras que los drines (Aldrín, Endrín, etc.) lo hacen con mayor rapidez y en mayor

proporción. Por otro lado, cuando estas sustancias se encuentran disueltas en grasas animales o vegetales aumenta aún más su absorción (Córdoba, 2006).

Los principales mecanismos de transporte son los siguientes:

- **Difusión simple.** Depende de la existencia de un gradiente positivo de concentración (entre el medio contaminado y la sangre). La difusibilidad de una sustancia a través de las membranas biológicas depende de sus propiedades físico químicas, las sustancias polares de bajo peso molecular (hasta 600 daltons) pasan a través de los poros acuosos de lipídicas. En general, los lípidos penetran más fácilmente las membranas que las moléculas ionizadas (Córdoba, 2006).
- El **transporte activo, la endocitosis o la difusión mediada por un transportador** son los mecanismos por los cuales se difunden los compuestos de peso molecular grande (sean polares o liposolubles) y los que se transportan en contra del gradiente de concentración. La absorción de ácidos y bases débiles depende de su estado de ionización y por lo tanto del pH. Se transportan más fácilmente las formas no disociadas. La cantidad absorbida depende de la velocidad de absorción y del tiempo de residencia del agente en la superficie de transporte (Córdoba, 2006).

La velocidad de absorción, en un sitio determinado, depende como todos los procesos de transporte de masa, del **área de transferencia**, del **gradiente de concentración** a través de la membrana y del **coeficiente de transferencia** de masa (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Afirma Peña et al. (2001):

Una vez que el tóxico ha penetrado, el torrente sanguíneo lo arrastra bajando su concentración en la superficie interior de la membrana, así que **a mayor flujo de sangre** en el sitio, se incrementa el gradiente de concentraciones y se reduce la resistencia al transporte por lo que, **será mayor la velocidad de absorción** (p.26).

En las superficies del organismo cuya función principal es la absorción, normalmente se presentan una o más de las siguientes condiciones:

- Alta irrigación sanguínea,
- Tiempos de residencia prolongados
- Superficies expandidas, ejemplo las vellosidades del Intestino
- Películas muy delgadas, ejemplo los alvéolos pulmonares
- Se pueden presentar combinaciones de estas características, como en el caso de intestino delgado donde se tiene la superficie expandida y el tiempo de residencia largo (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Los epitelios de absorción son al mismo tiempo las superficies de contacto del organismo con el ambiente y por lo tanto forman parte de las principales vías de exposición.

Antes se mencionó que las vías de exposición a los tóxicos ambientales son la ingestión, la inhalación y la exposición cutánea. Una misma dosis química puede producir diferentes efectos, dependiendo de la vía por la cual ingresa. La ingestión es la vía de exposición más común, sin embargo la inhalación y la absorción cutánea forman parte importante de varias rutas de exposición en el ambiente de trabajo. La exposición cutánea es importante, cuando los tóxicos se encuentran en cuerpos de agua que se pueden usar para recreación (natación y deportes

acuáticos). A continuación se presentarán los mecanismos de absorción y los lugares dónde ésta sucede para cada una de las vías de ingreso de importancia ambiental (Córdoba, 2006).

Ingestión.

“Cuando el tóxico se ingiere, entra al Tracto Gastro Intestinal (TGI), la mayor cantidad se absorbe en el estómago y en los intestinos aunque también puede haber absorción en cualquier lugar del TGI, incluyendo las absorciones sublingual y rectal.

El sitio de absorción depende en parte del estado de ionización del compuesto. Los ácidos débiles es más probable que se absorban en el estómago, donde hay un pH bajo, mientras que las bases débiles, que están menos ionizadas a pH alto, se absorben mejor en el intestino donde existen estas condiciones.” (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001)

La gran área de absorción del intestino y los largos tiempos de residencia, dependiendo de la movilidad intestinal, permiten que se tengan absorciones considerables aunque el flux, cantidad transportada por unidad de área y de tiempo, sea pequeño (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

La absorción de los xenobióticos usa los mismos mecanismos que tiene el TGI para absorber los nutrimentos. Por ejemplo, el plomo se absorbe en el intestino usando el sistema de transporte del calcio (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Para que un compuesto ingerido pueda alcanzar la circulación general, accesar el resto del organismo y tener la posibilidad de causar un daño, debe primero ser capaz de resistir:

- La acción de las enzimas digestivas,
- El pH del estómago,
- La biodegradación por la flora intestinal.
- La biotransformación por las enzimas hepáticas (Córdoba, 2006).

La absorción del tóxico ingerido depende de sus propiedades físicoquímicas. Los compuestos liposolubles de bajo peso molecular y los compuestos no ionizados se absorben mejor (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Inhalación.

La inhalación es la vía de exposición a gases, vapores de líquidos volátiles, aerosoles y partículas suspendidas en el aire (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001). Los sitios de absorción son la nariz y los pulmones. La nariz actúa como un limpiador o trampa para los gases solubles en agua y los muy reactivos así como, para retener las partículas grandes. La absorción de gases y vapores que llegan al pulmón usa el mismo mecanismo que existe para el intercambio de oxígeno y bióxido de carbono (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

La velocidad de difusión de los gases en el pulmón es muy grande, debido a que la distancia de difusión es muy pequeña, el flujo sanguíneo es muy alto y el área de transferencia es muy grande.

Lo anterior produce que la velocidad de absorción en el pulmón sea alta, independientemente de la naturaleza química del agente (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Las sustancias ionizadas, que son las de más lenta absorción, normalmente no son volátiles, por lo que es poco probable que se encuentren en el aire como vapores o gases, aunque desde luego pueden llegar hasta los alvéolos si están absorbidas en las partículas pequeñas de polvo (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

La concentración de tóxico que se puede alcanzar en la sangre depende de los coeficientes de partición de la sustancia, primero el coeficiente aire/sangre cuando se absorbe y después, el

coeficiente sangre/tejido cuando se distribuye. El coeficiente de partición es la relación de concentraciones de equilibrio de un soluto a ambos lados de una interface (Córdoba, 2006).

Las moléculas de los gases se absorben en el espacio alveolar de los pulmones, disolviéndose en la sangre, hasta que las concentraciones del gas en ambas fases llegan al equilibrio. La solubilidad de gases en la sangre depende fundamentalmente de su solubilidad en agua y de la presión parcial del gas en el aire inhalado. Si se incrementa la concentración de un gas en el aire, se incrementará su velocidad de difusión en los pulmones, hasta alcanzar la nueva concentración de equilibrio en la sangre. La sangre distribuye los tóxicos a todo el organismo (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

El flujo sanguíneo es el factor limitante en la absorción de los gases con bajo coeficiente de partición. En el caso de los gases con coeficiente de partición alto, el factor limitante en la absorción es la concentración del gas en el aire que llega a los pulmones (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Las partículas pueden quedar atrapadas en distintos lugares del tracto respiratorio y no llegar al espacio alveolar, con lo cual se disminuye la entrada del tóxico al organismo. La absorción de aerosoles y de partículas, depende de su tamaño y de la solubilidad acuosa de la sustancia química presente en el aerosol o partícula. Las partículas solubles se pueden disolver en el moco nasal y transportadas a la faringe o bien, pueden ser absorbidas a través del epitelio nasal hacia la sangre. (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001)

La región del aparato respiratorio en el que se depositan las partículas y aerosoles depende de su tamaño. Las partículas de 5 μm o más grandes se depositan en la región nasofaríngea, que es la región más alta. Las partículas de 1 a 5 μm son depositadas en la región traqueobronquiolar del pulmón, que es la región intermedia, de aquí pueden ser eliminadas por el moco mediante un

movimiento tipo elevador hacia arriba, a las regiones ciliadas de donde se podrían eliminar por medio de estornudos o tos, y pueden pasar al TGI. Las partículas de 1 μm y más pequeñas penetran a los sacos alveolares de los pulmones. Estas pueden ser absorbidas a la sangre o bien, pueden ser eliminadas a través del sistema linfático por medio de macrófagos alveolares. Las partículas inhaladas por la boca son deglutidas y entran al TGI. (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001)

La inhalación es la ruta de exposición para la causa más frecuente de muerte por envenenamiento, que es la intoxicación con monóxido de carbono y para una de las enfermedades profesionales más importantes: la silicosis (Córdoba, 2006).

Absorción cutánea.

La piel, a diferencia del epitelio del intestino y de los alvéolos pulmonares, no está diseñada para la absorción de sustancias útiles al organismo. La permeabilidad a través de la piel es muy baja debido a que está formada, como ya se vio anteriormente, por varias capas, algunas de ellas muy gruesas, y con muy escasa irrigación sanguínea (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Para que una sustancia se absorba por la piel debe difundirse a través del estrato córneo y las demás capas de la epidermis, antes de contactar los vasos capilares sanguíneos y linfáticos de la dermis y pasar al torrente sanguíneo. El transporte a través de la piel es por difusión simple ya que este órgano no cuenta con mecanismos de transporte activo. Por el estrato córneo sólo pueden pasar los lípidos. La absorción en los folículos y en las glándulas se considera despreciable (Córdoba, 2006).

(Córdoba, 2006) cita la velocidad de absorción la cual depende de varios factores entre los cuales se incluyen:

- La concentración del tóxico
- La magnitud y localización en el cuerpo del área expuesta
- La condición de la piel. La hidratación, quemaduras y ciertas enfermedades incrementan la permeabilidad
- La velocidad de flujo sanguíneo
- Temperatura y humedad ambiental
- La interacción con otras sustancias que puedan modificar la permeabilidad de la piel.

3.4.2. Distribución.

Se entiende por distribución de un tóxico su localización y concentración en los diferentes tejidos (Córdoba, 2006).

Esto significa que la distribución no es la acción de transportar el tóxico. Por ejemplo, cuando

Se dice que un compuesto se distribuye en los órganos A, B y C, no se refiere a como el compuesto se desplazó desde la superficie de absorción hasta los órganos A, B y C, sino al hecho de que el tóxico aparece en esos órganos con una concentración a, b y c respectivamente (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

(Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001) menciona que una vez que el tóxico ha llegado al torrente sanguíneo, se puede transportar a distintos destinos, como son:

- Sus sitios de acción
- Uno o varios almacenes de depósito. Los almacenes de depósitos son los sitios donde se puede acumular el compuesto y que no es su sitio de acción. Ejemplos de almacenes de depósito son el hígado, los riñones, el tejido adiposo y el tejido óseo. (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001)

Según (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001), Diversos órganos para su distribución depende de:

- Del flujo sanguíneo,
- La velocidad de difusión en las interfaces sangre-tejido, la cual depende del coeficiente de partición,
- La permeabilidad de la membrana y de la afinidad del tejido por el compuesto

Según (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001), En el camino hacia el sitio de acción, el compuesto puede ser:

- Captado por las proteínas plasmáticas
- Transportado hacia determinadas células
- Ver restringido su paso por membranas selectivas
- Ser lo suficientemente liposoluble como para ser almacenado en el tejido graso

3.4.2.1. Unión a proteínas.

Los xenobióticos se pueden ligar reversiblemente a las proteínas plasmáticas, por medio de distintos tipos de uniones: interacciones hidrófobas, puentes de hidrógeno y fuerzas de van der Waals. La molécula de proteína tiene un número limitado de sitios donde se pueden ligar, tanto los xenobióticos, como los compuestos endógenos. Así que, un agente determinado tiene que competir con los demás compuestos (xenobióticos y/o endógenos) por los sitios de unión disponibles. La unión reversible del compuesto a las proteínas impide la difusión simple pero no limita su transporte activo (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.4.2.2. Transporte a tejidos especiales.

El hígado y los riñones cuentan con mecanismos de transporte activo, por lo que pueden captar muy diversas sustancias para almacenarlas, biotransformarlas y/o excretarlas (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.4.2.3. Transporte a tejido graso.

Los lípidos pasan fácilmente las membranas y se almacenan por disolución simple en las grasas neutras, pudiendo dar lugar a grandes acumulaciones, ya que las grasas representan entre el 20 y el 50% de la masa corporal. Esta forma de acumulación puede parecer benigna, sin embargo el compuesto depositado está siempre en equilibrio con su forma libre en la sangre, haciendo que se incremente la permanencia del compuesto en este fluido. También existe el peligro de que se produzca un elevación súbita de la concentración de la sustancia en la sangre cuando se tiene una rápida movilización de grasa por inanición, o por esfuerzos extenuantes y prolongados, etc (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.4.2.4. Transporte hacia tejido óseo.

Ciertos iones, como los fluoruros, el plomo y el estroncio, se intercambian en las interfaces entre los huesos y el fluido extracelular. El hueso es almacén de depósito para el plomo y es el sitio de acción del fluoruro, donde produce fluorosis ósea (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.4.2.5. Barreras de exclusión.

Los compuestos, como ya vimos, se pueden acumular en un sitio pero también pueden ser excluidos de otros. La barrera sangre-cerebro, aunque no es absoluta, protege al Sistema Nervioso Central (SNC) de la exposición a muchas sustancias químicas. Lo mismo sucede con la barrera placentaria que protege al feto y en la barrera testicular que protege a los testículos (Córdoba, 2006).

Según (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001), La barrera del SNC consiste de tres mecanismos de exclusión:

- Las células epiteliales de los vasos capilares del SNC están íntimamente unidas no dejando poros acuosos entre las células. Esto impide la difusión de sustancias polares debajo peso molecular
- Los capilares del SNC están rodeados de células gliales (astrocitos) imponiendo una película adicional que cruzar
- La concentración de proteínas en el líquido intersticial del SNC es la más baja de todo el organismo, haciendo que los lípidos no cuentan con transportadores intercelulares

La protección que proporciona la barrera varía, de una región del cerebro a otra, debido a las diferencias en el suministro de sangre y en la permeabilidad de la barrera (Córdoba, 2006).

3.4.2.6. Factores que afectan la distribución:

Los dos factores que más influyen la distribución son, el flujo sanguíneo y la afinidad de los distintos órganos o tejidos por el agente (Córdoba, 2006).

La distribución puede cambiar con el tiempo. Por ejemplo los bifenilos policlorados (BPC), primero se distribuyen al hígado y los músculos, con el paso del tiempo se redistribuyen a la piel y al tejido adiposo. Los compuestos se redistribuyen cuando su concentración en los distintos órganos cambia, debido a que los procesos de acumulación, salida, biotransformación y excreción tienen velocidades diferentes en los distintos órganos en los que se distribuye (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

La fracción libre del compuesto, la porción que se encuentra en el plasma no unido a proteínas, se encuentra en equilibrio con todos los órganos y tejidos del cuerpo y la concentración en cada tejido depende del coeficiente de partición respectivo (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

En la distribución, al igual que en la absorción, la liposolubilidad juega un papel muy importante (Córdoba, 2006).

3.4.2.7. Volumen aparente de distribución.

El volumen aparente de distribución es una forma de relacionar la cantidad de tóxico en el cuerpo con la concentración plasmática y se calcula dividiendo la dosis suministrada por la concentración plasmática (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Los compuestos que se unen fuertemente a las proteínas o que son muy lipófilos se encuentran en concentraciones muy bajas en el plasma, haciendo que se estimen volúmenes aparentes de

distribuciones muy grandes, 100 litros o más. Este valor no tiene ningún significado fisiológico, sin embargo los compuestos menos afines a las proteínas y medianamente lipófilos tienen volúmenes aparentes de distribución alrededor de 7 litros, que es el volumen medio de sangre en adultos (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.4.3. Excreción.

La concentración de un tóxico distribuido se puede disminuir por excreción. Todas las secreciones corporales pueden excretar compuestos químicos, pero las tres principales vías son la orina, las heces y el aire exhalado. La excreción de xenobióticos utiliza los mismos mecanismos que tiene el organismo para excretar los desechos metabólicos endógenos (Córdoba, 2006).

3.4.3.1. Orina.

Los riñones son los órganos más importantes en la excreción ya que directamente remueven las sustancias tóxicas de la sangre. Para que una sustancia sea eliminada por la orina es necesario que sea soluble en agua. Los compuestos liposolubles se tienen que biotransformar en hidrosolubles para poder ser excretados por esta vía (Córdoba, 2006).

La excreción está fuertemente influenciada por las propiedades físicoquímicas del excretando, las bases débiles pueden excretarse en la orina debido al pH de la orina, aunque los riñones también pueden excretar activamente aniones y cationes orgánicos (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.4.3.2. Heces.

Las heces son otra ruta importante de excreción. Consisten de la ingesta no absorbida, secreciones biliares, secreciones intestinales y microflora. Cualquier dosis oral que no se absorbe se elimina con las heces y no existe la absorción 100%. La flora microbiana puede bioacumular compuestos y como parte de ella es eliminada en las heces, esto contribuye a la excreción de tóxicos. Hay también una pequeña contribución de la difusión pasiva de algunos compuestos de la sangre al intestino (Peña et al., 2001, p.60).

3.4.3.3. Bilis

La bilis contribuye a la excreción de los metabolitos formados en el hígado. Las sustancias con peso molecular mayor a 350 se excretan más fácilmente por esta vía. Algunos iones metálicos, ácidos orgánicos, bases orgánicas y compuestos neutros se pueden transferir a la bilis por medio de transporte activo. Una vez formada la bilis pasa al intestino para ser excretada con las heces. La microflora intestinal biotransforma algunos compuestos que van en la bilis y los metabolitos resultantes pueden ser reabsorbidos y llevados de nuevo al hígado. Este fenómeno, como se mencionó anteriormente, se conoce como el ciclo enterohepático y es la causa de que se incremente la permanencia del tóxico en el organismo (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.4.3.4. Aire exhalado.

Así como los compuestos pueden ser inhalados también pueden ser exhalados. Para que esto ocurra el compuesto debe de ser un gas a temperatura corporal. Los líquidos volátiles están en equilibrio con su fase vapor en los alvéolos. La transferencia de la sangre a los pulmones tiene

lugar por difusión pasiva y es inversamente proporcional a su velocidad de absorción (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

La baja solubilidad en sangre permite una excreción rápida y está limitada por la perfusión (flujo de sangre), mientras que para los compuestos con una alta solubilidad en sangre su excreción está limitada por la ventilación (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.4.3.5. Otros mecanismos de secreción.

Las secreciones corporales, como la leche, el sudor y la saliva constituyen vías menores de excreción de tóxicos (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

La leche constituye una vía importante en el caso de transporte de tóxicos de la madre lactante al hijo y del ganado lechero al hombre. El pH ligeramente menor de la leche, con respecto al plasma, facilita la excreción de algunos compuestos básicos pero también se pueden excretar algunos compuestos liposolubles y iones similares al calcio (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

En el sudor y en la saliva se pueden excretar compuestos liposolubles no disociados que en el caso del sudor, pueden causar dermatitis y en caso de la saliva se vuelven a deglutir y empieza de nuevo el ciclo de absorción, distribución, metabolismo y excreción (Córdoba, 2006).

Los xenobióticos presentes en el SNC se pueden remover vía el flujo de salida del Líquido Cerebro-Espinal (LCE) y también se cuenta con mecanismos de transporte activo para remover compuestos ionizados del LCE (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.4.4. Metabolismo.

Anteriormente se mencionó que, para reducir la posibilidad de que una sustancia produzca una respuesta tóxica, se debe disminuir la cantidad de sustancia que llega en forma activa al

tejido blanco, así como disminuir el tiempo de permanencia de ésta en su sitio de acción (Córdoba, 2006).

Lo anterior se logra disminuyendo la difusibilidad del tóxico e incrementando la velocidad de excreción, ambos fenómenos se producen cuando se incrementa la polaridad del xenobiótico.

Los lípidos se difunden más rápidamente, así que al transformar el xenobiótico en un compuesto más polar se reduce la velocidad de difusión, se aumenta su solubilidad en agua, y esto facilita la excreción en orina. Por ejemplo; la destoxificación del benceno, que tiene una solubilidad de 1 g en 1500 ml de agua, consiste en su oxidación a fenol, que es 100 veces más soluble en agua, y la posterior sulfatación del fenol produciendo un compuesto que tiene una solubilidad en agua de 1g en 3 ml. El resultado de estas dos reacciones es la producción de un compuesto que es 500 veces más soluble en el agua que el xenobiótico original y que, por lo tanto se excreta mucho más fácilmente en orina (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Al conjunto de caminos metabólicos por medio de los cuales los tejidos incrementan la polaridad de un tóxico se le denomina biotransformación. Podemos decir que la biotransformación de un tóxico consiste fundamentalmente en convertir un xenobiótico no polar en un compuesto soluble en agua. Este es el mecanismo más común que usan los organismos para eliminar los tóxicos ambientales (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Al igual que la absorción y distribución, dos procesos de transferencia, la biotransformación también se lleva a cabo utilizando los mecanismos existentes en los tejidos. Se usa la misma maquinaria bioquímica con la que se metabolizan los compuestos endógenos de estructura química similar (Córdoba, 2006).

En algunos casos, la biotransformación resulta en la producción de un metabolito que es más tóxico que el compuesto original, al proceso se le denomina bioactivación. Si estos metabolitos se

acumulan y vencen las defensas del organismo entonces pueden producir un daño que se manifieste en una respuesta tóxica (Córdoba, 2006).

El estudio de las reacciones que constituyen la biotransformación es de gran importancia, porque nos permiten entender los mecanismos por medio de los cuales los tejidos se defienden de los tóxicos que logran penetrar y también cómo es que en algunas ocasiones sucede lo contrario y de hecho se incrementa la toxicidad en el interior del cuerpo. Estas reacciones se agrupan en dos conjuntos a los cuales se le denominan Biotransformación Fase I y Biotransformación Fase II (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

La Fase I biotransforma los xenobióticos convirtiéndolos en substratos de las enzimas de la Fase II, al mismo tiempo que los hacen más hidrófilos. La Fase II son reacciones de conjugación en las cuales un metabolito con enlaces de alta energía sede un grupo funcional polar al xenobiótico, o su producto de transformación por la Fase I (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

En el ejemplo de la destoxicación del benceno, la oxidación a fenol es una reacción de la Fase I y la sulfatación del fenol es una reacción de la Fase II (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.4.4.1. Biotransformación Fase I

La Fase I es un conjunto de reacciones de oxidación que preparan a los tóxicos para que puedan transformarse por las reacciones de la Fase II (Véase Figura. 43) Esto lo logran transformando los grupos funcionales del xenobiótico en sitios que pueden llevar a cabo reacciones de la Fase II, o bien introducen grupos nuevos que le dan esta característica. Para hacer este trabajo las células cuentan con dos sistemas de enzimas, que tienen la función de introducir en el substrato un átomo

de oxígeno proveniente del oxígeno molecular (oxigenasas de función mixta). Estos dos sistemas son las amino-oxigenasas y los Citocromos P-450. Ambos sistemas se encuentran localizados en el retículo endoplásmico (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Las amino-monooxigenasas oxidan aminas y compuestos sulfurados. Los Citocromos P-450 están formados por dos proteínas diferentes, una tiene función de reductasa y la otra es una hemoproteína con actividad de oxigenasa. La oxigenasa es una proteína, que en estado reducido y monooxigenada, presenta un pico de absorción a 450 nm. Que es lo que le da el nombre a esta familia de enzimas) (Córdoba, 2006).

El mecanismo de la reacción de la oxidación del xenobiótico catalizada por citocromo P-450, en términos generales es como sigue: (A) el xenobiótico entra a su sitio activo que se encuentra en la oxigenasa, (B) la reductasa transfiere un electrón al hierro hemático reduciéndolo del nivel (III) a (II), (C) la reducción abre el sitio activo del O₂, (D) el O₂ entra a su sitio activo y oxida al xenobiótico que está en la superficie de la enzima transfiriéndole uno de los átomos de oxígeno (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Existen varios Citocromos P-450 que se diferencian en su especificidad, por ejemplo, el P-450 IIE oxida al etanol y el P-450 IA oxida al alfa-benzo-pireno (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Si la concentración de oxígeno en la célula es muy baja, entonces la reacción catalizada por el Citocromo P-450 es una reducción en la que el NADPH actúa como donador de iones hidruro. Las reacciones de reducción más comunes son la transformación de nitroderivados aromáticos a aminas, la azoreducción de aminas primarias y la deshalogenación reductiva. La reducción puede dar lugar a la formación de un radical libre más tóxico que el xenobiótico original, capaz de producir daños en el ADN. Esta biotransformación es entonces una bioactivación. Por ejemplo; el

tetracloruro de carbono sufre la deshalogenación reductiva produciendo el radical libre triclorometilo (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

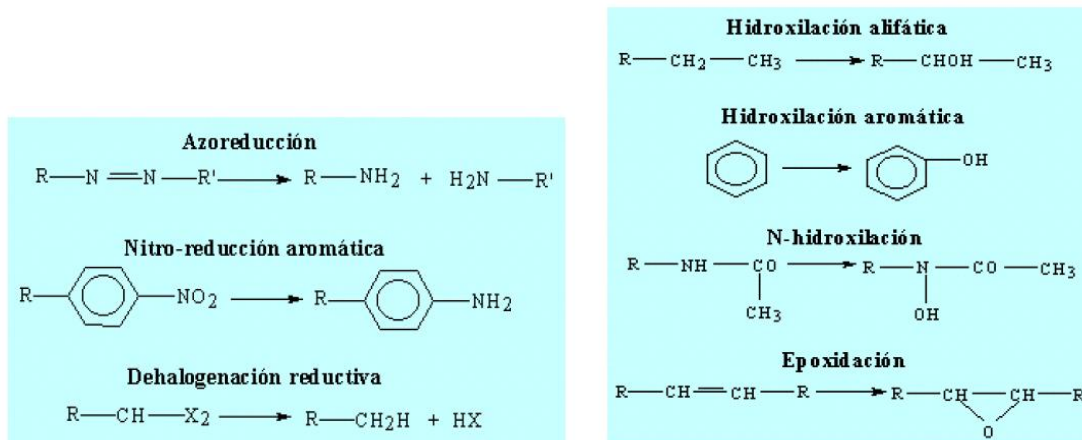


Figura 42. Reacciones de Reducción Catalizada por Citocromo P-450/ Reacciones Comunes de Oxidación en la Fase I. Fuente: Peña, Carter & Ayala, 2001

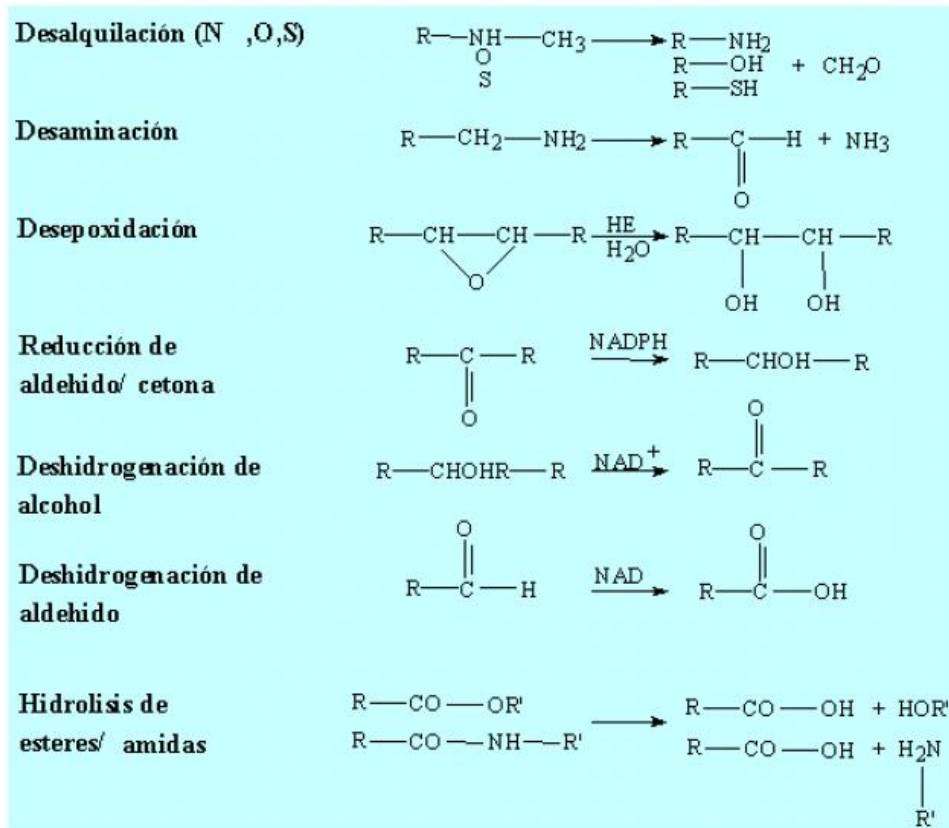


Figura 43. Reacciones de exposición grupos funcionales. Fuente: Kopplin, 2004

Los Citocromos P-450 exponen grupos funcionales catalizando reacciones de desalquilación, desaminación y deshalogenación (Véase Figura 44).

Las peroxidasas catalizan reacciones entre los xenobióticos y los peróxidos endógenos, permitiendo, al mismo tiempo, que la célula oxide al xenobiótico y se deshaga de estos compuestos endógenos altamente tóxicos. El producto de esta reacción es un alcohol que puede ser detoxificado por una alcohol deshidrogenasa (Peña, Carter, & Ayala-Fier, 2001).

3.4.4.2. Biotransformación Fase II.

La Biotransformación Fase II, tal como se mencionó, consiste en reacciones de conjugación, catalizadas por un conjunto de enzimas, la mayoría de ellas localizadas en el citosol. (Veáse Figura 45-46) (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Las reacciones consisten en agregar un grupo polar de tamaño relativamente grande a los productos de las reacciones de la Fase I o a los xenobióticos originales que contienen los grupos funcionales apropiados para ser sustratos de las reacciones de conjugación. Los donadores de los grupos polares tienen que ser compuestos de alta energía, ya que las reacciones de conjugación no son termodinámicamente favorables (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

El resultado que se logra con estas reacciones es un gran incremento de la solubilidad en agua del xenobiótico (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Glucuronidación. La reacción consiste en agregar un grupo glucuronil en un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo del tóxico. La enzima que cataliza la reacción es la UDP glucuronil transferasa y el donador del grupo polar es el ácido UDP glucurónico. La enzima se encuentra localizada en el retículo endoplásmico, a diferencia de las otras enzimas de la Fase II que se localizan en el citosol. Los compuestos glucuronidados son muy solubles en agua y aparecen en la orina y en la bilis. Existe un número muy grande de xenobióticos que son sustrato de esta enzima (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Sulfatación. La reacción consiste en la transferencia de un grupo sulfato de PAPS (3'-fosfoadenosil-5'-fosfosulfato) a un grupo hidroxilo o amino en el xenobiótico. La reacción es catalizada por sulfotransferasas, enzimas solubles localizadas en el citosol. El producto de la

reacción es un sulfato orgánico ionizado, muy soluble en agua que se excreta en la orina (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Aminoacidación. La reacción consiste en la formación de una unión peptídica entre el grupo amino de un aminoácido, normalmente glicina, y un carboxilo en el xenobiótico. Obviamente para que esta reacción se pueda dar es indispensable que el xenobiótico tenga un grupocarboxilo. Estos conjugados son eliminados en la orina debido a que el sistema de transporte del riñón reconoce al aminoácido.(Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001)

Glutacionización. La glutacionización consiste en la adición de glutatión (GSH), a través de su grupo sulfhidrilo (nucleofílico), con un carbón electrofílico del xenobiótico. La reacción es catalizada por la glutatión-S-transferasa y el glutatión mismo es el cofactor de alta energía.(Córdoba, 2006)

El glutatión es un tripéptido, Glu-Gli-Cis. El compuesto que se forma se rompe en el riñón produciendo el Cis-derivado, que se acetila para producir un conjugado del ácido mercaptúrico, el cual se excreta en la orina. Esta reacción es importante en la destoxicación de epóxidos y peróxidos. La glutatión-S-transferasa se encuentra en células de muy diversos tejidos. Si esta reacción disminuye significativamente el nivel celular de glutatión, el organismo puede sufrir daños considerables debido a la peroxidación de lípidos o por otros tipos de agresión química (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Metilación. La metilación juega un papel menor en la biotransformación de xenobióticos, excepto en la destoxicación de arsénico. Los compuestos inorgánicos de arsénico se

transforman en metabolitos monometilados y dimetilados que son menos tóxicos (Córdoba, 2006)

La reacción consiste en la transferencia de un grupo metilo a un hidroxilo, amino o sulfhidrilo, es catalizada por las metiltransferasas y el compuesto donador de grupos metilo es la SAM (Sadenosil- metionina). La metilación es importante en la transformación de compuestos endógenos y forma parte en la biosíntesis de varios aminoácidos y esteroides, así como en la metilación del ADN (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Las reacciones de la Fase I activan grupos funcionales, la metilación los enmascara impidiendo que participen en reacciones de la fase II, por lo tanto, si se metilan los xenobióticos se disminuye la tasa de eliminación del compuesto (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Tabla 16. Capacidades y afinidades de reacciones de conjugación

REACCIÓN	CAPACIDAD	AFINIDAD
Glucuronidación	Alta	Baja
Aminoacidación	Media	Media
Sulfatación	Baja	Alta
Glutathionización	Baja	Alta
Acetilación	Variable	Variable

Fuente: Kopplin, 2004, Capacidades y afinidades de reacciones de conjugación

Por ejemplo, el fenol contiene un grupo hidroxilo y puede ser transformado por una glucuroniltransferasa o una sulfotransferasa. La capacidad de estas reacciones dependerá de la concentración celular de UDP glucuronato y PAPS.

Cuando se administran cantidades pequeñas de fenol, aparece el sulfoester en la orina, si se administran cantidades crecientes de fenol, se incrementará la concentración del sulfoester y posteriormente aparecerá el derivado glucuronidado. Esto significa que el fenol tiene mayor afinidad por la sulfotransferasa, esta reacción procederá hasta que se agote la disponibilidad de PAPS. Cuando se agota el PAPS se empieza a utilizar el UDPglucuronato. En el caso de la N-acetilación, las afinidades y capacidades pueden cambiar debido al polimorfismo de esta enzima (acetiladores lentos contra los acetiladores rápidos).

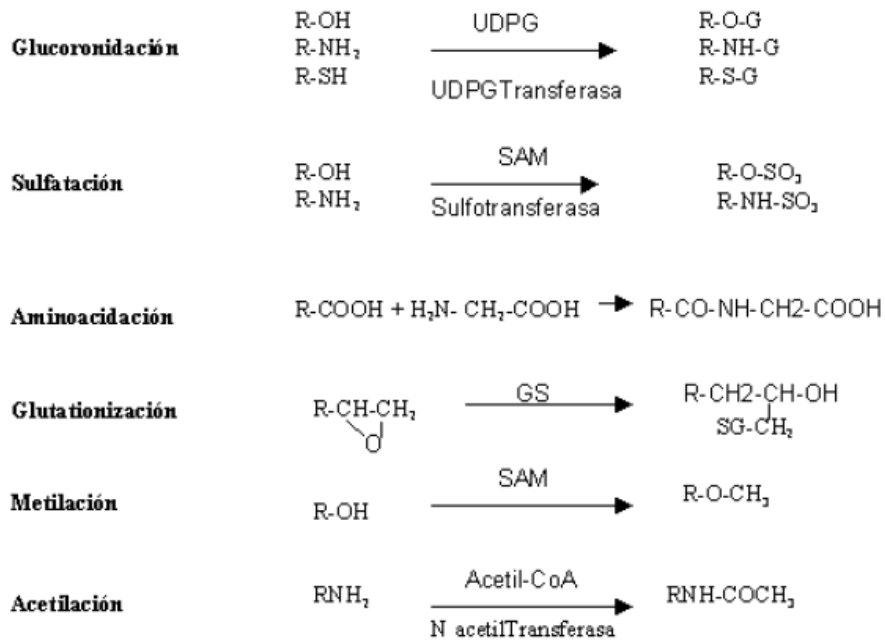


Figura 44. Reacciones de Conjugación de Fase II. Fuente: Kopplin, 2004

3.4.4.3. Bioactivación.

Como se mencionó, la bioactivación es el conjunto de reacciones metabólicas que incrementan la toxicidad de los xenobióticos, o sea que los metabolitos resultantes de la biotransformación de la sustancia absorbida son más tóxicos que el compuesto original (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

La mayoría de las bioactivaciones son producidas por las enzimas de la Fase I, aunque algunas de las enzimas de la Fase II también pueden bioactivar algunos xenobióticos. Este efecto lateral indeseable de la biotransformación ocurre cuando se producen especies químicas muy reactivas, normalmente compuestos electrofílicos con gran afinidad por los nucleófilos. El ADN, las proteínas y los lípidos son nucleófilos (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

La mayoría de las reacciones en los que se generan productos de aducción de ADN y proteínas se deben a la interacción de estas macromoléculas con los productos de las reacciones de bioactivación. El acetoaminofén se N-hidroxila en el hígado, vía un Citocromo P-450. El producto de la hidroxilación reacciona con proteínas del hígado, produciendo hepatotoxicidad (Córdoba, 2006).

La aducción del ADN es un tema de estudio de gran importancia, ya que da por resultado la transformación de las células normales en cancerosas. El benzo-alfa-pireno es un cancerígeno que es bioactivado en el hígado, formando un epoxidiol altamente electrofílico que se liga al ADN (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Como (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001) indican que existen varios mecanismos por medio de los cuales una sustancia puede incrementar la toxicidad de otra:

• **Inducción de Enzimas.** Un xenobiótico puede inducir una enzima que bioactiva a otro xenobiótico. Por ejemplo el etanol induce la síntesis del Citocromo P-450 que bioactiva al tetracloruro de carbono. Esta interacción hace que el tetracloruro de carbono sea más tóxico cuando se administra junto con alcohol

• **Inhibición de enzimas.** La inhibición también puede incrementar la bioactivación. P

or ejemplo, una sustancia que bloquee la síntesis de los Citocromos P-450 hará que el organismo se vuelva más susceptible a los tóxicos que son detoxificados por los P-450.

Las sustancias que inhiben la síntesis de Citocromo P-450 también pudieran servir de antídoto si la especie tóxica es producto de la bioactivación del xenobiótico por el Citocromo P-450

Las rutas de Bioactivación del xenobiótico según Córdoba (2006), son las siguientes :

1. El tejido blanco contiene las enzimas para bioactivar el xenobiótico y es el sitio activo para la especie tóxica. El ejemplo clásico de esta ruta es la bioactivación del tetracloruro de carbono vía la deshalogenación por el P-450 del hígado, produciendo el radical libre triclorometilo, el cual reacciona con proteínas y lípidos del hígado.

2. Un tejido no blanco bioactiva al xenobiótico, el cual experimenta otra bioactivación en el tejido blanco. Ejemplo, el benceno es oxidado a fenol por los P-450 del hígado y este compuesto se transporta hasta la médula ósea donde se transforma en hidroquinol, un diol que causa daño en la médula ósea.

3. Un tejido no-blanco bioactiva el xenobiótico, el cual tiene sus efectos en el tejido blanco. Ejemplo: el hexano se transforma en 2,5-hexanodiona por la acción del P-450 y la alcohol, deshidrogenasa del hígado. Este metabolito produce ligaduras cruzadas en los neurofilamentos causando daño en nervios periféricos. A continuación podemos observar ciertos ejemplos de dicha reacción de bioactivación. (véase figura. 47).

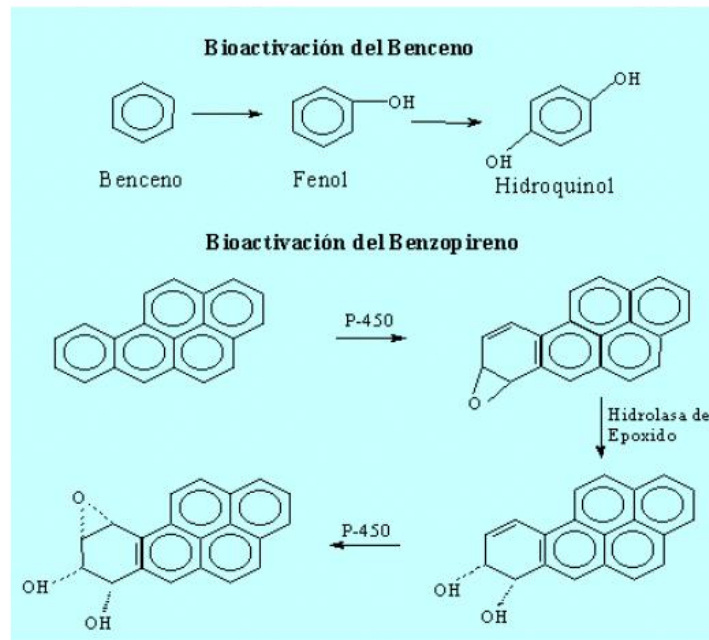


Figura 45. Ejemplos de reacciones de bioactivación. Fuente: Kopplin, 2004

3.4.5. Toxicocinética.

La interacción dinámica de todos los procesos que constituyen el ADME, determina el tiempo que permanecerá un agente dentro del organismo después de que éste ha sido expuesto a una dosis determinada. El estudio de la velocidad de cambio de la concentración de las especies tóxicas dentro del organismo se le conoce como toxicocinética (Córdoba, 2006).

Las tasas de cambio que se presentan en cada fase del ADME se pueden modelar matemáticamente e integrarlas en un modelo que represente la dinámica global del tóxico dentro del organismo.

Cada proceso, sea este de cambio de lugar y/o de identidad química, se puede representar por una ecuación diferencial en la que la derivada de la concentración con respecto al tiempo en un sitio determinado, se expresa como una función de la concentración en ese lugar. (véase Figura 48).

La constante de proporcionalidad se denomina velocidad específica y normalmente se representa por la letra “k” (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

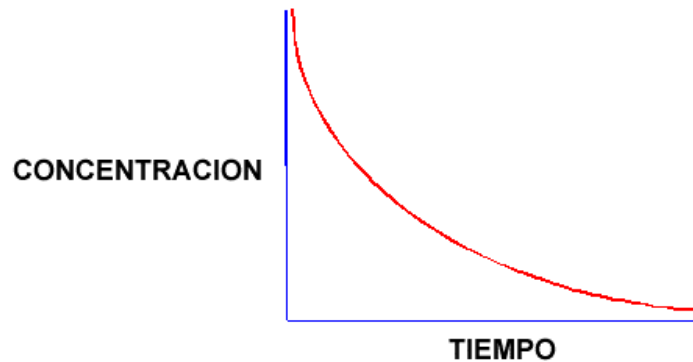


Figura 46. Concentración vs Tiempo. Cinética de Primer Orden. Fuente: Peña, Carter & Ayala, 2001

El conjunto de ecuaciones diferenciales simultáneas integran el modelo que representa el cambio global de la concentración del tóxico. El modelo se puede usar para predecir la magnitud de la respuesta tóxica en función de la exposición, utilizando la información generada por el muestreo biológico y los biomarcadores (Córdoba, 2006).

Si se quisiera representar el proceso en toda su complejidad resultarían modelos prácticamente imposibles de manejar, así que se establecen una serie de suposiciones plausibles que permiten simplificar el modelo (Córdoba, 2006).

Podemos representar al cuerpo por un modelo de un solo compartimiento que sigue una cinética de primer orden si se supone que se llega rápidamente al equilibrio en la interface sangre-tejido.

En este caso, el cambio de concentración en plasma refleja el cambio de concentración en los tejidos. Este modelo establece que la velocidad de eliminación de un compuesto, en un momento dado, sólo es proporcional a su concentración (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

La variable eliminación incluye la expulsión del compuesto por todas las rutas de excreción y la desaparición por biotransformación.

Según (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001), La cinética de primer orden se representa matemáticamente de la siguiente manera:

$$dC/dt = - KelC$$

Donde C= Concentración plasmática

kel= constante de velocidad de eliminación de primer orden

t= tiempo al que se muestreó la sangre

Este modelo indica que la velocidad global a la que procede el ADME de un compuesto es directamente proporcional a la concentración y que la velocidad no varía linealmente con la dosis, sino que su variación es exponencial. La velocidad de eliminación es alta cuando la dosis es alta, pero disminuye fuertemente a medida que la concentración del tóxico disminuye. Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Vida media es el tiempo que tarda el organismo en reducir a la mitad la concentración del tóxico. Si un compuesto tiene una vida media de 24 horas y su concentración en un momento dado es 40 mg/L, en un día se bajará la concentración a 20 mg/L, pero bajar esta concentración otros 20 mg/L (bueno, casi 20 mg/L, digamos 19.8 mg/L) requerirá de más de 6 días. (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001)

La constante kel se puede evaluar graficando la concentración plasmática contra el tiempo en escala semilogarítmica. Se obtiene una línea recta con pendiente - kel.

La mayoría de los compuestos siguen una cinética de primer orden, pero no todos, el alcohol etílico sigue una cinética de orden cero, en la cual la velocidad de eliminación es presenta cuando

se saturan las enzimas de un camino metabólico. Si la concentración de un agente es muy alta, se saturarán las enzimas y su eliminación mostrará una cinética de orden cero aparente, aunque a concentraciones no saturantes presente una cinética de primer orden (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Por el contrario, los compuestos que normalmente se eliminan siguiendo una cinética de orden cero, cuando las concentraciones son muy bajas, su eliminación sigue una cinética de primer orden aparente. El modelo que representa la cinética de orden cero es: $dC/dt=K_0$, Donde: K_0 es la constante de velocidad de orden cero. C y t tienen el mismo significado que en la ecuación anterior. (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001)

Cuando se tienen dosis repetidas el nivel del tóxico se aproxima a la concentración de estado estacionario porque las velocidades de eliminación y de absorción son iguales. Se necesitan aproximadamente 5 vidas medias para alcanzar el estado estacionario, así que los compuestos que se eliminan muy lentamente tardan mucho en alcanzarlo (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

El cálculo de la concentración en estado estacionario se hace con la siguiente ecuación:

$C^*=FD/tTS$ Donde: C^* es la concentración en el estado estacionario; D es la dosis; F es la biodisponibilidad o fracción de la dosis absorbida; T_s es el tiempo de residencia en el organismo y t es el intervalo entre dosis

3.5. Respuesta tóxica

3.5.1. Caracterización de la respuesta tóxica.

La caracterización de los efectos tóxicos o dañinos es esencial en la evaluación del peligro potencial impuesto por una sustancia química.

La toxicidad, o sea la capacidad de producir un daño, es una propiedad intrínseca de la sustancia. Ya se mencionó anteriormente, que la respuesta tóxica es cualquier cambio que produce una lesión celular permanente (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Otra forma de expresar lo anterior es la siguiente: la toxicidad es la interrupción de la homeostasis de una célula que lleva a una alteración en estado morfológico o muerte. Una célula normal no está en reposo o inactiva. Está cambiando dinámicamente para responder a estímulos o cambios en función. Una célula mantiene su estructura y función dentro de un rango de condiciones fisiológicas, el cual define su homeostasis normal (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

La célula puede responder a estímulos externos adaptándose y llegando a un nuevo estado estacionario. Si el cambio que experimenta la célula está más allá de su capacidad de adaptación se le causa un daño. Esto no necesariamente lleva a la muerte celular ya que hay muchas etapas de daño celular que son reversibles. La muerte puede sobrevenir si el estímulo es severo y persistente (Córdoba, 2006).

3.5.1.1. Daño celular.

Existen muchos blancos celulares para el daño, pero generalmente, estos mecanismos convergen y producen una respuesta celular común. La muerte celular seguirá mecanismos similares independientemente de que la causa del daño sea de naturaleza química, física o biológica (Córdoba, 2006).

El conocimiento de las manifestaciones de daño y de los blancos celulares potenciales permite estimar los efectos adversos potenciales, diseñar alternativas y sugerir acciones terapéuticas y antagónicas para bloquear o revertir los efectos dañinos.

Blancos celulares. La célula tiene varios componentes que deben estar en buen estado para que la célula funcione. Los componentes de la célula que en forma selectiva se pueden convertir en blancos son la membrana plasmática, el citoesqueleto y los lisosomas. El daño al citoesqueleto a su vez, causará daño a la membrana plasmática. Los lisosomas contienen enzimas digestivas y su destrucción causará que estas enzimas se liberen produciendo lesiones graves en el citoplasma (Córdoba, 2006).

La célula necesita tener los siguientes caminos metabólicos en buen estado: la producción de ATP mitocondrial, el metabolismo de calcio, la síntesis de proteínas, la regulación del ADN, la glicólisis y el ciclo del ácido cítrico o ciclo de Krebs. Estos dos últimos proporcionan los precursores para síntesis de aminoácidos y los equivalentes reducidos cuya oxidación genera la mayoría de los ATP (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Los daños a la membrana plasmática, a la producción de ATP mitocondrial y al control de los niveles de calcio intracelular son rutas comunes para la destrucción final de la célula y merecen discusión especial (Córdoba, 2006).

La membrana plasmática es utilizada por la célula para mantener los gradientes iónicos que a su vez regulan el volumen celular. Si se daña la membrana entran iones sodio y calcio y salen iones potasio. El agua y los cloruros se redistribuyen de acuerdo al gradiente electroquímico y hay incremento neto intracelular del agua. El aumento de agua intracelular es visible al microscopio por el aumento de tamaño de la célula que se hincha. Si esto no se corrige la célula se puede romper. Hay varios mecanismos que pueden inducir estos cambios, algunos ejemplos son el trauma físico, fluidización de la membrana, peroxidación de lípidos (tetracloruro de carbono), daño al citoesqueleto, bloqueo de canales y ataque viral (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Independiente de la agresión tóxica, la membrana plasmática es uno de los componentes que primero responde al daño y la pérdida de integridad es el punto final del daño.

En la mayoría de las células las mitocondrias son responsables de la síntesis de ATP vía la respiración aeróbica. El ATP es la fuente de energía más importante de la célula, se utiliza en las reacciones biosintéticas, y es necesario para la activación de compuestos endógenos por fosforilación o adenilación, para incorporarse en cofactores, para la funcionabilidad del citoesqueleto y para operar las bombas iónicas de la membrana celular (Córdoba, 2006).

La producción de ATP por las mitocondrias requiere de oxígeno para funcionar, así que una de las rutas para dañar el proceso es la hipoxia (baja concentración de oxígeno). El principal agente que priva a la célula de oxígeno es el monóxido de carbono el cual se liga a la hemoglobina inhibiendo la unión de ésta con el oxígeno. La anemia (baja concentración de hemoglobina en la sangre) y la isquemia (bajo flujo arterial o del drenaje venoso), reducen la capacidad de transporte de oxígeno y pueden contribuir a la deficiencia de este compuesto a nivel celular (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

(Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001) indica que la producción de ATP también se puede impedir por:

- Agentes que interrumpen la cadena de transportes de electrones a través de inhibidores de enzimas como la rotenona (inhibe la NADH-coenzima Q reductasa) y el cianuro (inhibe la citocromo oxidasa)
- Por sustancias que inhiben o desacoplan la fosforilación oxidativa tales como el DDT(inhibe la ATP sintetasa) y
- El arsenato (substituye al fósforo y produce intermediarios de baja energía).

El incremento del nivel de calcio intracelular produce la disociación de la actina de los microfilamentos en el citoesqueleto y la activación de fosfolipasas y proteasas. Estos cambios

producen fragmentación del ADN, condensación de la cromatina, ampollado y rompimiento de membranas y degradación de proteínas (Córdoba, 2006).

El control de calcio se puede romper por el incremento del ingreso o por la salida de este ión de sus depósitos celulares. Los agentes que inducen la entrada de calcio son metilmercurio que produce poros y, el tetracloruro de carbono que rompe la membrana. Los agentes que inhiben la exportación de calcio del citoplasma son inhibidores de la calcio-ATPasa en la membrana celular o en el retículo endoplásmico. Algunos ejemplos de ellos son el bromobenceno, diamida, diquat y ión vanadato (Córdoba, 2006).

Los radicales libres son especies químicas altamente reactivas que tienen un electrón no pareado. Hay tres mecanismos principales para producir radicales libres en un escenario biomolecular y son:

- Toma de un electrón por un xenobiótico (v.g. una reductasa cataliza la transferencia de un electrón al paraquat),
 - Pérdida de un electrón (v.g. el fenol y la hidrazina pierden un electrón en la reacción catalizada por peroxidasas) y
 - Fisión homolítica de un enlace inducido por la transferencia de un electrón a la molécula.
- La transferencia del electrón se lleva a cabo por el citocromo P-450 o por la cadena de transporte de electrones de la mitocondria. A menudo estos radicales donan un electrón al oxígeno molecular formando un superóxido ($O_2^{\cdot-}$), como es en el caso de la activación del tetracloruro de carbono para dar lugar al radical libre Cl_3C^{\cdot} el cual se combina con oxígeno para formar la especie activa Cl_3COO^{\cdot} . La célula no está indefensa contra estas especies reactivas, tiene dos líneas principales de defensa para protegerse.
- La primera es la presencia de antioxidantes los cuales donan o aceptan un electrón para formar intermediarios estables. Ejemplos de ellos son el alfa-tocoferol, ascorbato y GSH.

- Probablemente de mayor importancia, particularmente en la destoxificación de radicales oxigenados y del peróxido de hidrógeno, son los sistemas de enzimas protectoras. Éstas incluyen la peróxido dismutasa, la cual convierte el superóxido en peróxido de hidrógeno, la GHS peroxidasa y la catalasa convierten al peróxido de hidrógeno en agua (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Si el radical libre no es inactivado causará daños a la célula y puede hacerlo vía la unión a un blanco o capturando un hidrógeno del blanco.

Los radicales libres neutros, como el HO* y el Cl₃C*, se pueden unir covalentemente a biomoléculas y alterar su función, o en el caso que se unan a ADN el resultado sea una mutación.

Los radicales libres pueden capturar un hidrógeno de otras moléculas, convirtiéndolos en radicales libres. La abstracción de hidrógeno del ADN produce rompimiento o ligaduras cruzadas de las cadenas, la abstracción por lípidos inicia la peroxidación de estos compuestos (Córdoba, 2006).

El daño por radicales libres está implicado en las lesiones causadas por agentes químicos, por radiación, inflamación, envejecimiento y reperfusión/isquemia (Córdoba, 2006).

3.5.1.2. Muerte Celular.

El punto al cual la célula no se puede recuperar de las lesiones es difícil de definir. Hay muchos pasos que se consideran reversibles y muchos que son definitivamente irreversibles. Los dos fenómenos que consistentemente están asociados a lesiones irreversibles son la incapacidad de revertir la disfunción mitocondrial y las distorsiones profundas de las funciones de la membrana (Córdoba, 2006).

(Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001) indica las Características de las lesiones celulares reversibles:

- Pérdida de ATP que disminuye la actividad ATP-asa en la membrana
- Hinchazón celular aguda (pérdida del control de volumen)
- Aumento de la velocidad de la glicólisis para compensar la pérdida de ATP
- Desprendimiento de los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso
- Permeabilidad incrementada de la membrana y disminución de la actividad mitocondrial que resulta en el ampollamiento de la superficie celular
- Mitocondrias normales, ligeramente hinchados o condensados

(Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001), nombra algunas características de las lesiones irreversibles, como son:

- Vacuolización severa de las mitocondrias
- Daño masivo de la membrana celular
- Crecimiento de los lisozomas
- Entrada de calcio y activación de las proteasas y fosfatasas
- Pérdida continua de proteínas coenzimas y ARN
- Eosinofilia que produce rompimiento de lisozomas
- Picnosis (condensación nuclear con agregación de cromatina)
- Cariólisis (destrucción de cromatina)
- Carirrexis (fragmentación nuclear)
- Digestión enzimática del citoplasma y nucleo, fuga de compuestos intracelulares y entrada de macromoléculas extracelulares

Existen dos mecanismos principales de muerte celular: la apoptosis y la necrosis (véase Tabla.17)

Apoptosis. En una definición muy amplia, la apoptosis se puede considerar como una muerte celular “programada”. La apoptosis es un evento celular natural el cual también puede ser inducido por condiciones patológicas. Como ejemplo de funciones fisiológicas normales de la apoptosis podemos mencionar la regresión del útero después del parto, la inmunoeeliminación de células y la muerte de células nerviosas en el desarrollo si no se establecen contactos axonales. La apoptosis está implicada en enfermedades y en lesiones inducidas químicamente. Se presenta apoptosis insuficiente en el desarrollo de linfoma folicular y se piensa que en el SIDA, la esclerosis lateral amiotrófica y en las lesiones por isquemia/perfusión se presenta apoptosis excesiva. Como ejemplo de drogas o sustancias químicas que inducen apoptosis se tiene los glucocorticoides (apoptosis de células linfoides) y el TCDD (apoptosis de timocitos causando atrofia tímica). La apoptosis se diferencia de la necrosis por sus características morfológicas (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

La apoptosis es un evento controlado. Las células se vuelven más condensadas consistente con el hecho de que el agua está siendo removida de la célula (no es un proceso pasivo).

Durante todo el proceso la membrana celular y los organelos permanecen intactos. El contenido celular nunca se derrama hacia el área que la rodea lo cual hace que no se produzca reacción inflamatoria (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Tabla 17. Diferencias Morfológicas entre Necrosis y Apoptosis

	Necrosis	Apoptosis
La célula completa	Inflamación	Condensación
Núcleo	Picnosis Cariólisis Cariorrhexis	Creciente
Organelos	Degeneración	Intactos
Degeneración celular	Ruptura	Cuerpos apópticos
Inmunorespuesta	Inflamación aguda	Ninguna

Fuente: Kopplin, 2004, Diferencias Morfológicas entre Necrosis y Apoptosis

Necrosis. En la necrosis el resultado final es la ruptura de la membrana celular y el derrame del contenido celular en el espacio intersticial. Esto trae como consecuencia una respuesta inflamatoria en el área que puede ser detrimento para las células que la rodean (Kopplin, 2004).

3.5.1.2.1. Respuesta de los tejidos a la pérdida de células.

Si la lesión produce que se pierdan células por necrosis o apoptosis, el resultado final depende principalmente del tipo de células que se han lesionado. Las células vecinas pueden ser capaces de responder con regeneración produciendo células iguales a las pérdidas o bien sólo las reemplazan por tejido no funcional (Córdoba, 2006).

Las células lábiles se están dividiendo continuamente y en su ciclo celular no existe el estado de reposo. Ejemplo de ellas son las células epiteliales, gastrointestinales y hematopoyéticas. Si se pierden células se pueden reemplazar por células del mismo tipo (Córdoba, 2006).

Las células estables están prácticamente en reposo y tienen una velocidad de replicación muy baja. Su ciclo celular está normalmente en reposo pero se pueden estimular para que entren en

replicación. Ejemplos de estas células son los hepatocitos y las células renales (túbulos) (Córdoba, 2006).

Si ocurre algún daño, las células contiguas pueden regenerar la masa perdida, como sucede con los hepatocitos después de una cirugía en la que se remueve parte del hígado. Las células permanentes no se están dividiendo y no pueden entrar en ciclo de replicación. Ejemplo de estas células son las neuronas del sistema nervioso central y los miocitos del corazón. Si estas células se pierden la única respuesta de remplazo es a través de la respuesta fibrótica. Las células son remplazadas por tejido conectivo y se forma una cicatriz. El remplazo fibrótico también se puede dar en algunas ocasiones para células lábiles y estables (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.5.1.3. Genotoxicidad. Neoplasia significa literalmente “crecimiento nuevo”

Los neoplasmas o tumores, independientemente del origen celular, se deben a la falta de respuesta al control celular normal. Las células neoplásicas se dice que están transformadas y continúan replicándose sin obedecer las señales reguladoras que controlan el crecimiento celular normal. Las células neoplásicas satisfacen sus necesidades metabólicas compitiendo favorablemente con las células y tejidos normales, por lo que un neoplasma crecerá activamente independientemente del ambiente local que lo rodee (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Un tumor se dice que es benigno cuando permanece localizado en su sitio de origen y no tiene capacidad de infiltrarse invadiendo tejidos locales o formar metástasis en sitios distantes. La mayoría de los tumores benignos forman una cápsula fibrosa que lo separa del tejido huésped aunque esto no siempre sucede. A los tumores malignos se les llama cáncer y es el término que se

usa para designar al tejido neoplásico capaz de invadir los tejidos vecinos. Metástasis es el término usado para designar el desarrollo de implantes secundarios que son discontinuos con el tumor de origen. Un tumor puede ser maligno sin que forme metástasis, aunque sólo los tumores malignos son capaces de formarlas (Córdoba, 2006).

Todos los días el cuerpo está rodeado de sustancias químicas potencialmente peligrosas y algunas de ellas están relacionadas con el desarrollo de cáncer. Un individuo puede quedarexpuesto a cancerígenos ambientales en su sitio de trabajo, debido a sus hábitos personales y por los alimentos que ingiere. Algunos riesgos son ubicuos (incremento en el desarrollo de cáncer de piel por exposición a la luz solar) y otros son específicos para un estilo de vida (incremento de distintos cánceres asociados al uso del tabaco) (Córdoba, 2006).

Carcinogénesis molecular. La explicación, a nivel molecular, del desarrollo del cáncer se basa en los siguientes conceptos:

1. El ADN es el verdadero blanco para los cancerígenos
2. La carcinogénesis es un proceso que sucede en múltiples etapas
3. Los genes reguladores que suprimen la inhibición del crecimiento de tumores y los que promueven el crecimiento (oncogenes) son los principales blancos cuyas lesiones producen cáncer.

La teoría de la mutación somática del cáncer establece que los daños del genoma que producen mutaciones son la base para el desarrollo del cáncer. Se ha demostrado en el laboratorio que se puede producir una masa tumoral como resultado de la expansión clonal de una sola célula progenitora que ha sufrido un daño genético. Esto lleva a la idea de que el ADN es el blanco para los cancerígenos y de que un solo impacto en el ADN, en el sitio adecuado y que no sea reparado

correctamente, puede tener consecuencias severas para la célula (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

La formación de tumores requiere de algo más que el solo hecho de que ocurra una mutación. (Córdoba, 2006), indica que la carcinogénesis es proceso que tiene lugar en varias fases como son:

- a) al primer paso se le llama iniciación del daño genético,
- b)el siguiente paso es la promoción de la célula iniciada(reproducción) y finalmente c) es el paso de progresión hacia otras características fenotípicas

Cuando se le infringe un cambio a la molécula de ADN, la célula reacciona tratando de eliminarlo usando alguno de los mecanismos que tiene para reparar daños del ADN. Si no tiene éxito y el daño en el ADN permanece hasta que la célula se reproduce, se dice que el daño se fijó (fenómeno irreversible) y queda incorporado al genoma. Así pues, es posible que una sola molécula del cancerígeno produzca la iniciación de una célula, por lo tanto la iniciación no tiene dosis límite (Córdoba, 2006).

Esto se conoce como la “hipótesis del impacto único” y es la base de muchas de las reglamentaciones que existen hoy en día. Hay varios compuestos que funcionan como iniciadores, por ejemplo, dimetilbenzantraceno, N-metil-N'-nitro-Nnitrosoguanidina (MNNG), uretano, benzopireno, etc.(Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001)

Los promotores son normalmente agentes que incrementan la proliferación (mitógenos), dando la oportunidad a que la célula iniciada se reproduzca. La promoción es un fenómeno reversible y generalmente se necesitan exposiciones repetidas y una vez que se

remueven los promotores se pierde el estímulo. En el caso de la promoción aparentemente sí hay una dosis límite de exposición. No se ha demostrado que el promotor tenga que interaccionar directamente con el ADN para causar su efecto. Como ejemplos de agentes promotores se tiene a los ésteres del forbol. La progresión se caracteriza por una proliferación de las células iniciadas acompañada de cambios genómicos mayores tales como translocaciones y pérdidas de material cromosomal. Los cambios que suceden en esta etapa son irreversibles y las células tumorales se convierten en malignas (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Blancos críticos. Los blancos en el ADN que producen carcinogénesis son muy específicos. No cualquier cambio producido en cualesquiera de las proteínas que codifica el genoma va dar lugar a los cambios tan profundos que experimenta una célula que se vuelve cancerosa.

Este tipo de célula es muy especializada, tiene que perder y ganar un número considerable de características para que pueda tener la capacidad de reproducirse en la forma que lo hace (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Los oncogenes y los genes represores de tumores. La célula tiene dos grupos de genes que controlan la reproducción celular, los oncogenes que estimulan la proliferación celular y los genes supresores de tumores que inhiben la reproducción celular (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Los oncogenes son genes altamente conservados que codifican varias proteínas funcionales en el ciclo de la reproducción celular. Si el cambio en el ADN produce que se incremente el número de copias de alguno de estos genes o, que éste quede permanentemente activado, la célula lo interpreta como una señal de crecimiento continuo. El incremento en la reproducción celular aumenta las posibilidades de que se presenten más mutaciones que pueden producir además otros cambios en el fenotipo (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Los genes supresores de tumores se consideran como “antioncogenes” y sus productos son proteínas que actúan como inhibidores del crecimiento. Si se inactiva cualquiera de ellas, nose presenta la inhibición del crecimiento y la célula puede reproducirse a mayor velocidad.

La mayoría de las células tumorales tienen activados los oncogenes e inactivados los genes supresores de tumores. Estos dos cambios le dan a la célula un gran potencial de proliferación (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Telomerasas. Los telómeros son cadenas largas de ADN de secuencias repetitivas que se encuentran en las puntas de los cromosomas.

El cultivo de células primarias sólo presenta unas cuantas rondas de replicación y las que más se reproducen son las células lábiles (hematopoyéticas, epidérmicas y gastrointestinales). Larazón de que se detenga la reproducción celular es la pérdida gradual, cada ciclo de reproducción, de los telómeros y cuando se terminan se detiene la replicación, debido al déficit de material genético.

Las telomerasas son enzimas que replican el ADN telomérico, permitiéndole a las células continuar su reproducción. Las telomerasas están presente en las células lábiles y se handetectado en todas las líneas de células tumorales y malignas en que se ha buscado (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.5.2. Factores que afectan la toxicidad.

La magnitud de la respuesta tóxica en un organismo determinado depende de la exposición (dosis, tiempo, ruta y vía de exposición) y de factores relacionados con las características delorganismo expuesto, del medio ambiente y de la sustancia misma. (Kopplin, 2004)

3.5.2.1. Influencia del medio.

Localización geográfica. Los estudios epidemiológicos han demostrado la importancia de este factor aunque todavía se discute el porqué de las diferencias observadas. Por ejemplo, la tasa de mortalidad por cáncer mamario, después de corregir por el factor edad, es varias veces mayor en los Estados Unidos que en Japón y el carcinoma en el estómago es siete veces más frecuente en Japón que en Estados Unidos. Se piensa que las diferencias en la dieta explican lo anterior. Se ha demostrado que la dieta tiene influencia en la incidencia de cáncer mamario y del colon. En Japón se utiliza nitrito en la preservación de alimentos y éstos son cancerígenos. Otro ejemplo es la mayor incidencia de cáncer de células hepáticas en las poblaciones aborígenes africanas comparada con la observada en los Estados Unidos. (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001)

Esto se puede deber a la alta incidencia del virus de la hepatitis B, el cual actúa como mitógeno, provocando una hiperproliferación que incrementa las posibilidades de mutaciones. La evidencia indica que las diferencias geográficas son ambientales y no genéticas. Los japoneses de segunda generación que viven en los Estados Unidos tienen un riesgo de desarrollar cáncer del colon similar al resto de los habitantes de los Estados Unidos y no al de los japoneses que viven en Japón (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Ocupación. Un gran número de cánceres se asocian a las exposiciones que tienen lugar en el sitio de empleo. De hecho la idea de que el desarrollo de cáncer está ligada a la exposición a ciertas sustancias se originó estudiando los cánceres ocupacionales. Al final del siglo XVIII, el médico inglés Percival Pott observó el incremento de cáncer del escroto entre los limpiadores de chimeneas. Posteriormente se demostraron las propiedades cancerígenas del alquitrán de hulla y

eventualmente se identificaron los hidrocarburos aromáticos policíclicos (benzo alfa pireno) como los responsables de este efecto como lo muestra la Tabla 18 (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Tabla 18. Ocupaciones que Incrementan el Riesgo de Cáncer.

Personas Expuestas	Agente	Tipo de Cáncer
Mineros y obreros de la industria química	Arsénico	Piel, pulmón e hígado
Albañiles y mantenimiento de edificios	Asbesto	Mesotieloma
Obreros de la industria de hule-cemento	Benceno	Leucemia
Obreros de la industria de hule y colorantes	Betanaftalina	Vejiga
Obreros de la industria del plástico	Cloruro de vinilo	Hígado
Personal de cromadoras	Cr, Ni	Aparato respiratorio

Fuente. Kopplin, 2004, Ocupaciones que Incrementan el Riesgo de Cáncer

3.5.2.2. Interacciones químicas.

(Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001), indica que la toxicidad de una sustancia se puede incrementar o disminuir por la exposición simultánea o consecutiva con otra sustancia. Los efectos combinados pueden ser aditivos, sinérgicos, potenciadores o antagonicos.

- Una sustancia desplaza a la otra de su sitio de unión con una proteína plasmática, incrementando su concentración en estado libre.

- Una sustancia modifica el pH de la orina, modificando la excreción renal de ácidos y bases débiles.
- Una sustancia que compita por un mismo sistema de transporte renal puede afectar la excreción de otra

Otra interacción química de interés es la que resulta de las alteraciones que puede hacer una sustancia a la biotransformación de otra:

- Algunas sustancias son inductoras de las enzimas que metabolizan los xenobióticos, quizá la mayoría de las veces por síntesis de novo, necesitándose la administración repetida para que continúe la inducción. La inducción puede disminuir la toxicidad de otra sustancia acelerando su destoxificación o incrementarla acelerando la formación de metabolitos tóxicos (Córdoba, 2006).
- La inhibición de la biotransformación también es posible y al igual que la inducción puede incrementar o disminuir la toxicidad. Si el xenobiótico original es más tóxico que sus metabolitos, la disminución de su biotransformación y su posterior excreción incrementa la vida media del compuesto en el organismo incrementando su toxicidad. Si los metabolitos son más tóxicos, el inhibidor reducirá la toxicidad inhibiendo la biotransformación y bioactivación (Córdoba, 2006).
- La exposición previa a un agente puede alterar las subsiguientes respuestas tóxicas a ese agente o a otro. Por ejemplo se puede presentar la sensibilidad química múltiple cuando la exposición a una o más sustancias sensibiliza al organismo a un gran número de sustancias, incrementando su toxicidad. En otras ocasiones la exposición a pequeñas cantidades de una sustancia puede proteger el organismo contra efectos letales de una sola dosis grande, por ejemplo, la exposición repetida a dosis pequeñas de compuestos de cadmio puede proteger a la persona contra dosis que pudieran ser

letales para un organismo que previamente no hubiera estado expuesto al cadmio (Córdoba, 2006).

Tal como se mencionó anteriormente, los efectos de dos tóxicos administrados simultáneamente pueden producir una simple respuesta aditiva, la cual es la suma de las dos respuestas individuales, v.g., dos insecticidas organofosforados producen una inhibición aditiva de la colinesterasa (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

La respuesta puede ser sinérgica cuando es mayor que la esperada por la adición de las respuestas individuales, v.g., el tetracloruro de carbono y el etanol son hepatotóxicos que producen una lesión hepática mucho mayor cuando son administrados juntos que la suma de las respuestas que cada uno produce cuando se administran por separado (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Una respuesta se potencia cuando una substancia que no es tóxica en un determinado órgano blanco, pero que cuando se agrega a otra hace que ésta se vuelva mucho más tóxica, v.g., elisopropanol no es tóxico para el hígado pero cuando se administra junto con tetracloruro de carbono, incrementa la actividad hepatotóxica de este último compuesto (Kopplin, 2004).

La respuesta es antagónica cuando dos substancias administradas simultáneamente se interfieren mutuamente en sus acciones o una interfiere con la acción de la otra. Las respuestas antagónicas son la base de muchos antídotos. El antagonismo puede ser funcional, químico, disposicional o receptivo. En el antagonismo funcional cada substancia produce efectos contrarios sobre la misma función fisiológica contrabalanceándose mutuamente, v.g., la administración de norepinefrina (vasodestructor) para bajar la alta presión producida por las intoxicaciones severas

con barbitúricos. El antagonismo químico, que también se le llama inactivación, es simplemente una reacción química entre los dos compuestos que da lugar a un producto menos tóxico, v.g. la quelación del dimercaptol con iones metálicos. El antagonismo disposicional es la alteración de ya sea la absorción, distribución, metabolismo o excreción de un compuesto para disminuir su concentración o duración en el sitio blanco, v.g.. La absorción de un tóxico con carbón o ipecacuana. Finalmente el antagonismo por recepción está basado en el bloqueo de una substancia por otra, en el mismo receptor produciendo un efecto menor que cuando se administran por separado, v.g., se administra naloxona para tratar la depresión respiratoria causada por la morfina y narcóticos similares. Otro ejemplo es el bloqueo del receptor de la colinesterasa con atropina en el envenenamiento con plaguicidas organofosforados (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.5.2.3. Influencia del organismo receptor.

Como vimos en la primera parte, la respuesta tóxica puede variar de un organismo a otro, aunque sean de la misma especie, raza o sexo y también vimos que las respuestas de organismos de diferentes especies pueden ser similares a dosis similares y que estas similitudes y diferencias podían explicarse con estudios de metabolismo comparado (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Los factores relacionados con el organismo receptor que tienen influencia sobre la toxicidad de una substancia pueden ser genéticos (especie, cepa, sexo, individuo) o fisiológicos (embarazo, edad, estado nutricional, estado hormonal, estado de salud) (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Factores genéticos

La presencia o ausencia de un camino metabólico está determinada por la constitución genética del individuo. Estas diferencias genéticas pueden resultar en diferencias en el ADME de una sustancia en un organismo y por ende de la respuesta tóxica en condiciones determinadas (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

El hecho de que organismos de diferente especie puedan presentar relaciones dosis-respuesta similares, se dijo que es la razón de que se puedan extrapolar a humanos los datos toxicológicos obtenidos con animales de estudio (ratones, ratas, conejos, perros y monos) (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Las respuestas serán más parecidas entre más semejantes sean los caminos metabólicos que siga el xenobiótico en el hombre y en el modelo animal.

Género. Se ha observado que algunos tóxicos presentan respuestas diferentes, dependiendo del sexo del organismo expuesto y algunas de estas diferencias se pueden explicar en base a las diferencias hormonales entre los dos sexos, y los efectos que estas hormonas tienen en los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción, especialmente la presencia o ausencia de testosterona o estrógeno (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Estas diferencias se pueden atribuir a las diferencias en la actividad de enzimas de biotransformación que están bajo control hormonal. En humanos las diferencias en metabolismo de los xenobióticos está menos influenciada por el sexo que en algunas especies de animales experimentales como las ratas (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Herencia. Se continúa discutiendo si el cáncer es una enfermedad hereditaria o no. Hay unos cánceres que definitivamente son hereditarios y otros en los que la predisposición juega un papel importante en la génesis de varios cánceres comunes. Un ejemplo de cáncer hereditario es el retinoblastoma infantil. La predisposición a este tumor muestra un modo de

transmisión autosomal dominante. La inmunodeficiencia y la deficiencia en la reparación del ADN son defectos hereditarios que favorecen el desarrollo de cáncer. (Véase tabla 19) (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001)

Tabla 19. Herencia y Cáncer

Cáncer	Tipo de Herencia	Características
Neoplasmas hereditarios		
Retinoblastoma	Dominante	Incapacidad de suprimir tumores
Liposis adenomatosa	Dominante	Adenocarcinoma del colon
Neurofibromatosis tipo I	Dominante	Gliomas del cerebro y nervio óptico
Defecto en reparación del ADN		
Xerodermia pigmentosa	Recesivo	No reparación de excisiones
Anemia de Franconi	Recesivo	No reparación de ligaduras cruzadas
Ataxia	Recesivo	No repara roturas de una cadena
Agamaglobulinemia	Recesivo	Linfomas y leucemia
Síndrome linfoproliferativo	Recesivo	Linfomas y leucemia aguda
Síndrome de cáncer familiar	Dominante	Cánceres de varios órganos

Fuente: Kopplin, 2004, Herencia y Cáncer.

Estado fisiológico

Embarazo. El embarazo es un estado fisiológico durante el cual hay grandes cambios en las actividades de las hormonas sexuales y esto tiene una gran influencia sobre los efectos tóxicos de las sustancias en la madre gestante y el feto en desarrollo. La actividad de varias enzimas de biotransformación decrecen durante el embarazo afectando la toxicidad de algunos agentes (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

En varias especies, el nivel de actividad de la monooxigenasa microsomal y la del citocromo P-450 en el hígado, decrecen durante el embarazo. En humanos la inhibición del sistema oxidasa mixta hepática puede ser la causa de que se retrase la eliminación de cafeína al final de la

gestación, cuando los niveles pueden llegar a ser tres veces mayores que la concentración que normalmente se alcanza en hembras no gestantes (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

La velocidad de filtración glomerular se incrementa en un 30-50% y el flujo de plasma se incrementa aproximadamente en un 25%. Estos valores regresan a sus niveles normales después del parto. Así que las exposiciones a sustancias que se eliminan por excreción renal pueden resultar en toxicidad reducida durante el embarazo y regresar a valores normales después del parto (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Edad. (Véase Tabla 20) Se ha demostrado que los neonatos y los animales muy jóvenes, en general, son más susceptibles a los tóxicos lo que se atribuye a deficiencias en varias enzimas de detoxificación. El cloranfenicol es más tóxico para infantes, debido a que no han desarrollado completamente la capacidad para formar glucurónidos. No todas las sustancias son más tóxicas para esta edad. Ciertas sustancias, sobre todo los estimulantes del SNC, son menos tóxicas para los infantes. Se ha reportado que el LD50 de DDT es 20 veces mayor en ratas recién nacidas que en adultas. Quizá esto proteja a los infantes de la contaminación con DDT de la leche. La disminución de la toxicidad es debida a la ausencia de ciertas enzimas de bioactivación (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Tabla 20. Efecto de la Edad en la Toxicidad

Características en los Niños
pH neutro y tiempo prolongado de vaciado del estómago
Reducción en la capacidad renal
Aumento en la absorción percutánea
Mayor proporción de agua corporal
Menor capacidad de formar ligandos con proteínas
Menor glucuronidación y actividad microsomal hepática
B. Cambios Fisiológicos en los Ancianos
Múltiples enfermedades
Deficiencias nutricionales
Alta proporción de grasas
Mayor vida media de drogas en el plasma
Reducción en la eliminación renal
Reducción en la capacidad de ligar compuestos a las proteínas plasmáticas
Disminución de la absorción gastrointestinal

Fuente: Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001, Efecto de la edad en la toxicidad

Aparte de las diferencias en biotransformación, hay otros factores que influyen. Ciertos tóxicos se absorben más rápido por los organismos jóvenes. Los infantes absorben de cuatro acinco veces más plomo y 20 veces más cadmio que los adultos. El subdesarrollo de los mecanismos de excreción produce acumulación de tóxicos y medicamentos en los neonatos (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

En este estrato etéreo se presenta acumulación de penicilina y tetraciclina y mayor susceptibilidad a la morfina y esto se atribuye a que la barrera sangre-cerebro es menoseficiente. Los individuos viejos, sean animales o humanos, también son más susceptibles a ciertas substancias. El efecto de la senectud sobre la toxicidad se ha estudiado muy poco, sin embargo se considera que se debe a la disminución de la capacidad de destoxificación y a la disminución de la excreción renal. La distribución de los tóxicos también puede cambiar por el incremento en

grasa y la pérdida de agua corporal. (Véase Tabla 20) presenta una lista de los factores fisiológicos que tienen efecto sobre la toxicidad en organismo jóvenes y también enlista algunos cambios fisiológicos que ocurren con la edad y que afectan la toxicidad (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

La edad es el factor de riesgo más importante. Los neoplasmas son responsable de menos del 10% de las muertes de menores de 15 años, mientras que la incidencia de cánceres aumenta más del 50% en los mayores de 75 años. Se piensa que la disminución con la edad, tanto de la capacidad de reparar daños en el ADN como de eliminar las células transformadas, son las causas de este fenómeno (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Estado Hormonal. El desbalance en hormonas sexuales altera la susceptibilidad a tóxicos. El hipertiroidismo, hiperinsulinismo, adrenalotomía, y la estimulación del eje pituitaria adrenal se ha demostrado en ratas, que modifican el efecto de ciertos tóxicos. Los efectos de estas hormonas sobre la toxicidad, están menos estudiados y entendidos que el de las hormonas sexuales (Córdoba, 2006).

Los efectos de los tóxicos, a menudo muestran un patrón circadiano, que se considera estárelacionado con el ciclo de luz. Se han observado, principalmente en roedores, cicloscircadianos, en la susceptibilidad a tóxicos que se pueden deber a cambios bioquímicos que siguen estos ciclos tales como niveles hormonales y niveles de citocromo P-450. Aunque los cambios, en toxicidad parecen estar relacionado con el ciclo de la luz, probablemente estén más relacionados con otros hábitos del animal, tales como la alimentación que también siguen el mismo ciclo (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Obesidad. La obesidad se define como el exceso de tejido graso en comparación con los valores normales para la edad y sexo. La mayoría de los obesos, además de tener incrementada la cantidad de grasa, también tienen incrementada la masa de tejido magro con respecto a los individuos de peso normal de la misma edad, altura y sexo. La obesidad es lo suficientemente común como para constituir un serio problema médico y de salud pública (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

La mayoría de los estudios toxicológicos se han hecho en individuos de peso normal y puede ser peligroso extrapolar los datos a los obesos. Tal como se ha propuesto el ajuste de dosis de medicamentos para pacientes obesos, se considera que también deben de hacerse ajustes similares en la evaluación de la toxicidad (Kopplin, 2004).

La absorción de tóxicos y otros xenobióticos parece que no es afectada por la obesidad. Las biotransformaciones tales como, la oxidación, reducción y conjugación no se afectan con la obesidad (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

La modificación farmacocinética más obvia que se debe de hacer es en la distribución de la sustancia en los tejidos. En individuos de peso normal la velocidad de perfusión sanguínea en grasa es menor que en tejido magro. En obesos se ha demostrado que el flujo de sangre por gramo de grasa es significativamente menor que en individuos delgados. Así pues; el flujo sanguíneo en tejido adiposo de obesos será mucho menor que en tejido magro y los tóxicos tendrán una mayor tendencia a acumularse en el tejido adiposo. Los niveles de citocromo P-450, como tendencia general, son mayores en obesos (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Estado de Salud. El hígado es el órgano principal en la biotransformación de tóxicos. Los padecimientos hepáticos tienen un gran efecto sobre la destoxificación. La hepatitis crónica y aguda, la cirrosis hepática y la necrosis hepática disminuyen la capacidad de biotransformación,

normalmente entorpeciendo la oxidación, acetilación, glucuronidación e inhibiendo varias esterasas (Kopplin, 2004).

Las enfermedades renales también afectan la toxicidad de las sustancias químicas debido a que distorsionan el metabolismo y la función de excreción del riñón. Las enfermedades cardiacas incrementan la toxicidad, debido a que entorpecen la circulación hepática y renal, afectando las funciones metabólicas y excretoras de estos órganos. Las enfermedades del tracto respiratorio hacen a los sujetos más susceptibles a los contaminantes del aire tales como el SO₂ (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

El incremento y la disminución de temperatura corporal incrementan la vida media de los tóxicos en el organismo.

Dieta y estado nutrición. Muchos de los constituyentes de los alimentos que consumimos influyen sobre el metabolismo y disposición de los compuestos exógenos. Las interacciones directas de algunos nutrimentos con tóxicos antes de la ingestión o dentro del TGI pueden hacer que se disminuya la toxicidad y las deficiencias nutricionales pueden incrementar la toxicidad de una sustancia (Córdoba, 2006).

La influencia de los nutrimentos sobre la toxicidad se puede deber a: alteraciones en la velocidad de absorción e ingreso, formación competitiva de enlaces con proteínas, cambios en las tasas metabólicas y de detoxificación y modificaciones de la eliminación renal (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Como se mencionó antes, una de las rutas más importante de biotransformación de tóxicos es catalizada por el sistema de Oxidasas de Función Mixta (OFM) en los microsomas. La deficiencia en ácidos grasos esenciales reduce la actividad OFM. La deficiencia de proteínas y el exceso de carbohidratos producen los mismos resultados. La deficiencia de proteínas también

afecta la biotransformaciones Fase II, debido a que limita la disponibilidad de cisteína que se necesita para la biosíntesis de PAPS y GSH (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Las proteínas dietarias influyen fuertemente en la respuesta del organismo a muchos compuestos incluyendo plaguicidas y micotoxinas. Se ha demostrado con animales que una dieta alta en proteínas incrementa la actividad OFM, incrementando la tasa metabólica y la velocidad de eliminación de estas sustancias peligrosas. Las ratas en dieta deficiente en proteínas son más susceptibles a los efectos tóxicos agudos de la aflatoxina B1, un hepatotóxico muy potente. Por otro lado, la deficiencia de proteínas generalmente reduce la tumorigenicidad de los cancerígenos, incluyendo la aflatoxina B1 (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

En general, la deficiencia en vitaminas A, C y E deprime la actividad de las monooxigenasas y la deficiencia en tiamina produce el efecto contrario. La deficiencia de vitamina A incrementa la susceptibilidad del tracto respiratorio acancerígenos (Córdoba, 2006).

La deficiencia de una o varias vitaminas del complejo B disminuye la actividad P-450 (algunas de las isoenzimas) y la UDP-glucuroniltransferasa. Las deficiencias de riboflavina causan el incremento del nivel de actividad citocromo P-450 y la reducción de la NADPHcitocromo P-450 reductasa (Córdoba, 2006).

Los alimentos también contienen cantidades apreciables de compuestos que son inductores de OFM, tales como las flavonas, xantinas e indoles. Una dieta rica en indoles produce un incremento de las tasas metabólicas de la oxidación y salida de xenobióticos del plasma. Es posible que la inducción de estas rutas metabólicas inhiba la carcinogénesis. El DDT y los BPC, en ocasiones presentes en los alimentos como contaminantes, son inductores potentes (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.6. Relacion dosis-respuesta

La correspondencia entre la cantidad de tóxico y la magnitud del efecto es lo que se conoce como la relación dosis-efecto o dosis-respuesta, y es uno de los conceptos centrales de la toxicología.

La mayoría de los estudios de la relación dosis/respuesta se ha hecho para determinar los efectos terapéuticos de drogas en experimentos de tipo farmacológico. Lo anterior se refleja en cierta manera en el vocabulario científico que se usa para describir esta relación. Lo que se denomina efecto o respuesta tóxica es un cambio orgánico permanente que debe de poder ser medido en el componente bajo estudio y tener un valor de cero cuando la dosis es cero. La medición puede hacerse a diferentes niveles; molecular, celular, órgano, organismo, pero independientemente del nivel, el efecto debe ser medible (Kopplin, 2004).

La magnitud y tipo de los efectos adversos producidos dependen de la duración de la exposición. En algunas ramas de la toxicología, se les dan nombres diferentes a la longitud de las exposiciones a las que se acostumbran en toxicología ambiental. Por ejemplo; en farmacología las exposiciones se denominan de la forma siguiente: las exposiciones agudas se refieren a exposiciones de menos de 24 horas y usualmente a una sola dosis, las exposiciones subagudas corresponden a exposiciones de uno a tres meses; y las exposiciones crónicas corresponden a exposiciones por más de tres meses o una determinada fracción del tiempo de vida normal del organismo en estudio (Córdoba, 2006) presenta que la frecuencia de administración es también muy importante y la respuesta tóxica se incrementa cuando:

La velocidad de absorción es más grande que la velocidad de eliminación

- Cuando el intervalo de dosificación es menor que el tiempo requerido para una eliminación completa cuando la velocidad de reparación del daño es menor que la velocidad de producción del daño (Córdoba, 2006).

3.6.1. Curvas Dosis-Respuesta.

Si se obtiene una respuesta de una magnitud definida para cada dosis, dentro de un rango de dosis, se dice que la respuesta es “gradual”. Es decir que a diferentes dosis, D_1, D_2, \dots, D_i , se observan los efectos, E_1, E_2, \dots, E_i , que varían en forma continua y tienen un valor único para cada dosis (dentro de la variabilidad normal que siempre se observa cuando se hacen bioensayos) (Kopplin, 2004).

La curva dosis-efecto se construye graficando en las ordenadas los Efectos (E) causados en el organismo expuesto a una sustancia química y en las abscisas las Dosis (D) a las que fue expuesto. Si la experimentación se hizo con el tejido blanco aislado expuesto directamente a la sustancia, la respuesta observada normalmente es una función hiperbólica de la dosis de una forma similar a la ecuación de Michaelis-Menten para expresar la velocidad inicial de una reacción enzimática. La curva pasa por el origen del sistema de coordenadas cartesianas y la pendiente máxima se presenta en el origen. La pendiente permanece aproximadamente constante durante un rango amplio de la dosis (cinética de primer orden), después la pendiente disminuye con la dosis hasta que se vuelve cero (cinética de orden cero) y la respuesta adquiere su valor máximo. A este valor máximo se le denomina efecto máximo (E_{max}) y es una medida de la eficacia del tóxico (Kopplin, 2004).

En algunas ocasiones, la relación dosis-efecto no es tan definida y dentro de una población se observa una distribución de respuestas para cada dosis. En este caso el efecto que se mide no es la

magnitud, se mide el porcentaje de la población en estudio que presenta una determinada respuesta para cada dosis suministrada. Este tipo de efecto se le denomina cuantal. En estos casos se acostumbra graficar, en la ordenada, el por ciento de la población que presenta un determinado valor de la respuesta y en la abscisa, el logaritmo de la dosis suministrada (Kopplin, 2004).

Esta curva tiene forma sigmoideal.

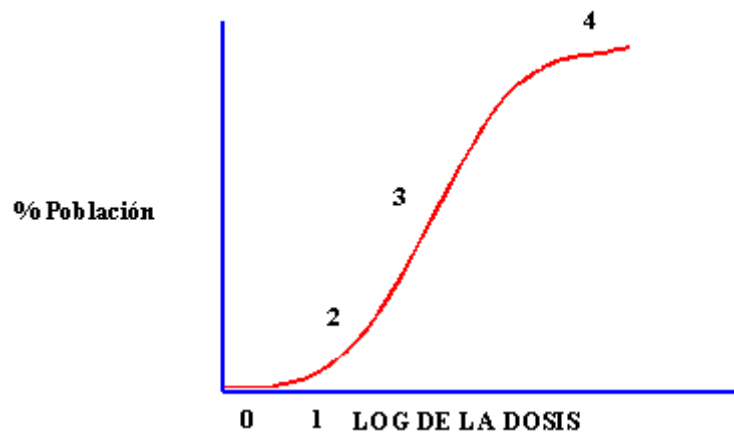


Figura 47. Curva Dosis-Respuesta. Compuesto que presenta las dos curvas. 1= curva de dosis efectos tóxicos; y 2= curva de dosis-efectos letales. Fuente: Kopplin, 2006

La curva pasa por el origen (cuando la dosis es cero, la respuesta es cero) y a valores muy bajos de la dosis, la curva es horizontal con un valor del efecto igual a cero (la curva va sobre el eje de las dosis). La respuesta empieza a tener un valor mayor que cero cuando la dosis llega al nivel límite. De allí en adelante la pendiente de la curva crece con la dosis, hasta que se llega a una pendiente máxima. Esta pendiente se mantiene por un amplio rango de dosis en el que la respuesta es directamente proporcional a la dosis (línea recta). A dosis mayores la pendiente empieza a decrecer hasta que la curva se vuelve asintótica a un valor máximo de la respuesta (E_{max}). A la región de la curva donde los efectos no son medibles, se le conoce como región

NOAEL (por sus siglas en ingles No Observed Adverse Effects Level) (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

La región lineal de la curva abarca aproximadamente del 16 al 84% de la respuesta máxima. El valor de Emax es una medida de la eficacia del tóxico o la droga (Véase Figura 50) Algunas substancias presentan relaciones dosis-respuesta diferentes a la descrita y la curva no tiene la forma de S. Hay compuestos peligrosos que presentan dos curvas dosis-efecto, una curva que representaefectos tóxicos y otra los efectos letales. Cuando se aumenta el nivel de la dosis, se pasa de un área de la curva en la que no se observan efectos dañinos a otra donde se observan efectos tóxicos crecientes. Cuando se aumenta aún más la dosis se presentan los efectos letales crecientes que también se relacionan con la dosis en la misma forma que los efectos anteriores. Las dos curvas son paralelas (Figura 51.)

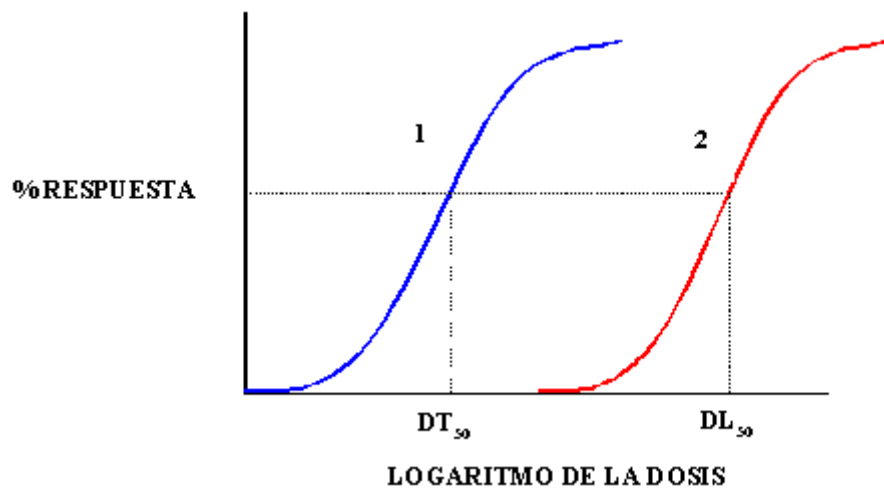


Figura 48. Curva Dosis-Respuesta. Compuesto que presenta las dos curvas. 1= curva de dosis-efectos tóxicos; y 2= curva de dosis-efectos letales. Fuente: Kopplin, 2006

3.6.1.1. Potencia vs. Eficacia.

Potencia se refiere al rango de dosis dentro del cual una sustancia produce respuestas crecientes. La curva del tóxico (o droga) más potente aparece más cercana al origen. Potencia se refiere al rango de dosis dentro del cual una sustancia produce respuestas crecientes. La curva del tóxico (o droga) más potente aparece más cercana al origen (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

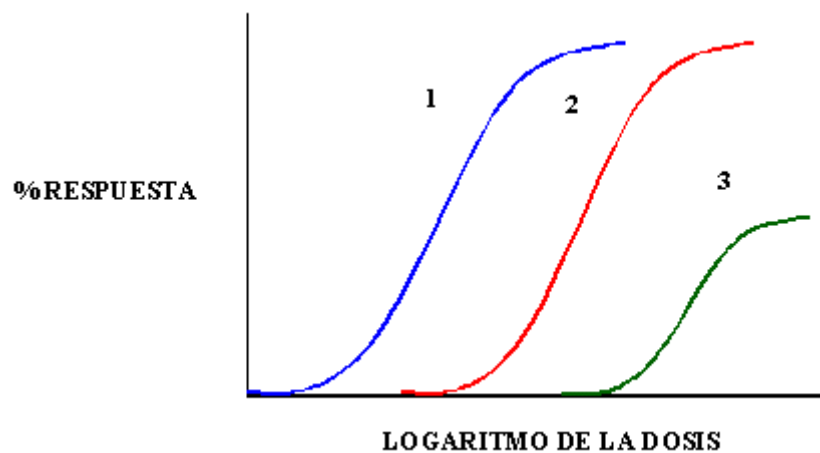


Figura 49. Potencia y Eficacia de 3 Compuestos. Fuente: Kopplin, 2006

La potencia de una droga está influenciada por factores tales como la absorción, el metabolismo, etc. La eficacia está relacionada a una acción más fundamental de la droga, es una medida de la capacidad intrínseca de la droga para producir un efecto. Este valor se estima midiendo la altura máxima de la curva dosis-respuesta (cuando la curva se vuelve asintótica a las abscisas) y, como ya vimos anteriormente, se le denomina Emax (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Dos drogas que son cualitativamente iguales en producir un efecto particular pueden diferir en su eficacia, en su potencia, o en ambas (Veáse Figura 52). El compuesto 1 es más potente que el

compuesto 2, y el compuesto 2 es más potente que el compuesto 3; los compuestos 1 y 2 tienen igual eficacia, pero el compuesto 3 es menos eficaz que 1 y 2.

3.6.1.2. Parámetros fármaco-toxicológicos.

Para representar las curvas dosis-efecto por un número se acostumbra utilizar la dosis que produce una respuesta igual a la mitad de E_{max} .

DE50. Si se trata de la curva dosis-efectos terapéuticos se le llama DE50 (Dosis Efectiva, nivel 50%). Cuando se midieron efectos graduales la DE50 es la dosis que produce una respuesta igual a la mitad de la respuesta máxima. Si se midieron efectos cuantales, entonces la DE50 es la dosis que produce una respuesta deseable determinada en el 50% de la población (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Este parámetro se obtiene trazando una línea horizontal del punto del 50% de respuesta en la región lineal de la curva de dosis-efectos deseables; en el punto de intersección con la curva se traza una línea vertical. El punto en el cual la línea intercepta la abscisa, es la DE50.

DL50. Cuando se quieren representar las curvas de efectos tóxicos y letales se usa la LD50 que es la dosis a la cual el 50% de la población que recibe esa dosis muere. La forma de calcular este parámetro es idéntico al utilizado para obtener la DE50, pero en este caso se usa la curva de efectos letales. La DL50 no es una constante biológica porque hay muchos factores que influyen en la toxicidad (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Índice terapéutico, IT y Margen de seguridad, MS. Son números útiles en estudios farmacológicos. El primero es el cociente que resulta de dividir la dosis requerida para producir

un efecto letal por la dosis requerida para producir un efecto deseado, usualmente, se hace la comparación de las dosis medias (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

$$IT=DL50/DE50$$

El segundo se calcula dividiendo la DL1: $MS=DL1/DE99$ (efectos letales en el 1% de la población) por la DE99 (efectos deseables en el 99% de la población) (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.6.1.3. Efecto tóxico crítico.

Este es un parámetro que se calcula después de recopilar la información experimental de buena calidad que se haya hecho con la sustancia para una vía de exposición determinada. Se conoce como estudio crítico al experimento o conjunto de experimentos que contienen los mejores datos de dosis-efecto de una sustancia para una vía de exposición determinada. (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001) para decidir cuál es el mejor, toma en cuenta los siguientes atributos:

- Si existe algún buen estudio hecho en humanos, se selecciona como el estudio crítico.
- Si no se cuenta con buenos estudios en humanos, entonces se utiliza información obtenida con animales, prefiriéndose la que provienen de modelos en los que el metabolismo de la sustancia es similar al que se observa en el hombre.
- En la ausencia de estudios, en especies que sea claramente relevantes, se asume que los humanos son tan sensible como los organismos más sensibles en los que se haya hecho experimentación. El estudio con la especie más sensible (la especie que muestra un

efecto tóxico con la dosis administrada más baja) se selecciona como el estudio crítico (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.6.1.4. Lowest observed adverse effect level.

El nivel experimental más bajo, en el estudio crítico, en el que se observa que se produce el efecto adverso, también llamado LOAEL (lowest observed adverse effect level), después de las conversiones dosimétricas para ajustar por las diferencias en especie, se conoce como efecto tóxico crítico.

El nivel experimental mas bajo, en el estudio crítico, en el que se observa que se produce efecto adverso, después de las converesiones dosimétricas para ajustar por las diferencias en especie, se conoce como efecto tóxico crítico (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.6.1.5. Non observed adverse effects level.

NOAEL, Es el nivel de exposición experimental que representa el máximo nivel probado al cual no se observan efectos tóxicos. Para el propósito de evaluación de riesgos éste es le dato clave que se obtienen de loes estudios Dosis- Respuesta. Si las exposiciones experimentakes fueron intermitentes, se corrige el valor del NOAEL para que representesn exposiciones continuas (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.6.2. Indices de toxicidad.

Los índices de toxicidad son los parámetros toxicológicos que se utilizan en la evaluación deriesgos y se obtienen de los estudios de dosis-respuesta.

Se estiman en forma diferente los índices para cancerígenos y los índices para no cancerígenos. Los valores de estos parámetros son los que se comparan con las dosis suministradas que se estiman en los estudios de exposición a tóxicos ambientales.

La mayoría de los valores publicados de los índices de toxicidad se calcularon en base a efectos observados experimentalmente en exposiciones controladas de animales de laboratorio (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.6.2.1. Efectos no-cancerígenos.

Concepto de tolerancia. Existe un nivel de dosis suministrada abajo del cual no se manifiestan los efectos tóxicos no-cancerígenos. Como resultado de esto, existe un rango de valores de exposición, desde cero hasta un valor finito determinado, en el que el organismo puede tolerar la exposición sin manifestar ningún daño. El dato importante, en este caso, es el límite superior del rango de tolerancia para poblaciones sensibles (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

3.6.2.1.1. Dosis de Referencia (DdR).

DdR es el índice de toxicidad que más se utiliza en la evaluación de riesgos por exposición a sustancias no-cancerígenas. Es el nivel de exposición diaria que no produce un riesgo apreciable de daño en poblaciones humanas, incluyendo las subpoblaciones sensibles (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Derivación de DdR. La DdR se calcula en base al NOAEL.

El primer paso es obtener el valor de NOAEL de la sustancia para la vía de exposición, tipo de efecto y período de exposición para la cual se desea calcular la DdR (Peña , Carter , & Ayala-

Fier, 2001). Se selecciona el NOAEL como base para calcular la dosis de referencia bajo el supuesto de que si se evita el efecto tóxico crítico, entonces se previenen todos los efectos tóxicos. Si no se ha determinado el NOAEL se usa el LOAEL. En algunas ocasiones, en los estudios dosis-respuesta se observan efectos que no son de significancia toxicológica. Estos datos no se toman en cuenta para determinar el NOAEL (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Se pueden calcular varios valores de DdR para una sustancia. Se calculan diferentes DdR dependiendo de la vía de entrada del tóxico, período de exposición evaluado y de tipo de efecto agudo observado. Es decir se puede obtener el valor de la dosis de referencia para exposiciones crónicas orales (DdRco), de la dosis de referencia para exposiciones crónicas por inhalación(DdRci), de la dosis de referencia para exposiciones subcrónicas orales(DdRso), de la Dosis de Referencia para efectos sobre el desarrollo (DdRd), etc. (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

El nivel de incertidumbre puede ser muy alto, y este índice no se puede tomar como una línea de demarcación entre una concentración tóxica y una no tóxica (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Para calcular la DdR se divide el NOAEL (o LOAEL) por el producto de todos los FIs y FM, de la siguiente manera: $DdR = \text{NOAEL} / \text{Fis} \times \text{FM}$, Donde Fis es el producto de todos los FI, FM es el factor modificador.

Consideraciones sobre el tiempo de exposición. Las DdR crónicas (DdRc) se calculan para proteger de las exposiciones continuas durante todo el período vital. Como una guía general, este índice se utiliza para evaluar efectos no-cancerígenos por exposiciones por períodos mayores de 7 años (10% de la expectativa de vida) (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Las DdR subcrónicas (DdRs) son útiles para caracterizar efectos no-cancerígenos en exposiciones de corta duración, entre dos semanas y siete años. Las exposiciones de corta duración suceden cuando una actividad determinada se lleva a cabo por un número limitado de años o cuando la sustancia se degrada hasta alcanzar niveles insignificantes en un lapso relativamente corto. Hay muy pocos valores de DdRs homologados como índices de toxicidad verificados (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

En el cálculo de DdR de desarrollo (DdRd) se obtiene evidencia referente a la potencialidad de una sustancia para causar efectos adversos en organismos en desarrollo, como resultado de la exposición de cualquiera de los padres antes de la concepción, de la madre durante el período de gestación o del individuo desde el período postnatal hasta la maduración sexual (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Los efectos adversos pueden incluir la muerte, anomalías estructurales, crecimiento alterado y deficiencias funcionales (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

La evidencia se pondera y se le asigna a la sustancia una designación de peso-de-evidencia. Se establecen tres niveles que indican el grado de confiabilidad en la información: evidencia definitiva, evidencia adecuada y evidencia inadecuada. Las categorías de evidencias definitivas y adecuadas se subdividen para indicar si la evidencia demostró que sí se producen o que no se producen efectos adversos (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Después de asignar la clasificación por peso de la evidencia, se selecciona un estudio para la identificación del NOAEL. El NOAEL se transforma, si es necesario, en dosis equivalente humana y se divide por FI similares a los descritos anteriormente.

Las DdR de desarrollo están basadas en exposiciones de corta duración, porque aún una exposición única en períodos críticos (v.g., durante la gestación) puede ser suficiente para producir efectos adversos de desarrollo (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

Concepto de no-tolerancia. La carcinogénesis es un fenómeno para el cual no se considera apropiado el concepto de tolerancia. Se supone que un número reducido de eventos a nivel molecular puede producir cambios en una célula que pueden conducir a una proliferación descontrolada y eventualmente a un estado clínico de enfermedad. Por lo tanto, no existe un nivel de exposición en el que un cancerígeno no presente una probabilidad, no importa que tan pequeña, de originar un cáncer. Esto quiere decir que no hay dosis que se considere libre de riesgo (Kopplin, 2004).

Los cánceres inducidos por mecanismos diferentes al anterior, como podría ser la elevación de la incidencia de cáncer debido a que el tóxico acelera la reproducción celular sin afectar la integridad del ADN, presentan un comportamiento similar al de los tóxicos no cancerígenos y el índice de toxicidad más adecuado en este caso es la dosis de referencia DdR. (Kopplin, 2004)

Peso de la evidencia. Es una evaluación de la información existente para determinar si un compuesto se puede considerar como cancerígeno para humanos. La información se caracteriza en forma separada, la proveniente de estudios humanos y animales, como suficiente, limitada, inadecuada, inexistente o evidencia de no efecto (véase Tabla 21).

Tabla 21. Clasificación de la Cancerogenicidad por Peso de la Evidencia

GRUPO	DESCRIPCION
A	Cancerígeno para Humanos
B	Probable cancerígeno para Humanos
B1	Hay información limitada con humanos
B2	Hay información suficiente en animales pero no con humanos
C	Posible cancerígeno humano
D	No clasificable como cancerígeno para humanos
E	Evidencia de no-carcinogenicidad para humanos

Fuente. Kopplin, 2004, Clasificación de la Cancerogenicidad por Peso de la Evidencia

La clasificación de peso de la evidencia que se presenta en esta tabla, se basa fundamentalmente en la demostración experimental de que la sustancia produce tumores.

En la actualidad se ha propuesto una alternativa diferente para clasificar los cancerígenos en función de la información experimental disponible. En esta clasificación las sustancias se agrupan en tres grandes categorías:

- 1.-Cancerígeno Comprobado/Probable,
- 2.-No se ha probado que sea cancerígeno y
- 3.- No es probable que sea cancerígeno.

Se propone que se le de peso a los resultados obtenidos en estudios de genotoxicidad in vitro que no se dependa exclusivamente de los resultados de estudios de tumorigénesis. Después de asignar la sustancia a cualquiera de los 3 grupos, se hace una descripción resumida de la base experimental para clasificar la sustancia en esa categoría (Peña , Carter , & Ayala-Fier, 2001).

4. Efectos Reproductivos Masculinas y Femeninas por el Uso de Pesticidas y/o Plaguicidas

Tabla 22. Posibles efectos sobre la salud humana de los disrruptores endocrinos

Mujeres	Hijas	Hijos	Hombres
-Cáncer de mama	-Pubertad precoz	-Criptorquidia o no	-Cáncer de testículo
-Endometriosis	-Cáncer vaginal	descenso testicular.	-Cáncer de próstata
-Muerte embrionaria y fetal	-Mayor incidencia de cánceres.	-Hipospadias	-Reducción del recuento espermático
-Malformaciones en la descendencia	-Deformaciones en órganos reproductivos.	-Reducción del recuento espermático	-Reducción de calidad del esperma
	-Problemas en el desarrollo del sistema nervioso central	-Disminución del nivel de testosterona	-Disminución del nivel de testosterona
	-Bajo peso de nacimiento	-Problemas en el desarrollo del sistema nervioso central	-Modificación de la concentración de hormonas tiroideas
	-Hiperactividad	-Bajo peso de nacimiento	
	-Problemas de aprendizaje	-Hiperactividad	
	-Disminución del coeficiente de inteligencia y de la comprensión lectora	-Problemas de aprendizaje	
		-Disminución del coeficiente de inteligencia y de la comprensión lectora	

Fuente: Smith, Hammonds, Ckark, Kircher, & Fluortes, 1997, Posibles efectos sobre la salud humana de los disrruptores endocrinos

4.1. Efectos reproductivos masculinos

La infertilidad no es un trastorno raro, ya que afecta al 15% de todas las parejas. En un tercio de los casos predomina algún factor femenino, en otro tercio algún factor masculino y en el tercio restante se encuentra anomalías en ambos miembros de la pareja. Cualquier pareja que no haya conseguido la fertilidad después de un año de relaciones sexuales regulares, debe considerarse potencialmente subfétil. Las causas de infertilidad son muchas veces difíciles de establecer. Hasta en un 80% de varones subfétils estudiados no se encuentran ninguna razón que explique la infertilidad (Mármol- Maneiro, Fernandez , & Sanchez, Perfil seminal en trabajadores expuestos a plaguicidas inhibidores de la Colonesterasa , 2003).

4.1.1. Varones con Azoospermia u Oligozoospermia.

Son aquellos que presentan en espermiograma repetidos cifras de espermatozoides inferiores a 20 millones/ ml. Representan un 20% de los varones infértiles. Dentro del grupo de varones con oligospermia cabe distinguir dos grados: los que presentan oligospermia moderada (10-20 millones de espermios/ml) y los que presentan oligospermia severa (menor de 10 millones /ml). El abordaje diagnostico de la oligospermia severa debe ser identico al de la azoospermia. (Moreno, Gargallo , & Lopez, 1994)

(Moreno, Gargallo , & Lopez, 1994) indican dependiendo de los niveles de LH, FSH y testosterona basales, los siguientes grupos:

- a. Sujetos con testosterona baja con FSH y LH elevadas. Se trata de pacientes con un fallo testicular primario, tanto de las celulas de Leydig como las celulas del compartimiento germinal.

- b. Sujetos con testosterona normal, LH normal y FSH elevada.
- c. Sujetos con testosterona baja con LH y FSH normales o bajas. (véase figura 53)(Moreno Esteban, Gargallo Fernandez, & Lopez de la Torre Casares, 1994, pág. 461)

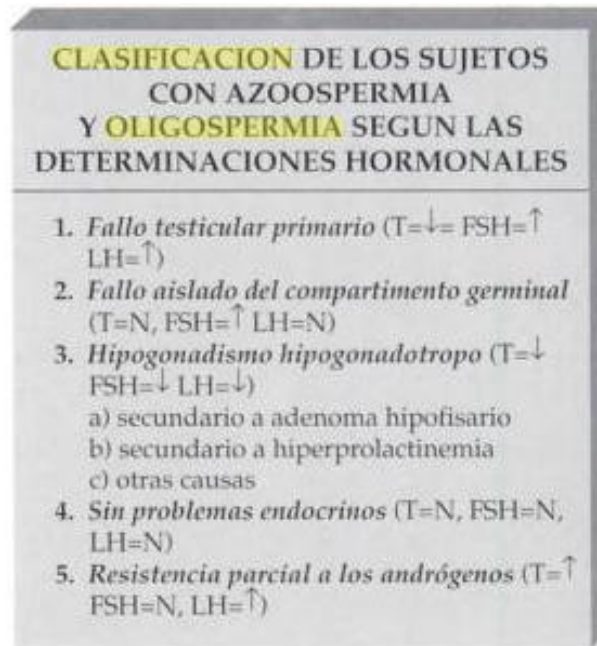


Figura 50. Clasificación de los sujetos con azoospermia y oligospermia según determinaciones hormonales Fuente: (Moreno, Gargallo , & Lopez de la Torre, 1994)

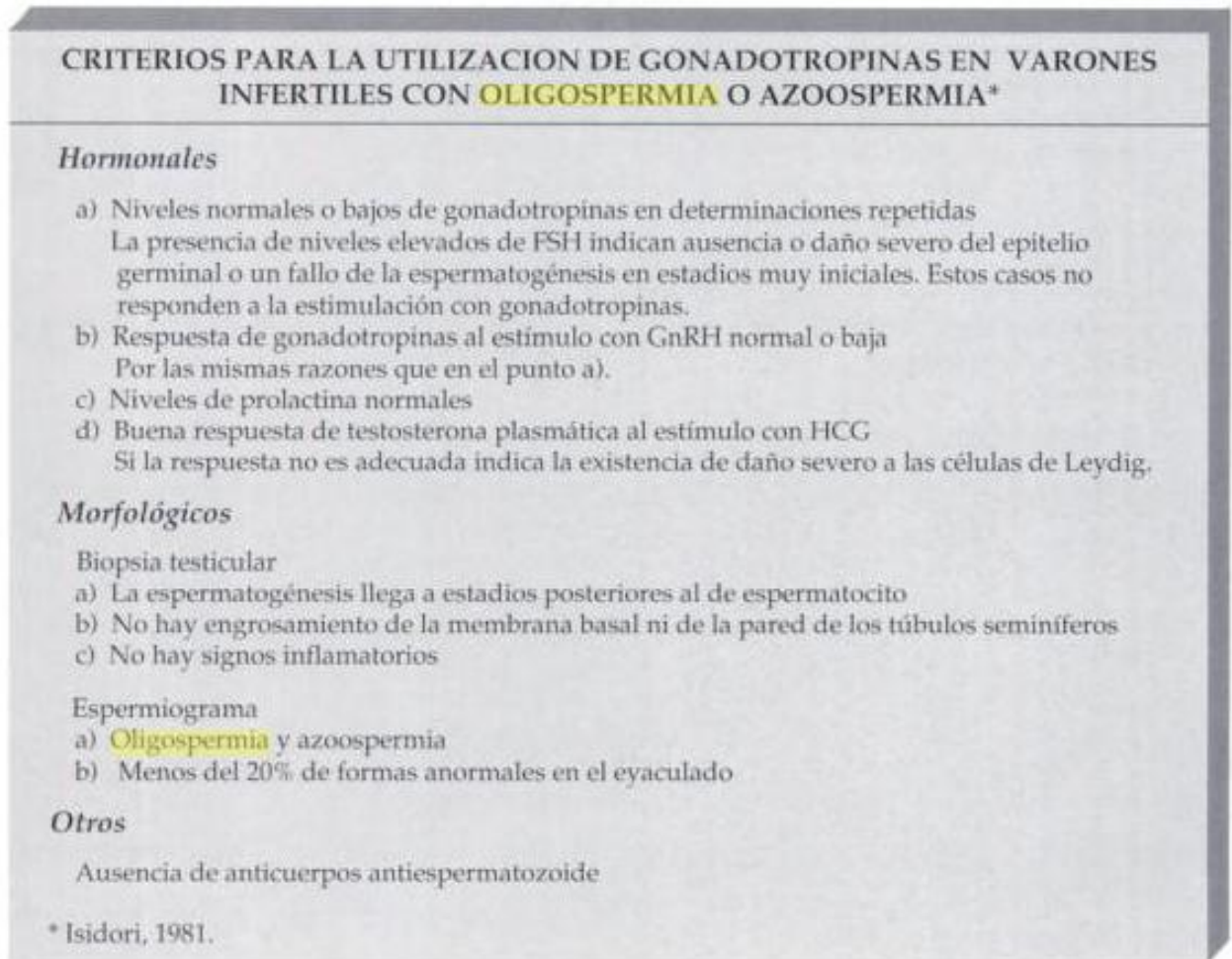


Figura 51. Criterios para la utilización de gonadotropinas en varones infértiles con oligospermia o azoospermia. Fuente: (Moreno, Gargallo , & Lopez de la Torre, 1994)

En los varones encontramos disminución de la calidad del semen, disminución del número de células de Sertoli y de los gonocitos, y aumento de las células germinales apoptóticas en los testículos fetales, reducción de la distancia anogenital, retención de los pezones, hipospadias, incluyendo pene hendido, criptorquidia, reducción del peso de los órganos sexuales accesorios, separación tardía del prepucio, falo anormalmente pequeño, disminución del peso de los testículos, deficiente organización testicular, disminución de los niveles de testosterona

plasmática, atrofia glandular de inflamación crónica de la próstata, disminución de la secreción e inflamación crónica de las vesículas seminales, granulomas epidímicos, agenesia de la próstata, granuloma espermatogénico, disminución de la producción de espermios, aumento de las anomalías de la cabeza del espermatozoide, bajo conteo de espermios eyaculados, morfología anormal de los túbulos seminíferos, disminución de la fertilidad, reducción de las erecciones durante la prueba de reflejo peneano ex-cópula, disminución del número de espermátides, espispiadas, malformaciones testiculares y epididimales, regresión de los ductos de Wolff. (Arrones, 2014)

4.1.2. Hipogonadismo Masculino – Disminución Tamaño de los Testículos.

El Hipogonadismo masculino representa una disminución de la función testicular, con una baja producción de testosterona e infertilidad. (Jubiz & Cruz, 2007, pág. 84). Es un síndrome que involucra la falla testicular en cuanto a la producción de andrógenos y de una espermatogénesis adecuada La deficiencia androgénica es una situación clínica frecuente. El síndrome de Klinefelter tiene una prevalencia de 1 en 500 recién nacidos vivos y si se suman otras causas congénitas o adquiridas de lesiones testiculares e hipotálamo-hipofisarias, se estima que alrededor de 1 en 200 hombres presentan reducción de los niveles circulantes de testosterona (T) (Levalle, 2007, p. 133)

El hipogonadismo puede deberse a un problema intrínseco de los testículos (primario), a una falla del eje hipotálamohipófisis (secundario) o a una respuesta disminuida o ausente de los órganos blanco a los andrógenos (resistencia androgénica). Los síntomas del hipogonadismo incluyen la caída del vello corporal, disminución de la función sexual y cambios en la voz. De

acuerdo con la edad de aparición puede presentarse atrofia testicular, hábito eunucoide, y ginecomastia. A largo plazo se presenta osteoporosis (Jubiz & Cruz, 2007).

El diagnóstico se sospecha clínicamente y se establece con la demostración de concentraciones bajas de testosterona sanguínea. Si existe un aumento concomitante de las gonadotropinas circulantes (FSH y LH) se trata de un hipogonadismo primario o hipergonadotrópico. Pero si la FSH y LH están disminuidas el hipogonadismo es secundario o hipogonadotrópico (Jubiz & Cruz, 2007).

4.1.2.1. Causas de Hipogonadismo masculino.

El hipogonadismo masculino se presenta cuando los testículos dejan de producir espermatozoides, la testosterona o ambos.

Hay tres mecanismos básicos según (Becker, y otros, 2001, p. 1125):

1. Un daño testicular intrínseco (hipogonadismo primario).
2. Una anomalía del eje hipotálamo- hipófisis (hipogonadismo secundario).
3. Una respuesta disminuida o ausente de los órganos blanco (piel, vello y próstata) a los andrógenos (resistencia androgénica)

En los dos primeros casos la producción hormonal está disminuida pero la respuesta hormonal es normal; en el tercer caso la producción es normal pero la respuesta está disminuida.

La deficiencia hormonal puede presentarse antes de nacer, antes de la pubertad o después de la pubertad. La ausencia de testosterona en el feto conduce a la presencia de genitales ambiguos al

nacer. La falla testicular prepuberal se caracteriza por disminución del tamaño de los testículos, pene pequeño, disminución del vello corporal, voz femenina, próstata pequeña, disminución de la libido y de la masa muscular (Jubiz W. , 2002, pág. 355).

En algunos casos se presenta hábito eunucoide (distancia del pubis al piso es mayor que del cráneo al pubis y la distancia entre la punta de los dedos medios con los brazos extendidos es mayor que la estatura (envergadura). Si se presenta después de la pubertad, las proporciones esqueléticas y el tamaño del pene son normales. Los testículos no son tan pequeños como en la falla prepuberal pero son blandos y tienen un volumen menor de 15 ml. El vello corporal desaparece casi por completo y la disminución de la libido es notoria (Jubiz & Cruz, 2007).

Tabla 23. Causas de hipogonadismo

**Cuadro 1
Causas de hipogonadismo**

Hipogonadismo primario

Etiología genética

- Síndrome de Klinefelter
- Síndrome de Reifenstein
- Síndrome de Ullrich-Noonan
- Síndrome de Células de Sertoli
- Deficiencia de 5- alfa reductasa
- Feminización testicular

Lesiones destructivas

- Trauma
- Radiación
- Quimioterapia
- Infecciones

Enfermedad sistémica

- Cirrosis hepática
- Insuficiencia renal crónica
- Distrofia miotónica

Otras

- Falla testicular autoinmune
- Anorquia

Hipogonadismo secundario

Tumores de hipófisis

- Adenoma
- Craneofaringioma

Síndrome de Kallmann

Lesiones infiltrativas

- Sarcoidosis
- Tuberculosis
- Hemocromatosis

Radioterapia

Fuente: Jubiz& Cruz, 2006, Causas de Hipogonadismo

Es útil separar el hipogonadismo primario (falla testicular), del hipogonadismo secundario (problemas del eje hipotálamo-hipófisis). El término hipergonadotrópico se aplica al primero e hipogonadotrópico al segundo (Jubiz W. , 2002, p. 356).

4.1.2.1.1. Hipogonadismo Primario (Hipergonadotrópico).

- Síndrome de Klinefelter. El síndrome de Klinefelter ocurre sólo en varones y se debe a la presencia de un cromosoma X extra. Cerca de 75% de estos individuos tienen un cariotipo 47 XXY, 20% son mosaicos, de los cuales el más frecuente es 46 XY/47XXY y 5% tienen otras variantes como 48 XXYY, 48XXXXY y 49 XXXXY. En la mitad de los casos la anomalía se debe a errores en la meiosis I paterna y el resto a errores en la meiosis I o II materna.

Las alteraciones de los cromosomas sexuales suelen aparecer como fenómenos aislados, en apariencia sin factores predisponentes, a excepción de la edad materna avanzada, que parece jugar un papel en los casos debidos a errores en la meiosis I materna (Sotos , 1997, p. 34)

El síndrome se asocia con aberraciones cromosómicas, donde un cromosoma, femenino extra se adquiere a través de anomalías en la meiosis. Generalmente el síndrome se detecta durante la pubertad pero en muchos casos se diagnostica en edad tardía. La presentación clínica se caracteriza por un fenotipo casi normal hasta una ausencia de desarrollo sexual. Los testículos son pequeños, firmes y fibróticos, hay ginecomastia, proporciones esqueléticas anormales y hábito eunocóide. Puede existir un comportamiento antisocial, enfermedad crónica de los pulmones, venas

varicosas, intolerancia a la glucosa, hipotiroidismo primario y carcinoma de seno. Las concentraciones de testosterona están en el límite bajo normal y las gonadotropinas hipofisarias están elevadas (Becker, y otros, 2001, p. 1127).

- Síndrome de Reifenstein. Esta condición se caracteriza por una resistencia androgénica parcial que puede detectarse al nacimiento en forma de hipospadias, criptorquidia y fusión del escroto. El cariotipo es XY. Durante la pubertad aumenta la producción de testosterona con algo de efecto virilizante, pero las anomalías de los genitales persisten. La testosterona sirve como sustrato para la producción de estrógenos en el hígado y el tejido graso y aparece la ginecomastia. La concentración plasmática de esteroides gonadales puede ser normal o consistente con hipogonadismo primario. Esto se debe al hecho de que la deficiencia de los receptores androgénicos también existe en la hipófisis. Casi todos estos pacientes crecen como hombres pero algunos pueden educarse como mujeres si se extirpan los testículos tempranamente y se instaura tratamiento estrogénico (Becker, y otros, 2001, p. 1128).

Esta enfermedad se hereda como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X, lo cual significa que las mujeres no resultan afectadas pero pueden portar el gen y los varones que heredan el gen de su madre desarrollarán la condición.

La alteración genética conduce a la síntesis de un receptor androgénico insensible con disminución de la respuesta hormonal. La detección de la mutación genética permite hacer el diagnóstico de la entidad, descubrir al portador y efectuar un diagnóstico prenatal. El receptor androgénico está localizado en Xq y consiste de 8 exones. La fijación de la testosterona reside en los exones 4 a 8. Las mutaciones en esta porción del receptor conducen a insensibilidad parcial. Hay 300 mutaciones informadas hasta el momento (Levalle, 2007).

Síndrome de Ullrich-Noonan. También conocido como síndrome de Noonan o síndrome de Turner masculino porque los hallazgos físicos son muy similares (estatura baja, cuello alado, baja implantación de la línea del cabello, cúbito valgo). A diferencia de las mujeres con síndrome de Turner, los hombres con síndrome de Noonan tienen cromosomas normales (XY). También se presentan retraso mental, ptosis palpebral, hipertelorismo e implantación baja de las orejas. La estenosis de la válvula pulmonar y el defecto inter-auricular son malformaciones congénitas frecuentes. Los niveles hormonales pueden ser normales o consistentes con hipogonadismo (testosterona baja, FSH y LH altas). El síndrome se transmite con carácter autosómico dominante. Casi 50% de los casos se deben a mutaciones de PTPN 11, el gen que codifica la proteína tirosina fosfatasa SHP-2, que se relaciona con diferenciación celular (Tartaglia & Gelb, 2005).

- Síndrome de células de Sertoli. Se caracteriza por ausencia de células germinales, testículos pequeños, azoospermia, testosterona normal y FSH aumentada. La concentración de LH circulante está en el límite superior normal, y no está elevada porque existe algo de supresión por los niveles de testosterona normales. El síndrome se debe a microdeleciones de la secuencia AZFa del gen localizado en Xq1115, (PH, 2005). Deficiencia de 5-alfa-reductasa. Esta es la enzima que convierte la testosterona en dihidrotestosterona. Su deficiencia es una entidad de transmisión autosómica recesiva caracterizada por genitales externos ambiguos (escroto bífido, pene pequeño con hipospadias). Los testículos pueden estar situados en cualquier parte entre el escroto y el abdomen. A estos pacientes se les cría como niñas, pero en la pubertad, la producción de testosterona por los testículos permite el desarrollo masculino, con engrosamiento de la voz y aumento del tamaño del pene y de la masa muscular. Los órganos que responden normalmente a la dihidrotestosterona (escroto, testículos, próstata) continúan siendo

prepuberales debido a la deficiencia de este esteroide. El defecto se produce por mutaciones en el gen SRD5A2, que codifica la síntesis de la enzima (Jung, Lee, & Koo, 2004, p. 222)

- Síndrome de células de Sertoli. Se caracteriza por ausencia de células germinales, testículos pequeños, azoospermia, testosterona normal y FSH aumentada. La concentración de LH circulante está en el límite superior normal, y no está elevada porque existe algo de supresión por los niveles de testosterona normales. El síndrome se debe a microdeleciones de la secuencia AZFa del gen localizado en Xq1115. Deficiencia de 5-alfa-reductasa. Esta es la enzima que convierte la testosterona en dihidrotestosterona. Su deficiencia es una entidad de transmisión autosómica recesiva caracterizada por genitales externos ambiguos (escroto bífido, pene pequeño con hipospadias). Los testículos pueden estar situados en cualquier parte entre el escroto y el abdomen. A estos pacientes se les cría como niñas, pero en la pubertad, la producción de testosterona por los testículos permite el desarrollo masculino, con engrosamiento de la voz y aumento del tamaño del pene y de la masa muscular. Los órganos que responden normalmente a la dihidrotestosterona (escroto, testículos, próstata) continúan siendo prepuberales debido a la deficiencia de este esteroide. El defecto se produce por mutaciones en el gen SRD5A2, que codifica la síntesis de la enzima (Jung, Lee, & Koo, 2004).
- Síndrome de feminización testicular. Clínicamente estos individuos son mujeres que se desarrollan como tales pero no menstrúan. Desde el punto de vista cromosómico son hombres con ausencia del receptor androgénico. Durante la pubertad desarrollan crecimiento mamario y la vagina es ciega. Hay ausencia de vello axilar y pubiano. Los

testículos pueden estar dentro del abdomen, el canal inguinal y los labios mayores. No hay respuesta a la administración de andrógenos pero sí de estrógenos. Esta alteración se debe a mutación en el exon 1 del gen que codifica la síntesis del receptor androgénico (Jung, Lee, & Koo, 2004).

- Lesiones destructivas. El traumatismo testicular puede producir infertilidad o deficiencia de testosterona. Aun el daño testicular unilateral, como ocurre con la tensión del cordón espermático, en ocasiones causa atrofia testicular bilateral por compromiso vascular. La radioterapia para la enfermedad de Hodgkin o el carcinoma de la próstata puede dañar los testículos. Los tubos seminíferos son más sensibles a la radiación que las células de Leydig. Dosis de 15 rad pueden disminuir el número de espermatozoides, pero el efecto es reversible hasta que se llega a 600 rad. La quimioterapia también puede producir daño testicular y el efecto es mayor si se combina con radioterapia. Ciertas infecciones como la parotiditis epidémica, la tuberculosis y la lepra pueden afectar los testículos. La orquitis del virus de las paperas generalmente produce infertilidad sin alterar la secreción testicular de testosterona. Las micobacterias de la tuberculosis y la lepra pueden invadir los testículos, causar inflamación y aparición de granulomas con la consiguiente infertilidad y disminución de la síntesis de hormonas testiculares (Harris, Mahendra, McGarregle, Lynch, & Chatterjee, 2001).
- Enfermedades sistémicas. La ingestión de alcohol se asocia con el hipogonadismo por acción directa sobre los testículos y por daño hepático que conduce a alteraciones en la secreción de testosterona. Un hallazgo concomitante la presencia de ginecomastia que se debe a un aumento en la producción de estrógenos. El hipogonadismo es común en

pacientes con insuficiencia renal crónica. Contribuye al hipogonadismo la hiperprolactonemia, deficiencia de zinc y acumulación de tóxicos que dañan los testículos (Handelsman, 1985). La distrofia miotónica es un desorden transmitido en forma autosómica dominante que se caracteriza por la incapacidad para relajar los músculos después de contraerse (miotonia). Hay atrofia testicular, calvicie frontal, opacidades del cristalino y atrofia testicular. La testosterona está disminuida y las gonadotropinas están aumentadas. La alteración se debe a mutaciones del gen MT-PK (fosfoquinasa de la distrofia miotónica) (Mastrogiacomo et al. 1994).

- Falla testicular autoinmune. La función testicular puede estar afectada por factores autoinmunes, aunque esto no ocurre con mucha frecuencia. Se puede presentar infertilidad por la producción de anticuerpos contra los espermatozoides o las células de Leydig pueden estar afectadas con disminución en la producción de testosterona (Elder, Maclaren, & Riley, 1981).
- Anorquia. Los testículos pueden estar ausentes por un defecto en su desarrollo o por extirpación quirúrgica. Aparecen las manifestaciones clínicas de hipogonadismo con concentraciones plasmáticas bajas de testosterona, que no aumentan al administrar gonadotropina coriónica. El fenotipo es masculino y el cariotipo es 46XY. Los estudios genéticos no han demostrado alteraciones a este nivel. Existe la duda sobre si el varicocele es una causa de hipogonadismo. El concepto de que en algunos casos puede conducir a infertilidad es más aceptado. En un estudio de pacientes con varicocele con y sin infertilidad, comparados con normales fértiles se demostró una alteración en el espermograma con disminución de la testosterona circulante, aumento en las gonadotropinas y disminución de la respuesta a GnRH. Las alteraciones estuvieron

presentes pero en menor grado en los enfermos con varicocele sin infertilidad (Nagao, Bereger, Perin, & Paulsen , 1986). Los autores recomiendan pensar en el varicocele cuando se evalúa un paciente por infertilidad.

4.1.2.1.2. *Hipogonadismo Secundario (Hipogonadotrópico)*

- Tumores de la hipófisis. Los adenomas hipofisarios son neoplasmas epiteliales que se derivan de las células de la hipófisis. Corresponden a 15% de los neoplasmas intracraneales, aparecen cada año en 1 a 7.6 por 100,000 personas y se encuentran hasta en 25% de las autopsias. La incidencia aumenta con la edad y son más frecuentes entre los 30 y 60 años. Varios factores contribuyen al desarrollo de los adenomas hipofisarios: mutaciones, hormonas y factores de crecimiento. Hasta 70% de los adenomas hipofisarios son hormonalmente activos; el resto se consideran no funcionantes. El tamaño es variable; menos de un cm son microadenomas y más de un cm son macroadenomas. Los tumores secretores producen síndromes clínicos característicos, mientras que los no secretores, por ser silenciosos se manifiestan como hemianopsia bitemporal, síntomas de hipertensión endocraneana o hipopituitarismo. El prolactinoma es el adenoma más común (26%), seguido por el no funcionante (17%), productor de ACTH (15%), hormona del crecimiento (14%), varias hormonas (13%), gonadotropinas (8%), oncocitoma (6%) y tirotropina (1%) (Freda & Wardlaw, 1999).

El craneofaringioma es un tumor benigno que se origina en la bolsa de Rathke, una estructura embrionaria cuyas células escamosas se extienden desde el tuber cinerium a la hipófisis a través del conducto hipofiso-faríngeo parcialmente involucionado. Por su localización, los

craneofaringiomas comprometen la función de varias estructuras intracraneales y producen una serie de alteraciones clínicas como pérdida de la visión, hipopituitarismo, diabetes insípida e hipertensión endocraneana (Freda & Wardlaw, 1999). El craneofaringioma representa 3% de los tumores intracraneales, son comunes en jóvenes y tienen dos picos de incidencia entre los 5 y 10 años y entre 50 y 60 años.

La mayoría de los craneofaringiomas son supraselares, comprimen el quiasma óptico y pueden producir hidrocefalia. La mitad son quísticos, 15% sólidos y el resto quísticos y sólidos. Al no tener cápsula, este tumor tiende a adherirse a las estructuras neurales. Los tumores de la hipófisis producen hipogonadismo por dos mecanismos: destrucción de las células secretoras de GnRH o gonadotropinas o por inhibición de la secreción de GnRH cuando existe prolactinemia. Otras condiciones clínicas en las cuales existe una hiperprolactinemia pueden afectar la secreción hormonal pero generalmente la alteración es temporal y reversible (Freda & Wardlaw, 1999).

- Síndrome de Kallmann. Este síndrome se caracteriza por deficiencia aislada de gonadotropinas y anosmia o hiposmia debido a un desarrollo defectuoso del bulbo olfatorio. Se han descrito paladar y labio hendidos, sordera, acortamiento del cuarto metacarpiano, anomalías cardíacas y epilepsia. El modo de transmisión es autosómico dominante. La incidencia del síndrome es de 1 en 10,000 nacimientos masculinos. Hay hábito eunucoide, ginecomastia, atrofia testicular, masa prepuberal y ausencia de vello corporal. Las gonadotropinas séricas están disminuidas y se normalizan con la administración de GnRH pulsátil; esto indica que el defecto es a nivel hipotalámico. El síndrome de Kallmann se asocia con una herencia autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X26. Esta última se debe a

mutaciones y deleciones del gen KAL que está localizado en Xp 22.3. Este gen consiste de 14 exones y codifica la síntesis deanosmina-1, una proteína asociada con funciones de adherencia celular y actividad antiproteasa²⁶. También hay mutaciones del gen del receptor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR-1), lo cual conduce a agenesia de las neuronas olfatorias y secretoras de GnRH. (Karges & de Roux , 2005)

- Lesiones infiltrativas. Los granulomas hipofisarios de la sarcoidosis, la tuberculosis y la infiltración de la hipófisis con hierro que ocurre en la hemocromatosis son causas relativamente raras de deficiencia de gonadotropinas. Tanto la testosterona como las gonadotropinas séricas están disminuidas⁷. El tratamiento de las lesiones cerebrales con radioterapia puede producir hipopituitarismo. Ocurre lentamente y a medida que pasan los años la incidencia aumenta (Constine et al., 1993).

4.1.2.2. Diagnóstico.

El diagnóstico de hipogonadismo, se inicia con la toma meticulosa de la historia clínica y la búsqueda de hallazgos pertinentes durante el examen físico (Santoro, Filicori, & Crowley, 1986).

El laboratorio sólo verifica la sospecha clínica. Una testosterona sérica total o libre por debajo de los límites normales con FSH y LH aumentadas confirma la presencia de un hipogonadismo primario. Hay controversia sobre la utilidad de la testosterona total versus libre, pues en algunos casos se puede encontrar una disminución de la testosterona total con testosterona libre normal (Santoro, Filicori, & Crowley, 1986).

Esto se debe a una disminución de la proteína transportadora de las hormonas gonadales (SHBG). Sin embargo, la testosterona libre es más difícil de medir y el examen es más costoso. Por eso se recomienda ordenar inicialmente una testosterona total y reservar la testosterona libre para casos dudosos. En casos de hipogonadismo secundario la testosterona sérica esta apenas disminuida o se encuentra en el límite bajo normal. La FSH y LH también pueden estar bajas o en el límite bajo normal. Existen varias pruebas de estimulación que podrían emplearse en casos especiales pero no son de utilidad clínica rutinaria. La administración de GnRH con la medición subsiguiente de FSH y LH se ha propuesto como una manera paradistinguir la patología hipofisaria de la hipotalámica (Santoro, Filicori, & Crowley, 1986).

Un aumento de los niveles séricos de gonadotropinas en respuesta a la administración de 100 mg de GnRH endovenosa sugiere un problema hipotalámico (deficiencia de GnRH), mientras que una falta de respuesta es compatible con daño hipofisario (hipopituitarismo) (Santoro, Filicori, & Crowley, 1986).

La estimulación de los testículos con gonadotropinas coriónicas podría ser de utilidad cuando se sospecha una ausencia testicular. La hormona se inyecta por vía intramuscular (1,500 unidades día de por medio, siete dosis) (Santoro, Filicori, & Crowley, 1986).

Un aumento de la testosterona sérica total por encima de 300 ng/dl indica una función testicular normal. Un examen que sí es de mucha utilidad pero que infortunadamente no se ordena con frecuencia o se hace mal, es el estudio del semen. Éste se obtiene por masturbación, se debe recoger en recipiente de vidrio y examinarse de inmediato. Se examina el número de espermatozoides, su morfología y su motilidad. Para que este examen sea normal se requiere que todo el eje hipotálamo-hipofisotesticular esté intacto y la salida del semen al exterior no esté interrumpida. Además, un examen anormal puede representar una anomalía en cualquiera de

estos niveles, o sea que el examen del semen es una buena prueba de Síndrome de déficit de testosterona. (Santoro, Filicori, & Crowley, 1986)

4.1.3. Síndrome de Déficit de Testosterona.

El Síndrome de déficit de testosterona (SDT) o hipogonadismo del adulto (late-onset hypogonadism, LOH) se define como el síndrome clínico y bioquímico asociado a la edad avanzada y caracterizado por unos síntomas típicos y una disminución de la testosterona plasmática, que puede producir un detrimento en la calidad de vida y un efecto adverso multiorgánico. Son incorrectos otros términos como andropausia, climaterio masculino o síndrome ADAM (androgen decline in the aging male). Ello se debe a que en la mujer el ciclo reproductivo termina siempre con el fallo ovárico, mientras que en el hombre esto no siempre es así (Morales, 2000, p. 705). El SDT o Hipogonadismo de Inicio Tardío (HIT) es un síndrome clínico y bioquímico que se desarrolla con el envejecimiento y que se caracteriza por una serie de síntomas y por un déficit en los niveles séricos de testosterona, pudiendo dar lugar a alteraciones significativas de la calidad de vida y afectar adversamente la función de múltiples órganos y sistemas (Morley, y otros, 1997).

La sintomatología propia del SDT incluye síntomas sexuales, psíquicos y cambios en la composición corporal, como lo muestra la Tabla 24:

Tabla 24. Sintomatología del Síndrome de Déficit de Testosterona.

Síntomas Sexuales: <ul style="list-style-type: none">• Disminución del deseo sexual• Disminución del número y calidad de las erecciones• Disminución del volumen del eyaculado• Disminución de la calidad del orgasmo• Disminución del número de erecciones nocturnas
Síntomas Psíquicos: <ul style="list-style-type: none">• Alteraciones del humor• Disminución de la actividad intelectual• Disminución funciones cognitivas• Disminución orientación espacial• Depresión• Irritabilidad• Insomnio
Cambios en la Composición Corporal: <ul style="list-style-type: none">• Disminución de la masa y fuerza muscular• Aumento de la grasa visceral• Caída del vello• Alteraciones cutáneas• Disminución de la densidad mineral ósea

Fuente: Monográfico: Disfunción Eréctil. 2010, Sintomatología del Síndrome de Déficit de Testosterona

La instauración de la sintomatología es lenta y progresiva y presenta una gran variabilidad individual. Se ha detectado, además, una estrecha relación entre niveles séricos bajos de testosterona y obesidad, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico en general (Snyder, 2001).

Ante la inespecificidad del cuadro clínico, el diagnóstico del SDT requiere la confirmación bioquímica de los niveles séricos disminuidos de testosterona (Morley, y otros, 1997).

La testosterona plasmática se divide en 3 fracciones: (véase figura 54)

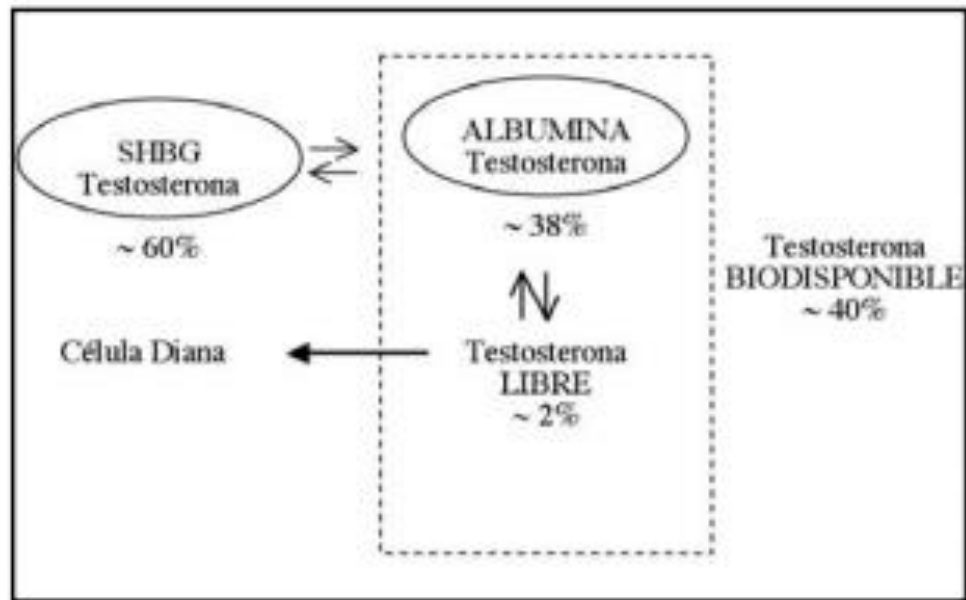


Figura 52. Fracciones de testosterona plasmática (SHBG: Globulina fijadora de hormonas sexuales). Fuente: Monográfico: Disfunción Eréctil.. 2010

La fracción unida a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), la fracción unida a la albúmina y la libre. La fracción realmente activa es la libre, que supone el 2% de la testosterona total. Debido a la lábil unión entre la testosterona y la albúmina (a diferencia de la firme unión con la SHBG) existe un fácil intercambio de ésta con la libre, por lo que a estas dos fracciones (libre y unida a la albúmina) se las denomina también testosterona biodisponible (Feldman, Goldstein, Hatzichristou, Krane, & McKinley, 1994).

La extracción sanguínea para el análisis hormonal se debe de realizar por la mañana (de 7 a 11 horas), ya que los niveles séricos de testosterona disminuyen por la tarde. La testosterona total se determina habitualmente mediante inmunoanálisis. El método de referencia para determinar la testosterona libre es la diálisis en equilibrio y para la biodisponible la precipitación con sulfato

amónico, pero ambos tienen el inconveniente de ser métodos complejos y caros, por lo que son poco utilizados. De los métodos alternativos el más fidedigno es el método de cálculo matemático (a partir de los niveles de testosterona total, SHBG y albúmina) ya que los métodos de inmunoanálisis son muy inexactos en estos casos (Becker , y otros, 2001).

Aunque no está completamente aclarado qué fracción de la testosterona debe medirse al evaluar un cuadro de hipogonadismo, en la mayoría de estudios se ha determinado la testosterona total. Tampoco existe acuerdo sobre cuál debe ser el límite inferior de normalidad, aunque se considera que con niveles mayores a 12 nmol/L (350 ng/dl) no se requiere tratamiento hormonal sustitutivo, mientras que los pacientes con niveles inferiores a 8 nmol/L (230 ng/dl) podrían beneficiarse del tratamiento (Morley, et al. 1997).

Cuando la testosterona sérica total se encuentra en niveles intermedios (entre 8 y 12 nmol/L), se aconseja la determinación de testosterona libre o biodisponible, recomendándose el tratamiento con niveles de testosterona libre inferiores a 225 pmol/ml (65 pg/ml) (Morley, et al 1997).

La ausencia de unos criterios uniformes a la hora de establecer el diagnóstico condiciona que la prevalencia real del SDT sea desconocida, variando considerablemente en función de las características de la población estudiada, los valores de testosterona considerados como diagnósticos y si se ha determinada la testosterona total, libre o biodisponible. Por ejemplo, en el estudio longitudinal de Baltimore (Sotos , 1997). Se estableció como criterio de hipogonadismo una concentración sérica de testosterona total inferior a 325 ng/dl (11,3 nmol/L), detectándose así hipogonadismo en el 20%, 30% y 50% de varones mayores de 60, 70 y 80 años, respectivamente. Sin embargo la prevalencia de hipogonadismo observado por nosotros en varones mayores de 50

años (10) era del 4,8% si empleábamos como criterio una concentración sérica de testosterona total inferior a 250 ng/dl (8,7 nmol/L), mientras que el porcentaje ascendía hasta el 24,8% al considerar como criterio diagnóstico una concentración sérica de testosterona libre inferior a 0,228 nmol/L. Probablemente esta diferenciasea debida a la elevación de los niveles de SHBG con la edad, lo cual determina un descenso mayor de los niveles de testosterona libre que de testosterona total.

El mismo problema se plantea al intentar estimar la prevalencia de SDT entre los pacientes con disfunción eréctil. La proporción de varones con disfunción eréctil con niveles de testosterona bajos varía en la literatura entre un 1.7% y un 35% (Aiman, Griffin, Gazak, Wilson, & MacDonald, 1979). En una recopilación de 9 series publicadas, Buvat y Bou Jaoude detectaron una testosterona sérica total inferior a 300 ng/dl en el 12% de un total de 7.000 pacientes con disfunción eréctil. La prevalencia de hipogonadismo en pacientes con disfunción eréctil aumenta claramente con la edad y en función del nivel sérico establecido como criterio diagnóstico (Lumbroso, et al. 2004).

Si se emplea para el diagnóstico los niveles séricos de testosterona libre en vez de la testosterona total, la prevalencia también es mayor, pudiendo aumentar de un 5% a un 18% en alguna serie . En cualquier caso, la evaluación inicial de todos los varones con disfunción eréctil debe incluir una determinación de testosterona sérica, ya que ésta permite detectar un número significativo de pacientes que pueden beneficiarse de la terapia androgénica (Morley, et al. 1997). Como mínimo debe evaluarse la testosterona total, aunque según otra corriente de opinión la determinación de testosterona libre o biodisponible también son necesarias ya que son las formas biológicamente activas (Tartaglia & Gelb, 2005).

4.1.4. Modificación de la Concentración de Hormonas Tiroideas

El hipotálamo se encuentra ubicado en el cerebro. Esta región produce hormonas que controlan las demás estructuras en el sistema endocrino. La cantidad de estas hormonas reguladoras permanece casi igual, pero la respuesta por parte de los órganos endocrinos puede cambiar a medida que envejecemos (Motzer & Bosl, 2008).

La hipófisis también se encuentra ubicada en el cerebro. Esta glándula alcanza su tamaño máximo cuando las personas llegan a la mediana edad y luego se vuelve gradualmente más pequeña. (Levalle, 2007), explica que consta de 2 partes:

- La parte trasera (posterior) almacena hormonas producidas en el hipotálamo.
- La parte frontal (anterior) produce hormonas que afectan el crecimiento de la glándula tiroidea (TSH), la corteza suprarrenal, los ovarios, los testículos y las mamas

La glándula tiroidea está localizada en el cuello. Esta glándula produce las hormonas que ayudan a controlar el metabolismo. Con la edad, dicha glándula puede volverse protuberante (nodular). El metabolismo disminuye con el tiempo, comenzando alrededor de los 20 años de edad. Debido a que las hormonas tiroideas se producen y se descomponen (metabolizan) a la misma tasa, las pruebas de la función tiroidea generalmente siguen siendo normales. En algunas personas los niveles de hormonas tiroideas pueden elevarse, lo que lleva a un aumento del riesgo de morir por enfermedades cardiovasculares (Motzer & Bosl, 2008).

Las paratiroides son cuatro glándulas pequeñas ubicadas alrededor de la tiroides. La hormona paratiroidea afecta los niveles de calcio y fosfato, los cuales afectan la fortaleza ósea. Los niveles de las hormonas paratiroides se elevan con la edad, lo cual puede contribuir a la osteoporosis.

El páncreas produce la insulina. Esta ayuda al azúcar (glucosa) a ir desde la sangre hasta el interior de las células, donde se puede utilizar como energía (Motzer & Bosl, 2008). El nivel promedio de glucosa en ayunas se eleva de 6 a 14 miligramos por decilitro (mg/dL) cada 10 años después de los 50 años conforme las células se vuelven menos sensibles a los efectos de la insulina (Motzer & Bosl, 2008).

Las glándulas suprarrenales están localizadas justo encima de los riñones. La corteza suprarrenal es la capa superficial que produce las hormonas aldosterona, cortisol y dehidroepiandrosterona. La aldosterona regula el equilibrio de líquidos y electrolitos (Motzer & Bosl, 2008).

El cortisol es la hormona de "respuesta al estrés". Además, afecta la descomposición de la glucosa, las proteínas y las grasas y tiene efectos antiinflamatorios y antialérgicos. La secreción de aldosterona disminuye con la edad. Esta disminución puede contribuir al mareo y a un descenso en la presión arterial con los cambios súbitos de posición (hipotensión ortostática). La secreción de cortisol también disminuye con la edad, pero el nivel de esta hormona en la sangre permanece casi igual. Los niveles de dehidroepiandrosterona también disminuyen. Los efectos de esta caída en el cuerpo no son claros (Motzer & Bosl, 2008).

Los ovarios y los testículos tienen dos funciones. Producen las células reproductivas (óvulo y espermatozoide). También producen las hormonas sexuales que controlan las características sexuales secundarias, como las mamas y el vello facial.

Con la edad, los hombres en ocasiones presentan un nivel reducido de testosterona. Las mujeres presentan menores niveles de estradiol y otras hormonas de estrógenos después de la menopausia (Motzer & Bosl, 2008).

Efecto de Los Cambios: En términos generales, con la edad algunas hormonas disminuyen y otras permanecen sin cambios siendo muy mínimas las que aumentan. Como lo indica (Motzer & Bosl, 2008), las que usualmente disminuyen son :

Aldosterona

Calcitonina

Hormona del crecimiento

Renina

En las mujeres, los niveles de estrógeno y prolactina generalmente disminuyen de manera considerable.

También (Motzer & Bosl, 2008), nombran algunas hormonas que normalmente permanecen invariables o que sólo disminuyen ligeramente como son:

Cortisol

Epinefrina

Insulina

Hormonas tiroideas T3 y T4

Los niveles de testosterona generalmente disminuyen gradualmente medida que los hombres envejecen.

Entre las hormonas que se pueden incrementar están:

Hormona foliculoestimulante (FSH)

Hormona luteinizante (LH)

Norepinefrina

Hormona paratiroidea

4.1.5. Cáncer de Testículo.

El cáncer que se origina en los testículos se denomina cáncer testicular. Para entender este cáncer, resulta útil conocer sobre la estructura normal y la función de los testículos. Los testículos (llamados también testes en plural en latín; y testis en singular) son parte del sistema reproductor masculino. Estos dos órganos, que por lo general son un poco más pequeños que una pelota de golf en los varones adultos, se encuentran dentro de una bolsa de piel llamada escroto. El escroto cuelga debajo de la base del pene.

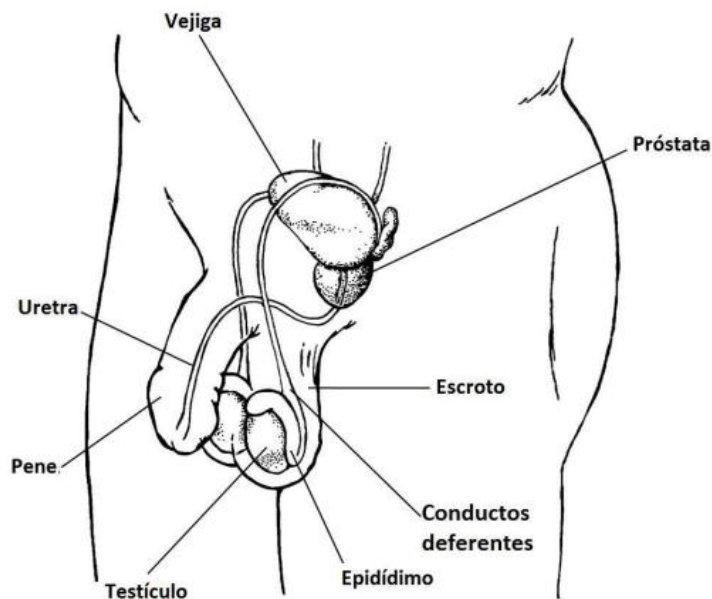


Figura 53. Anatomía sistema reproductor masculino. Fuente: Jubiz W. , 2002

Según (Jubiz W. , 2002), Los testículos tienen dos funciones principales:

- Producen las hormonas masculinas (andrógenos), como la testosterona
- Producen espermatozoides, las células masculinas necesarias para fertilizar la célula sexual femenina (óvulo), y así comenzar un embarazo.

Las células espermáticas se producen en conductos largos y semejantes a hilos que se encuentran dentro de los testículos llamados túbulos seminíferos. Estas células entonces se almacenan en un pequeño tubo enrollado que se encuentra detrás de cada testículo llamado epidídimo donde maduran (Jubiz W. , 2002).

Durante la eyaculación, las células espermáticas se transportan desde el epidídimo por el conducto deferente hasta llegar a las vesículas seminales, donde se mezclan con líquidos producidos por las vesículas seminales, la glándula prostática y otras glándulas para formar el semen (espermatozoides). Este líquido entonces entra en la uretra (el conducto en el centro del pene por donde pasa la orina o el semen para salir del cuerpo) (Jubiz W. , 2002).

Los testículos están compuestos de varios tipos de células, en cada una de las cuales se puede originar uno o más tipos de cáncer. Es importante distinguir estos tipos de cáncer entre sí porque se tratan de maneras diferentes y tienen distintos pronósticos (Motzer & Bosl, 2008). En comparación con otros tipos de cáncer, el cáncer de testículo es relativamente infrecuente, y representa aproximadamente del 1 al 1.5% de todos los tipos de cáncer en el varón.

Durante las últimas décadas y en los países industrializados, se ha observado un aumento constante en su incidencia. La mayoría de los tumores testiculares derivan de las células germinales (cáncer de testículo de células germinales seminoma y no seminoma) y en más del

70% de los pacientes la enfermedad se diagnostica en estadio I. En el cáncer de testículo, los factores de riesgo epidemiológicos y los factores de riesgo anatomopatológicos y clínicos en el estadio I y en la enfermedad metastásica respectivamente, están bien establecidos. En la actualidad, los tumores testiculares presentan tasas de curación excelentes, debidas principalmente al diagnóstico temprano y a su extrema quimio y radio sensibilidad. Se desconoce la causa exacta de los TCGT, sin embargo, se han descrito varios factores asociados con un aumento del riesgo de presentar este tipo de tumores, (Jimenez, García del Muro, & Germá, 2010, p. 519-517) como son:

- Criptorquidia: el riesgo de aparición de un TCGT en un testículo criptorquídicico es varias veces superior al existente en un testículo descendido normalmente. Del 5 al 20% de los enfermos con antecedentes de criptorquidia desarrollan un tumor en el testículo descendido. Es mayor la probabilidad de que aparezca un TCGT en un testículo criptorquídicico abdominal que en un testículo criptorquídicico inguinal. La orquidopexia, al menos cuando se realiza antes de la pubertad, parece reducir el riesgo de aparición de un TCGT (Jimenez, García del Muro, & Germá, 2010).
- Alteraciones genéticas: el síndrome de Klinefelter (47 XXY) se asocia con un incremento de TCGT, sobre todo mediastínicos. En los pacientes con síndrome de Down también se ha descrito un incremento de la incidencia de estos tumores (Jimenez, García del Muro, & Germá, 2010).
- Dietilestilbestrol: aunque hay estudios que han demostrado una asociación entre la exposición a dietilestilbestrol en el útero y la aparición de criptorquidia, no se ha podido

identificar esta asociación con el desarrollo de TCGT.(Jimenez, García del Muro, & Germá, 2010)

- Otros factores, como un traumatismo previo, orquitis vírica secundaria a parotiditis, el uso de ropa interior térmica que eleva la temperatura escrotal, diversos deportes como montar a caballo o motociclismo, no parecen estar relacionados con el desarrollo de TCGT. Con frecuencia, los pacientes con cáncer de testículo refieren el antecedente de un traumatismo, sin embargo no hay datos que apoyen una relación causal directa. En cambio, el traumatismo suele adelantar la exploración testicular (Jimenez, García del Muro, & Germá, 2010).
- Cáncer testicular previo: aproximadamente el 1-2% de los pacientes con TCGT desarrollan un segundo tumor primario en el testículo contra lateral.

Desde el punto de vista anatomopatológico, los TCGT se dividen en dos subgrupos principales: seminoma y tumores no seminomatosos. Los seminomas suponen aproximadamente el 50% de los TCGT y aparecen con más frecuencia en la cuarta década de la vida. La adaptación realizada por Mostofi de la clasificación de Dixon-Moore ha sido asumida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y es la utilizada habitualmente en Norteamérica y Europa : (Jimenez, García del Muro, & Germá, 2010).

Tabla 25. Clasificación Cáncer de Testículo de la OMS

Factores de riesgo	
Seminoma	Típico (clásico) Anaplásico
Tumores germinales no seminomatosos	Carcinoma embrionario Teratoma maduro Teratoma inmaduro Teratoma con alguna diferenciación Carcinoma Tumor del saco vitelino Tumores mixtos de células germinales

Fuente: Levalle, 2007. Clasificación Cáncer de Testículo de la OMS

Los factores de riesgo pronóstico para seminomas y tumores no seminomatosos:

Tabla 26. Factores Pronóstico de Metástasis ocultas en el Cáncer de Testículo

Factores de riesgo	
Anatomopatológicos (en relación con estadio I)	Tipo histopatológico
Clínicos (en relación con la enfermedad metastásica)	Localización primaria
	Elevación de la concentración de marcadores tumorales
	Presencia de metástasis viscerales extrapulmonares
Para el seminoma	Tamaño del tumor (> 4 cm) Invasión de la red de Haller
Para los tumores no seminomatosos	Invasión vascular/linfática intra o peritumoral
	Tasa de proliferación > 70%
	Porcentaje de carcinoma embrionario > 50%

Fuente: Levalle, 2007. Factores Pronóstico de Metástasis ocultas en el Cáncer de Testículo

Clínicamente, la forma patognomónica de presentación de un tumor testicular primitivo es una masa testicular indolora, cuyo tamaño oscila entre unos pocos milímetros y varios centímetros. Sin embargo, la masa testicular indolora sólo se da en una minoría de enfermos, la mayor parte de ellos presentan dolor testicular difuso, tumefacción o aumento de la consistencia o alguna combinación de estos hallazgos (Navarro Expósito, Carballido Rodriguez, & Alvarez-Mon Soto, 2009). Por este motivo es necesario realizar el diagnóstico diferencial con una epididimitis u orquitis.

Aproximadamente un 30-40% de los pacientes refiere dolor sordo o sensación de peso en la parte inferior del abdomen, zona perianal o escroto.⁴ Es menos frecuente un dolor testicular agudo (10%) similar a una torsión o hemorragia testicular. Un 20% de los pacientes con TCGT tiene una hidrocele asociada. Si la molestia testicular no cede o la exploración no se normaliza en un plazo de 2 a 4 semanas, está indicada la práctica de una ecografía testicular.

El diagnóstico de un TCGT es sencillo y se basa principalmente en que el facultativo piense en esa posibilidad. La exploración física de los testículos consiste en la exploración bimanual del contenido escrotal, comenzando con el testículo normal contralateral, y de esta forma se determina el tamaño, contorno y consistencia del testículo normal comparado con el sospechoso. Generalmente cualquier área dura o fija dentro de la sustancia de la túnica albugínea debe considerarse sospechosa. Debe realizarse una exploración abdominal para descartar la posible afectación ganglionar o visceral (Perez de Inestrosa , Martinez Lariosa, Torres, & Alvarez Pugab, 2012).

La ecografía testicular y la determinación sérica de marcadores (β -HCG, AFP) suelen ser suficientes para confirmar la presencia de un tumor testicular de un 90% de los casos. Con la

ecografía testicular se pueden distinguir lesiones testiculares intrínsecas o extrínsecas, y puede detectar tumores intratesticulares menores de 1-2 mm. Los tumores testiculares se suelen presentar como una o varias masas hipoeoicas, especialmente en el caso del seminoma, o hiperecoicas o alteraciones difusas con microcalcificaciones (Navarro Expósito, Carballido Rodriguez, & Alvarez-Mon Soto, 2009).

Debe realizarse un estudio de extensión para poder establecer el tratamiento más adecuado en cada caso. La radiografía de tórax puede demostrar inicialmente la presencia de metástasis supradiaphragmáticas. La tomografía computarizada (TC) es la técnica radiológica más eficaz para identificar la afectación metastásica, tanto por debajo como por encima del diafragma. La TC abdominal es necesaria en todos los pacientes para identificar la presencia y extensión de las adenopatías retroperitoneales y de las metástasis hepáticas, que son excepcionales. La TC del tórax se recomienda cuando la radiografía de tórax es anormal o se sospecha enfermedad metastásica. La resonancia magnética nuclear generalmente añade poca información a la obtenida con la TC y la ecografía; tan sólo puede aportar información sobre la afectación tumoral de grandes vasos (Navarro Expósito, Carballido Rodriguez, & Alvarez-Mon Soto, 2009).

Los tumores germinales producen marcadores tumorales que pueden determinarse en sangre, siendo útiles para monitorizar el tratamiento en el seguimiento de los pacientes con estos tumores (Jimenez, García del Muro, & Germá, 2010).

- **Alfafetoproteína:** es una glucoproteína que se produce en el hígado, el tracto gastrointestinal y el saco vitelino. Los tumores capaces de producir AFP son los tumores no seminomatosos (Jimenez, García del Muro, & Germá, 2010).

- Gonadotropina Humana Coriónica: es una glucoproteína compuesta por dos subunidades, producida por el sincitotrofoblasto. La subunidad α es la parte biológicamente activa. Se detecta elevada en el 70% de los tumores no seminomatosos y el 15-25% de los seminomas (Jimenez, García del Muro, & Germá, 2010).
- Lactato deshidrogenasa. Los niveles de LDH tienen un valor pronóstico independiente en pacientes con tumores avanzados. El aumento de su concentración sérica está en relación con la tasa de crecimiento, proliferación tumoral y muerte de la masa tumoral. El 60% de los pacientes con tumores no seminomatosos y el 80% de los enfermos con seminoma presentan concentraciones elevadas de LDH (Jimenez, García del Muro, & Germá, 2010).
- Fosfatasa Alcalina Placentaria: Aparece elevada en el 30-90% de los seminomas (Jimenez, García del Muro, & Germá, 2010).

En función de la clasificación, la histología y la estadificación del tumor se indican la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Ante una situación potencialmente mortal debida a metástasis extensas, la quimioterapia debe iniciarse antes que la orquiectomía (Navarro Expósito, Carballido Rodríguez, & Alvarez-Mon Soto, 2009).

La primera maniobra terapéutica para todos los TCGT es la realización de una orquiectomía reglada por vía inguinal, con obliteración previa de todo el paquete vascular para la prevención de la diseminación del tumor con las maniobras de manipulación quirúrgica, proporcionando el diagnóstico histológico y actuando como tratamiento del tumor alojado en un área protegida

frente al efecto de la quimioterapia (Batata, Chu, Hilaris, Whitmore, & Golbey, 1982). En pacientes con enfermedad muy avanzada y en situación de riesgo está justificado iniciar el tratamiento con quimioterapia y realizar posteriormente una orquiectomía diferida (Alfonso, Diaz-Rubio, & Loboff, 2003).

La técnica de la linfadenectomía retroperitoneal, se utiliza en casos seleccionados. La técnica ha evolucionado ostensiblemente en los últimos años, de tal manera que su morbimortalidad se ha modificado sustancialmente con el objetivo de minimizar el riesgo de alteraciones en la eyaculación.

Hay trastornos de la eyaculación vinculados a la disección de ganglios linfáticos retroperitoneales. Las técnicas dirigidas a conservar los nervios simpáticos retroperitoneales han logrado que la eyaculación retrógrada sea menos probable en los pacientes elegibles para esta intervención (Perez de Inestrosa , Martinez Lariosa, Torres, & Alvarez Pugab, 2012).

La radioterapia en pacientes con seminoma estadio I se considera el tratamiento estándar en el momento actual (Perez de Inestrosa , Martinez Lariosa, Torres, & Alvarez Pugab, 2012). El régimen de quimioterapia estándar es BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino), el número de ciclos de quimioterapia depende de factores pronósticos, basados en la localización primaria, la histología, la presencia de metástasis viscerales y los niveles séricos de marcadores tumorales.

El seguimiento sin tratamiento en pacientes con seminoma estadio I es otra estrategia, dado que más del 80% de los pacientes nunca recaen tras la orquiectomía. Sin embargo, sí existe un mayor riesgo de recaída cuando el tumor es mayor de 4 cm o se ha producido invasión de la rete

testis. Las recaídas (en los ganglios retroperitoneales o ilíacos superiores) pueden aparecer hasta 10 años después, por lo que el seguimiento debería ser a muy largo plazo.

4.1.6. Cáncer de Próstata.

Factores de riesgo:

- La edad: Entre los factores de riesgo más importantes está la edad, pues principalmente aparece después de los 50 años (Brett, 1998).
- La raza: Estudios realizados en E.E. U.U. demostraron que es más frecuente en los afroamericanos que en los blancos, y menos frecuente en los indios americanos y en los asiáticos (Brett, 1998).
- Historia familiar de cáncer de la próstata: Si el paciente tiene antecedentes en el padre o en un hermano de haberlo padecido, tiene mucho más riesgo que el resto de la población (Brett, 1998).
- Dieta: Existen evidencias que sugieren que una dieta rica en grasa animal incrementa el riesgo, y lo contrario ocurre con una dieta rica en vegetales y frutas; incluso como veremos más adelante existen evidencias que ciertos suplementos dietéticos pueden prevenir su aparición (Oller Colom, y otros, 2002).
- Otros: Se realizan aún estudios para definir si factores como la vasectomía, la hiperplasia protática benigna, la obesidad, el sedentarismo, el tabaquismo, la exposición a radiaciones, la industria del caucho, los altos niveles de testosterona, la exposición al cadmio o los virus de transmisión sexual puedan tener alguna importancia en la génesis de dicha enfermedad (Motzer & Bosl, 2008).

Sintomatología

Es un tumor, por lo general de crecimiento lento, y que muchas veces pasa indolente para el paciente, (Charles Galceran & Perez Segura, 2000), indica que en los casos sintomáticos el enfermo puede presentar algunos de los síntomas siguientes:

Micción frecuente, especialmente por la noche.

Retención urinaria.

Ardor o dolor durante la micción.

Disminución o interrupción del flujo de orina.

Sangre en la orina o en el semen.

Eyaculación dolorosa.

Frecuente dolor en columna lumbo sacra, espalda o cadera.

Dificultad en la erección.

Muchos de estos síntomas lo pueden producir también la hiperplasia benigna de la próstata, en cuyo caso son otros los procedimientos terapéuticos. Diagnóstico

Se realizará primero que todo con un alto índice de sospecha, se tendrá presente que todo diagnóstico positivo se realiza a través del interrogatorio, el examen físico y los exámenes complementarios. Se deben tener en cuenta los factores de riesgo y los síntomas ya descritos, procediéndose con el tacto rectal y el antígeno prostático específico (Charles Galceran & Perez Segura, 2000).

- Examen físico general: Está destinado a detectar repercusión del tumor en el resto del organismo. Se debe hacer hincapié en la columna lumbo sacra, la pelvis, el hígado y el pulmón (Charles Galceran & Perez Segura, 2000).

- Tacto rectal: Con una sensibilidad del 70 % y una especificidad del 90 % es de suma importancia para valorar tamaño, consistencia, movilidad, delimitación y regularidad de la glándula. Tiene un 50 % de probabilidad de falsos positivos, pero es lo idóneo para el diagnóstico precoz (Stephan, y otros, 2002).

- Antígeno prostático específico (PSA): Con una sensibilidad mayor del 80 % y una especificidad del 98 %, no se altera con el tacto rectal como se pensaba hasta hace unos años, y es de suma importancia. Según (Grzedza, y otros, 2002), él valora los siguientes aspectos:
 - PSA total: Glucoproteína que actúa como marcador inmunológico órgano específico. Se localiza en las células acinares y en el epitelio ductal del tejido prostático normal y maligno. Su valor normal oscila entre 0 y 5 ng/ml, aunque por lo general cuando es mayor de 4 ng/ml se considera alterado (Ylikoski, y otros, 2002)
 - Porcentaje de PSA libre: Estos pacientes tienen un porcentaje de PSA libre bajo, se desconoce la causa, y el valor óptimo de este está entre el 14 y el 28 % (Ylikoski, y otros, 2002)
 - Velocidad de PSA: Mide la rapidez con que se incrementa el nivel de PSA en un período determinado, y se sugiere que un aumento de 0,75 ng/ml o mayor es totalmente anormal (Ylikoski, y otros, 2002)
 - Biopsia de la próstata: Puede ser con aguja fina, perioperatoria o pos operatoria. Se puede realizar con ultrasonido o dirigida por el tacto, y se deben de realizar de 6 a 10 muestras (Henderson, y otros, 2002).

- Otros exámenes:
 - a) Fosfatasa ácida prostática: Se eleva en el extracapsular. Es útil en el seguimiento evolutivo, y puede haber falsos positivos en anemias hemolíticas, masaje prostático y exploraciones rectales repetidas (Henderson, y otros, 2002).
 - b) Fosfatasa alcalina ósea: Aumenta en las metástasis, y es la prueba más sensible para determinar el pronóstico (Henderson, y otros, 2002).
 - c) Pruebas funcionales hepáticas: Detecta alteraciones de esta glándula producidas por los medicamentos o las metástasis.
 - d) Hemograma: Se altera durante la infiltración tumoral de la médula.
 - e) Parcial de orina: Puede haber hematuria micro o macroscópica (Majeed, Javed, Khan, & Koerber, 2002).
 - f) Ecografía transrectal: Es útil para dirigir la biopsia.
 - g) Biopsia de ganglios linfáticos: Se escogen los ganglios pélvicos, obturador, iliacos internos, iliacos comunes y paraórticos. Su invasión indica inutilidad del tratamiento quirúrgico, y este proceder se realiza durante la operación. (Schips, y otros, 2002).
 - h) Biopsia de vesículas seminales y tejidos periprostáticos: Es de utilidad para valorar posible infiltración de estas estructuras.
 - i) TAC y RMN: Nos permiten valorar la extensión a otros órganos y sistemas.
 - j) Gammagrafía ósea: Nos permite diagnosticar metástasis ósea, y está indicada en tumores grandes o PSA elevados, puede dar falsos positivos ante procesos como son las inflamaciones y la osteoartritis, Paget o cicatrización de fracturas (O'Leary, y otros, 2002).

4.1.6.1. Estadios de cáncer de próstata.

Estadio 1: El tumor no es detectado durante el tacto rectal, es encontrado por accidente durante la cirugía o por otra razón, usualmente por una hiperplasia prostática benigna (HPB). No hay evidencia de diseminación fuera de la próstata.

Estadio 2. El tumor involucra más tejido, pero no ha salido de la glándula. Puede ser detectado por tacto rectal, o es encontrado por biopsia debido a PSA elevado; tampoco existe evidencia de diseminación fuera de la glándula.

Estadio 3. El tumor se ha diseminado fuera de la glándula a los tejidos vecinos.

Estadio 4. El cáncer se ha diseminado a los nódulos linfáticos o a otras partes del cuerpo (Yoursef, y otros, 2002).

5. Efectos Reproductivos Femeninos

5.1. Cáncer de Mama

Antes de definir y profundizar sobre esta patología debemos conocer un poco de anatomía así:

- Anatomía de la Mama

Las glándulas mamarias están presentes en ambos sexos. En el hombre se mantienen rudimentarias toda la vida, en cambio en la mujer están poco desarrolladas hasta antes de la pubertad, cuando empieza el proceso de maduración. El máximo desarrollo de éstas glándulas se produce durante el embarazo y especialmente en el período posterior al parto, durante la lactancia (Contran, Kumar, & Robins, 2000).

Las mamas están situadas en la parte anterior del tórax y pueden extenderse en medida variable por su cara lateral. Su forma varía según características personales, genéticas y en la misma mujer de acuerdo a la edad y paridad. La mayor parte de la masa de la mama está constituida por tejido glandular y adiposo. Durante el embarazo y la lactancia el tamaño de la mama aumenta debido al crecimiento del tejido glandular (Contran, Kumar, & Robins, 2000).

La base de la glándula mamaria se extiende, en la mayoría de los casos, desde la segunda hasta la sexta costilla, desde el borde externo del esternón hasta la línea axilar media. El área superexterna de cada glándula se extiende hacia la axila y se denomina “prolongación axilar”. La cara profunda de la mama es ligeramente cóncava y se encuentra en relación con el músculo pectoral mayor, el serrato anterior y la parte superior del oblicuo externo del abdomen. La mama está separada de estos músculos por la aponeurosis profunda. Entre ambas hay un tejido areolar laxo denominado espacio retromamario, éste permite que la mama tenga cierta movilidad sobre la aponeurosis profunda que cubre al plano muscular (Contran, Kumar, & Robins, 2000).

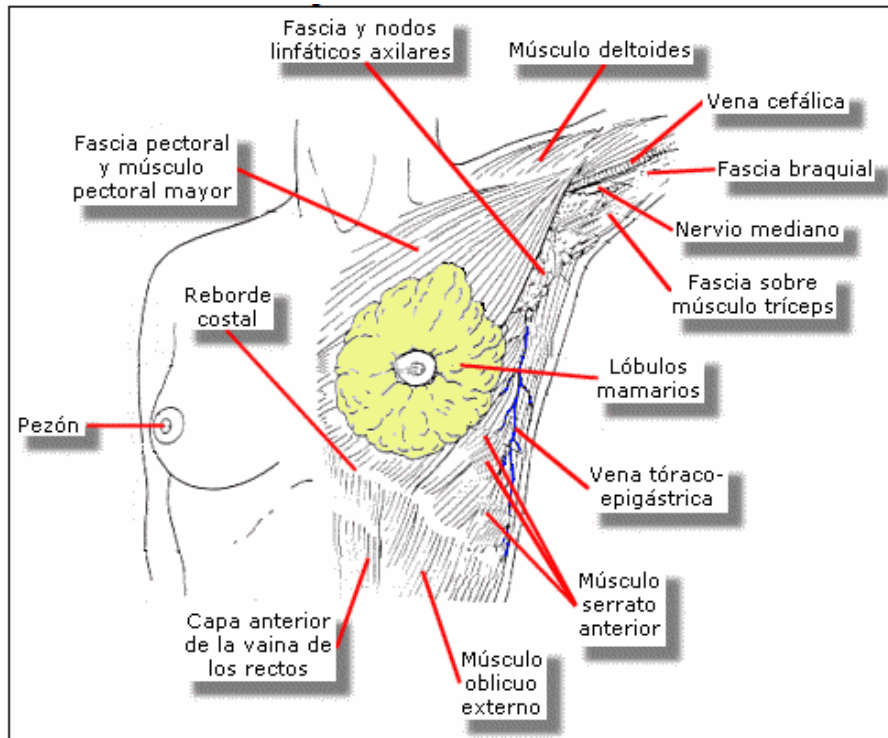


Figura 54. Localización Mamaria – Plano Muscular . Fuente: Motzer & Bosl, 2008

La cara superficial de la mama está cubierta por piel. Aproximadamente en el centro de esta cara se encuentra el pezón que está en relación al cuarto espacio intercostal en la nulípara. La base del pezón está rodeada por una zona de piel hiperpigmentada, de 2.5 cm. denominada areola. El pezón contiene numerosas fibras musculares lisas, en su mayoría de tipo circular, las que se contraen al estimularlo mecánicamente, originando la erección del pezón. La areola posee numerosas glándulas sebáceas, entre ellas es posible reconocer algunas que durante el embarazo y la lactancia determinan levantamientos de la piel de la areola, denominadas glándulas de Montgomery, éstas contiene estructuras histológicas similares a la parte glandular de la mama y producen una secreción grasa que lubrica el pezón y la areola. Bajo la areola se ubican las

dilataciones de los conductos galactóforos llamadas senos lactíferos, que acumulan leche y el niño debe exprimir al mamar (Quiroz, 1985).

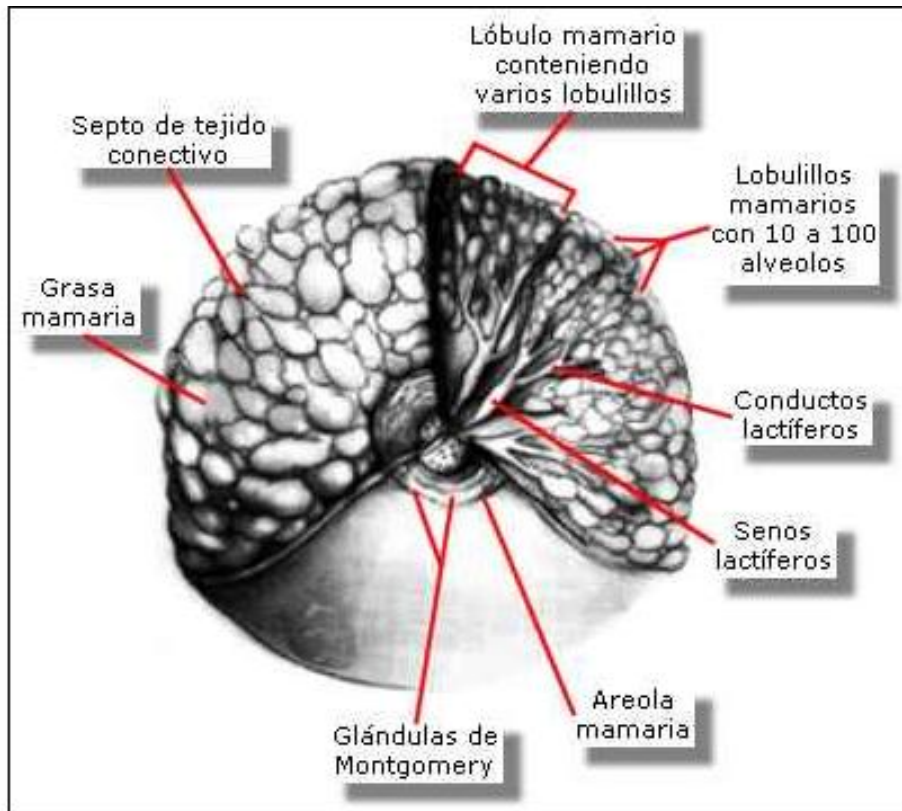


Figura 55. Estructura de la glándula mamaria. Fuente: Fuente: Motzer & Bosl, 2008

La glándula mamaria está formada por tres tipos de tejidos: glandular de tipo túbulo-alveolar, conjuntivo que conecta los lóbulos, y adiposo que ocupa los espacios interlobulares. El tejido celular subcutáneo rodea la glándula sin que exista una cápsula claramente definida, desde éste se dirigen hacia el interior numerosos tabiques de tejido conectivo. Estos tabiques constituyen los ligamentos suspensorios de la mama o ligamentos de Cooper (Sanchez & Sanchez, 2000).

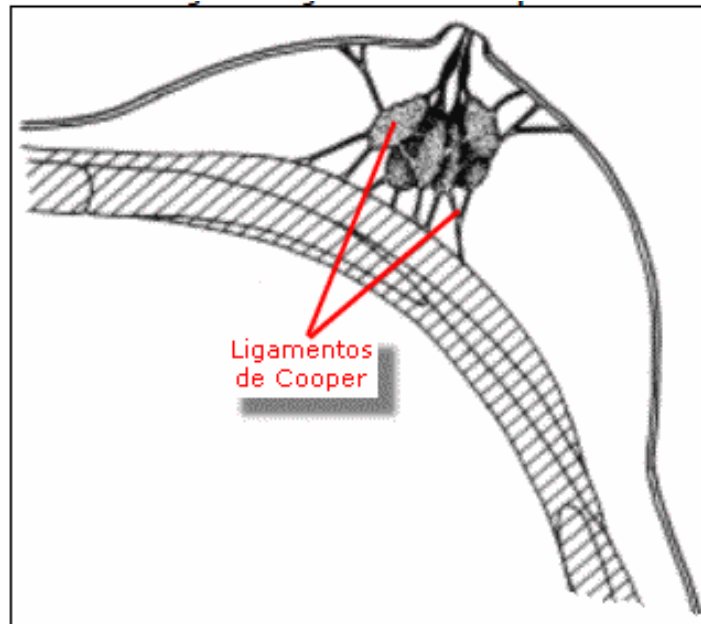


Figura 56. Ligamentos de Cooper. Fuente: Motzer & Bosl, 2008

Un conjunto de quince a veinte lóbulos mamarios conforman la glándula mamaria, cada uno con su aparato excretor, que se abre en el pezón por medio de un conducto lactífero. Los lóbulos mamarios están constituidos por numerosos lobulillos que se encuentran unidos entre sí por tejido conectivo, vasos sanguíneos y por su sistema excretor, los conductos lactíferos (Contran, Kumar, & Robins, 2000).

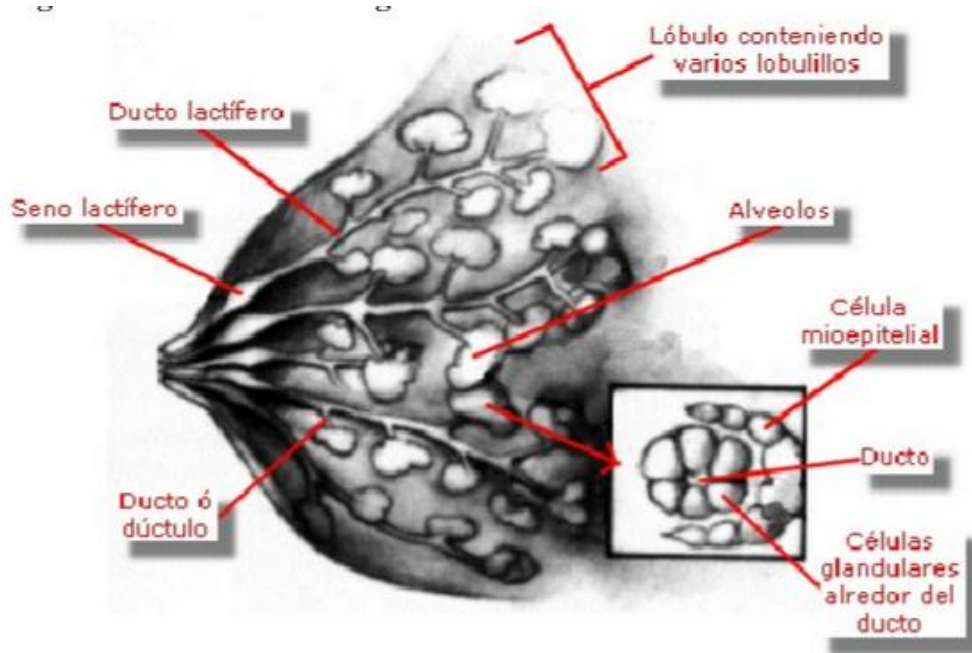


Figura 57. Anatomía de la glándula mamaria. Fuente: Motzer & Bosl, 2008

Los lobulillos están formados por diez a cien acinos, cada cual con su conducto excretor denominado conducto terminal. Los acinos están estructurados por un conjunto de células secretoras que producen la secreción láctea y conforman una cavidad a la cual vierten esta secreción, están rodeados de células mioepiteliales y capilares sanguíneos de singular importancia en el proceso de secreción y eyección de la leche (Hernandez & Dorantes, 1999).

El sistema de conductos lactíferos que vacía la glándula mamaria es el siguiente: el acino se vacía a través de un conducto terminal, el cual converge con sus congéneres para formar el conducto lobulillar, que recoge la secreción láctea de todos los acinos de un lobulillo. Los conductos lobulillares se reúnen para formar el conducto interlobulillar, que al unirse con otros conductos de éste tipo, forma el conducto lobular o segmentario, de mayor calibre que los anteriores, que se dirige al pezón y antes de llegar a él, bajo la areola mamaria, se dilata formando

el seno lactífero, el que se angosta nuevamente al desembocar en el pezón (Hernandez & Dorantes, 1999).

Los conductos están revestidos por epitelio cuboideo o cilíndrico. Por fuera de este epitelio, entre él y la membrana basal, existe una capa de células mioepiteliales muy ramificadas, que envuelven a los conductos y acinos. En los conductos de mayor tamaño el epitelio consta de dos o más capas de células que cerca del orificio externo del pezón se transforman en epitelio plano estratificado (Hernandez & Dorantes, 1999).

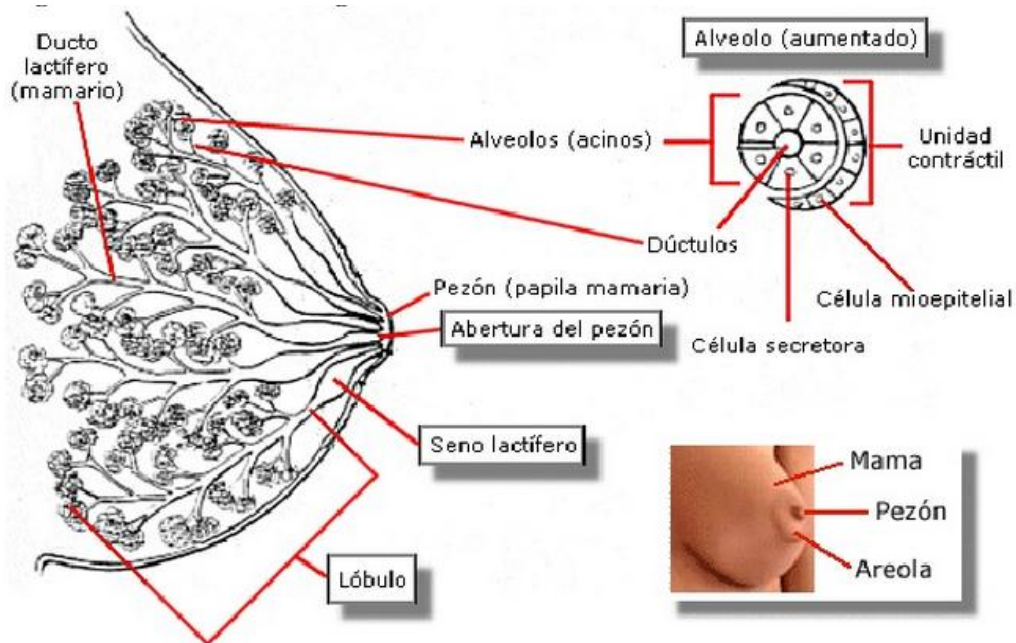


Figura 58. Sistema de conductos lactíferos. Fuente: Motzer & Bosl, 2008

La estructura de la glándula mamaria varía con la edad y es influenciada por el embarazo y la lactancia. Antes de la pubertad, la mama posee unos pocos conductos rudimentarios cubiertos en su interior epitelio plano y envuelto en tejido conectivo. Después de la pubertad, debido a la influencia de las hormonas ováricas, especialmente los estrógenos, los conductos se comienzan a ramificar y en sus extremos se forman pequeñas masas sólidas, esféricas, de células poliédricas, que constituirán los alveolos. Durante el estado de reposo, el epitelio glandular está separado del estroma vascularizado vecino por una fina zona de fibroblastos, a través de los cuales no penetran vasos. Esta unión epitelio-estromal, posiblemente, ejerce un control sobre el paso de sustancias a las células secretoras. Los alveolos activos sólo aparecen durante el embarazo, período en el cual, los conductos se ramifican y en su parte terminal se forma un lumen que aumenta de tamaño a medida que se va cargando de secreción (Hernandez & Dorantes, 1999).

Simultáneamente aumenta la cantidad de tejido adiposo y la irrigación de la mama. En las últimas semanas del embarazo la secreción adquiere características especiales y se denomina calostro. Algunos días después del parto aparece la verdadera secreción láctea, la que distiende los alveolos que en ese momento están tapizados por una sola capa de células cilíndricas bajas. A medida que aumenta la cantidad de secreción, las células se aplanan, desapareciendo los espacios intercelulares o desmosomas. Durante el período de secreción el citoplasma de las células es basófilo, al microscopio electrónico se observan mitocondrias, lisosomas y ribosomas libres. Encima del núcleo, que se sitúa en la parte más basal de la célula, está el aparato de Golgi al que acompañan grandes vacuolas proteicas y lipídicas (Contran, Kumar, & Robins, 2000).

El cáncer se origina cuando las células comienzan a crecer sin control. Las células en casi cualquier parte del cuerpo pueden convertirse en cáncer y pueden extenderse a otras áreas del cuerpo.

El cáncer de seno (o cáncer de mama) es un tumor maligno que se origina en las células del seno. Un tumor maligno es un grupo de células cancerosas que pueden crecer penetrando (invadiendo) los tejidos circundantes o que pueden propagarse (hacer metástasis) a áreas distantes del cuerpo. Esta enfermedad ocurre casi exclusivamente en las mujeres, pero los hombres también la pueden padecer (Levalle, 2007).

- Protuberancias benignas en los senos

La mayoría de las protuberancias o masas en el seno no son cancerosas, sino benignas. A pesar de esto, en algunos casos puede ser necesario hacer una biopsia (tomar muestras y observarlas con un microscopio para confirmar que no se trata de cáncer) (Azim, y otros, 2011).

- Fibrosis y quistes

La mayoría de las protuberancias resulta ser causada por fibrosis, quistes, o ambos. Estos son cambios benignos en el tejido del seno que se presentan en muchas mujeres en algún momento de sus vidas. (A veces se les conoce como cambios fibroquísticos, y en el pasado se les llamaba enfermedad fibroquística). La fibrosis se refiere a la formación de tejido parecido a una cicatriz (fibroso), y los quistes son sacos llenos de líquido. Estas afecciones son con más frecuencia diagnosticadas por un médico basándose en los síntomas, tal como protuberancias, inflamación e hipersensibilidad o dolor en los senos (American Joint Committee on Cancer. Breast. In: AJCC Cancer Staging Manual, 2010: 347-309).

Estos síntomas tienden a empeorar justo antes de comenzar el periodo menstrual de una mujer. Es posible que se sientan protuberancias en los senos, y algunas veces puede salir un líquido transparente o ligeramente turbio de los pezones.

- Fibroadenomas y papilomas intraductales

Los tumores benignos del seno, como los fibroadenomas o los papilomas intraductales, son crecimientos anormales, pero no son cancerosos y no se propagan del seno hacia otros órganos. No son una afección que represente una amenaza para la vida (Avis, Crawford, Manuel, & et al., 2005).

5.1.1. Tipos de cáncer de seno.

El cáncer de seno se puede dividir en diferentes tipos en función de la forma en que las células cancerosas se ven con un microscopio.

La mayoría de los cánceres de seno son carcinomas, un tipo de cáncer que comienza en las células (células epiteliales) que revisten los órganos y los tejidos como el seno. De hecho, los cánceres de seno son a menudo un tipo de carcinoma llamado adenocarcinoma, que es el carcinoma que comienza en el tejido glandular. Otros tipos de cáncer también pueden ocurrir en el seno, como los sarcomas, que empiezan en las células del músculo, grasa o tejido conectivo (Dorval, Guay, Mondor, & et al., 2005).

En algunos casos, un solo tumor del seno puede ser una combinación de diferentes tipos o ser una mezcla de in situ y cáncer invasivo. Además es posible que en algunos tipos poco comunes de cáncer de seno, las células cancerosas no formen un tumor en absoluto (Azim, y otros, 2011).

5.1.1.1. Carcinoma ductal in situ.

El carcinoma ductal in situ (ductal carcinoma in situ, DCIS; también conocido como carcinoma intraductal) se considera un cáncer de seno no invasivo o preinvasivo. DCIS significa que las células que cubren los conductos han cambiado y lucen como células cancerosas (Harris, Mahendra, McGarregle, Lynch, & Chatterjee, 2001).

La diferencia entre el DCIS y el cáncer invasivo consiste en que las células no se han propagado (invadido) a través de las paredes de los conductos hacia el tejido que rodea el seno. Debido a que no se ha extendido, el DCIS no se puede propagar (hacer metástasis) fuera del seno. El DCIS se considera un precáncer porque en algunos casos se puede convertir en un cáncer invasivo. Sin embargo, actualmente, no existe una buena manera de saber con certeza cuáles casos se convertirán en cánceres invasivos y cuáles no (Dorval, Guay, Mondor, & et al., 2005).

Alrededor de uno de cada cinco casos nuevos de cáncer de seno serán DCIS. Casi todas las mujeres que son diagnosticadas en esta etapa temprana del cáncer de seno se pueden curar.

5.1.1.2. Carcinoma ductal invasivo (o infiltrante).

El carcinoma ductal invasivo o infiltrante (invasive ductal carcinoma, IDC por sus siglas en inglés) es el tipo más común de cáncer de seno. Este cáncer comienza en un conducto lácteo del seno, penetra a través de la pared del conducto y crece en el tejido adiposo del seno. En este punto puede tener la capacidad de propagarse (hacer metástasis) hacia otras partes del cuerpo a través del sistema linfático y el torrente sanguíneo. Aproximadamente ocho de 10 de los cánceres invasivos del seno son carcinomas ductales infiltrantes (Darbre, Aljarrah, Miller, & et al., 2004).

5.1.1.3. Carcinoma lobulillar invasivo (o infiltrante).

El carcinoma lobulillar invasivo (invasive lobular carcinoma, ILC) comienza en las glándulas productoras de leche (lobulillos). Al igual que el IDC, se puede propagar (hacer metástasis) a otras partes del cuerpo. Aproximadamente uno de cada 10 de los cánceres invasivos del seno es un ILC. El carcinoma lobulillar invasivo puede ser más difícil de detectar por mamograma que el carcinoma ductal invasivo (Contran, Kumar, & Robins, 2000).

5.1.2. Tipos de cáncer de seno menos comunes en la mujer

5.1.2.1. Cáncer inflamatorio de seno.

Este tipo de cáncer invasivo del seno no es común. Representa aproximadamente del uno al tres por ciento de todos los cánceres de seno. Por lo general, no se presenta una sola protuberancia o tumor, sino que el cáncer inflamatorio del seno (inflammatory breast cancer, IBC) hace que la piel del seno luzca rojiza y se sienta acalorada. También puede causar un aspecto grueso en la piel del seno con hoyuelos similar a la cáscara de una naranja. Los médicos saben ahora que estos cambios no son causados por una inflamación o infección, sino por el bloqueo que producen las células cancerosas en los vasos linfáticos de la piel. El seno afectado puede volverse más grande, firme, sensible, o puede presentar picazón (Darbre, Aljarrah & Miller. 2004).

En sus etapas iniciales, el cáncer inflamatorio de seno a menudo se confunde con una infección en el seno (llamada mastitis), y se trata como una infección administrando antibióticos. Si los síntomas son causados por cáncer, éstos no se aliviarán, y una biopsia encontrará células cancerosas. Debido a que en realidad no hay una masa, es posible que no aparezca en un

mamograma, lo que puede dificultar aún más detectarla a tiempo. Este tipo de cáncer de seno suele tener una mayor probabilidad de propagación y un peor pronóstico que el típico cáncer ductal invasivo o lobulillar invasivo. Para más detalles sobre esta afección, lea el documento disponible en inglés (Inflammatory Breast Cancer) (Dorval, Guay, & Mondor, 2005).

5.1.2.2. Enfermedad de Paget del pezón.

Este tipo de cáncer de seno comienza en los conductos del seno y se propaga hacia la piel del pezón y después hacia la areola (el círculo oscuro que rodea al pezón). Es un tipo poco común y representa sólo alrededor de un por ciento de todos los casos del cáncer de seno. La piel del pezón y de la areola con frecuencia se presenta con costras, escamas y enrojecida, con áreas de sangrado o supuración. Es posible que se experimente ardor o picazón (comezón) (Harris, Mahendra, McGarregle, Lynch, & Chatterjee, 2001)

La enfermedad de Paget está casi siempre asociada al carcinoma ductal in situ o el carcinoma ductal infiltrante. El tratamiento a menudo requiere mastectomía. Si no se pueden palpar masas en el tejido del seno, y la biopsia muestra carcinoma ductal in situ, pero no cáncer invasivo, el pronóstico es excelente. Si hay cáncer invasivo, el pronóstico no es tan favorable. Será necesario clasificar la etapa del cáncer y tratarlo como cualquier otro cáncer invasivo. (Holmes, Chen, Feskanich, & et al., 2005).

5.1.2.3. Tumor filoides.

Este tipo de tumor de seno es poco común y se forma en el estroma (tejido conectivo) del seno, a diferencia de los carcinomas, que se forman en los conductos o en los lobulillos. Otros

nombres para estos tumores incluyen tumor filoides y cistosarcoma filoides. Por lo general, estos tumores son benignos, pero en pocos casos pueden ser malignos (Holmes , Chen, & Feskanich, 2005).

Los tumores filoides benignos se tratan extirpando el tumor y un borde de tejido normal del seno. Un tumor filoides maligno se trata extirpándolo junto con un borde más amplio de tejido normal, o mediante una mastectomía. La cirugía a menudo es todo el tratamiento necesario, pero podría ser que estos cánceres no respondan tan bien a los otros tratamientos usados para los cánceres de seno más comunes. Cuando un tumor filoides maligno se propaga, se puede tratar con la quimioterapia que se usa para los sarcomas de tejidos blandos. Lea nuestro documento Sarcoma: cáncer de tejidos blandos en adultos (Azim, 2011).

5.1.2.4. Angiosarcoma.

Esta forma de cáncer se origina en las células que cubren los vasos sanguíneos o los vasos linfáticos. En raras ocasiones, este cáncer se origina en los senos. Cuando ocurre, por lo general es una complicación de tratamientos previos de radiación. Ésta es una complicación de la radioterapia dirigida al seno que se presenta en muy raras ocasiones y que se puede desarrollar en alrededor de 5 a 10 años después de la radiación (Saslow, Boetes, & Burkeet, 2007).

El angiosarcoma también puede ocurrir en los brazos de las mujeres que padecen linfedema, afección que se presenta como resultado de una cirugía de los ganglios linfáticos o radioterapia para tratar el cáncer de seno. Estos tipos de cáncer tienden a crecer y propagarse rápidamente. El tratamiento es generalmente el mismo que se emplea para otros sarcomas (Rakha & Reis-Filho, 2008).

5.1.3. Tipos especiales de carcinoma invasivo del seno

Existen algunos tipos especiales de cáncer de seno que son subtipos de carcinoma invasivo. A menudo, reciben sus nombres de acuerdo con las características que muestran cuando son observados con un microscopio, como las maneras en que las células están agrupadas.

Algunos de éstos pueden tener un mejor pronóstico que el carcinoma ductal infiltrante convencional (Saslow, Boetes & Burke, 2007). Entre estos se incluye:

- Carcinoma quístico adenoide (o adenoquístico)
- Carcinoma adenoescamoso de bajo grado (un tipo de carcinoma metaplásico)
- Carcinoma medular
- Carcinoma mucinoso (o coloide)
- Carcinoma papilar
- Carcinoma tubular

Algunos subtipos tienen un pronóstico igual o tal vez peor que el carcinoma ductal infiltrante convencional (Vilholm, Rasmussen, & Sindrup, 2008). Entre estos se incluye:

- El carcinoma metaplásico (en la mayoría de sus tipos, incluyendo el tipo de células escamosas y el de células fusiformes)
- El Carcinoma micropapilar
- El Carcinoma mixto (tiene características de ductal invasivo y lobulillar)

En general, todos estos subtipos siguen siendo tratados como carcinoma ductal infiltrante convencional.

5.2. Endometriosis

Se define como la presencia de glándulas endometriales y estroma fuera de la cavidad endometrial y de la musculatura uterina. Estos implantes de endometrio ectópico suelen estar ubicados en la pelvis, pero puede presentarse en casi cualquier parte del cuerpo; puede estar asociada con muchos síntomas molestos y debilitantes, tales como dolor pélvico, dismenorrea severa, y dispareunia, o puede ser asintomática y ser descubierta en laparoscopia o cirugía. (Olive & Schwartz, 1993).

5.2.1. Prevalencia y epidemiología.

Gracias a laparoscopia se ha podido determinar que la endometriosis es una entidad que se presenta aproximadamente en el 12 al 32% de las mujeres en edad reproductiva quienes se han sometido a este procedimiento para determinar la causa del dolor pélvico, en el 50% de las mujeres en estudio de infertilidad y en el 50% de las adolescentes a quienes se les realiza este procedimiento para la evaluación de dolor pélvico crónico o dismenorrea (Sangi-Haghpeykar & Poindexter, 1995). Con el uso de este procedimiento se ha estimado que la endometriosis se produce principalmente en mujeres entre los 25 a 35 años (Laufer, 2000), y que es poco frecuente en pacientes premenáuricas, así como en las mujeres posmenopáusicas que no están tomando hormonas (Yamamoto, Mitsushashi, et al. 1997).

5.2.2. Patogenia.

Varias teorías clásicas se han propuesto para explicar la patogénesis de la endometriosis; entre ellas están la teoría de la implantación o trasplante, la de la enfermedad endometriósica, de la

extensión directa (Cullen), la teoría de metástasis linfáticas y vasculares (Halban) y la de la metaplasia celómica y de los restos embrionarios (Wang, y otros, 2010).

Actualmente existen muchas publicaciones que muestran los resultados de trabajos que aportan nuevas evidencias en torno a la patogénesis de esta enfermedad.

En estudios recientes realizados en mujeres premenopáusicas con y sin endometriosis, en los que se utilizó la tinción inmunohistoquímica con sinaptofisina (SYN) se observaron células del neuroectodermo en las pacientes que presentaban endometriosis pero no en las que no la presentaban, sugiriendo que las células del neuroectodermo desempeñan un cierto papel en la patogénesis de la endometriosis.(Wang, y otros, 2010) También se ha detectado en las células de implantes endometriósicos la proteína enolasa específica neuronal (NSE) la cual es específica de tejido proveniente del neuroectodermo.

Otro estudio ha mostrado que en las células de endometriomas, el gen KLRC2 localizado en el cromosoma 12 presenta una delección de 10 Kb, pero no en el de las células de endometrio normal.(Xue, y otros, 2007) La familia de genes KLRC codifican para proteínas que se expresan generalmente en la membrana de las células NK, que son células del sistema inmune que median varios procesos entre ellos, la lisis de células tumorales o las infectadas por virus. Esta proteína receptora tiene como función reconocer las moléculas HLA-E (moléculas del MHC clase I), por lo que está implicada en el proceso de la presentación antigénica. Estos resultados apoyan la hipótesis de que los endometriomas se pueden derivar de metaplasia de tejido endometriósico transportado retrógradamente que no fue eliminado por estas células NK defectuosas (Shannon, y otros, 2008).

Por otro lado, se ha mostrado que en células endometriósicas los niveles del mRNA y de la proteína del receptor 2 (ESR2) del estrógeno eran más altos, mientras que los del receptor 1

(ESR1) de estrógeno, del receptor total de la progesterona (PGR), y del receptor B de la progesterona (PGR B) eran mas bajos que los encontrados en células endometriales normales.

Esto puede deberse a que la secuencia bisulfito de la región CpG (-197/+359) del promotor del gene ESR2 muestra una mayor metilación en células endometriales primarias que en la de células endometriósicas.(Xue, y otros, 2007)

Aunque hay controversia sobre el mecanismo que involucra a los sistemas del plasminógeno (PA) y de la metaloproteínasa de la matriz (MMP) con la endometriosis, estos han sido relacionados con el establecimiento de esta enfermedad. En estudios de Ramón et al. (2005) mostraron que en el tejido endometrial de mujeres con endometriosis, había aumento en los niveles de mRNA y de proteína del activador del plasminógeno tipo urokinasa (uPA), que está implicado en la proteólisis celular y de la metaloproteínasa-3 de la matriz (MMP-3) y que es una de las enzimas de la familia de proteínas involucradas en el remodelamiento de la matriz extracelular; éste aumento observado puede facilitar el acceso del tejido endometrial al peritoneo y a la superficie ovárica, así como la invasión de la matriz extracelular, ocasionando la formación de lesiones endometriósicas (Ramón, Gilabert-Estellés, España, Romeu, & et al., 2005).

Por otro lado se sabe que la osteoprotegerina en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis, inhibe la función de TRAIL (tumor necrosis factorrelated apoptosis-inducing ligand) que tiene como receptor a DR5; además, estudios realizados in vitro han demostrado que la tunicamicina aumenta los niveles del mRNA de TRAIL y de DR5 en células del estroma endometriósico (ESC). Hasegawa et al. (2009) diseñaron un estudio para ver qué efecto tiene la tunicamicina sobre la apoptosis inducida por TRAIL en ESC y concluyeron que el uso de la tunicamicina refuerza la acción del TRAIL, disminuyendo el efecto de la osteoprotegerina sobre la permisividad del tejido endometrial ectópico (p.55).

Los factores genéticos probablemente influyen en la susceptibilidad de un individuo para presentarla (Hsieh, Chang, & Tsai , 2005). Se ha reportado que si una mujer presenta endometriosis, un pariente de primer grado de consanguinidad tiene un 7% de probabilidad de desarrollar el trastorno en comparación con el 1% de probabilidad en personas sin parentesco. De igual forma existe un alto grado de concordancia entre gemelos paralela presentación de esta entidad (Simpson, Elias, & Malinuk, 1980). En la etiología de varias enfermedades el sistema de antígenos leucocitario (HLA) juega un papel importante; por otro lado se sabe que el HLA-B7 es responsable de inhibirla actividad citotóxica de los linfocitos T asesinos naturales (LT Natural Killer: LTNK). También se ha reportado que el endometrio ectópico de mujeres con endometriosis es más resistente a la lisis producida por LTNK. En relación con la endometriosis y el HLA algunas investigaciones han relacionado la presencia del alelo HLA-B7 con esta entidad, lo que sugiere que el crecimiento del tejido ectópico endometrial se encuentra bajo control genético (Simpson, Elias, & Malinuk, 1980).

En la literatura hay varios reportes en donde se asocia a la endometriosis con una función inmune anormal. Si se encuentra una inmunidad celular deficiente, puede generarse una incapacidad para reconocer la presencia de tejido endometrial en lugares anormales, debido a una disminución de la acción citotóxica sobre el endometrio autólogo (Dmowski, Gebel, & Braun, 1994).

También se ha observado que en la cavidad peritoneal y en el endometrio ectópico de mujeres con endometriosis existe una mayor concentración de leucocitos y macrófagos; estas células secretan citoquinas tales como la interleucina-1 (IL-1), IL-6, IL-8; TNF, RANTES y factores de

crecimiento al líquido peritoneal de mujeres con esta enfermedad (Langendonckt, Casanas-Roux, & Donnez, 2002).

Una hipótesis es que la secreción de citocinas por las células inflamatorias en la cavidad peritoneal conduce a la proliferación de los implantes, reforzada además por la constricción de capilares (probablemente, por el factor de crecimiento vascular endotelial), disminuyendo la quimiotaxis de los leucocitos a estos focos de inflamación peritoneal (Langendonckt, Casanas-Roux, & Donnez, 2002). Como IL-8 y TNF promueven la proliferación de células del endometrio y ayudan o promueven la angiogénesis, un aumento en su producción puede generar al desarrollo de lesiones endometriósicas. El estrés oxidativo puede ser otro componente de la reacción inflamatoria, así el sistema inmune puede desempeñar un papel determinante en las manifestaciones clínicas de la enfermedad (Harada, Iwabe, & Terakawa, 2001).

Se ha observado que estas mujeres presentan tasas más altas de enfermedades inflamatorias autoinmunes; hipotiroidismo, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, alergias y asma (Sinaii, Cleary, & Ballweg, 2002).

Los sitios más comunes de la endometriosis, en orden decreciente de frecuencia, son los ovarios, fondo de saco anterior y posterior, ligamentos anchos, ligamentos útero sacros, útero, las trompas de Falopio, el colon sigmoide, el apéndice y los ligamentos redondos (Jenkins, Olive, & Haney, 1986). Los sitios menos frecuentes son la vagina, el cuello uterino, el tabique rectovaginal, el ciego, el íleon, los canales inguinales, las cicatrices abdominales o perineales, la vejiga, los uréteres y el ombligo (Redwine, 2002). Raramente, la endometriosis se ha reportado en mama, páncreas, hígado, vesícula biliar, riñones, uretra, extremidades, vértebras, huesos, nervios periféricos, pulmón, diafragma y SNC (Dwivedi, Agrawal, & Silva, 2002).

El aspecto y el tamaño de los implantes son bastante variables, desde parches blanquecinos opacos, decoloraciones amarillo-marrones, ampollas transparentes o de color rojizo o rojo-azul hasta islas de forma irregular (Dwivedi, Agrawal, & Silva, 2002).

La endometriosis del ovario, que se presenta en el 52% de los casos, puede manifestarse como implantes superficiales, o como masas pélvicas compuestas quísticas y sólidas (endometriomas) que contienen sangre, líquidos y desechos menstruales. Las alteraciones epiteliales, tales como hiperplasia compleja o atípicas, pueden estar presentes en la cápsula del quiste y la importancia clínica de estos cambios no ha sido determinada (Van Gorp, Amant, & Neven, 2004).

Los endometriomas (quistes de Sampson) son muy activos, su contenido es típicamente negro con aspecto de chocolate o petróleo espeso, se asemeja a un hemametro ya que histológicamente muestra el típico endometrio de la cavidad uterina, con los mismos cambios vasculares de necrosis y sangrado al momento de la menstruación. El dolor es el síntoma más común asociado con la endometriosis. Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes sintomáticos experimentan dolor pélvico y/o dismenorrea. La gama de síntomas incluye dolor pélvico (que puede ser crónico, pero a menudo es más severo durante la menstruación o durante la ovulación), dispareunia, subfertilidad y síntomas vesicales entre otros; por otra parte, muchas mujeres con endometriosis son completamente asintomáticas (Yamamoto, Mitsushashi, et al. 1997).

Se ha encontrado una asociación fuerte entre dispareunia y lesiones de fondo de saco posterior, así como una correlación entre la etapa de la endometriosis y la severidad de la

dismenorrea. Hasta ahora para otros síntomas pélvicos no se ha demostrado la asociación entre la etapa de la endometriosis y la severidad de síntomas pélvicos (Vercellini, 2007).

5.2.3. Clasificación.

Para la estadificación de la endometriosis se han desarrollado varios sistemas de clasificación, basados en la localización anatómica y la severidad de la enfermedad.

El sistema más utilizado es el de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) presentado en 1979 y revisado en 1996; este sistema asigna puntos dependiendo del tamaño, la profundidad y la ubicación de los implantes de endometriosis y las adherencias asociadas. Fue desarrollado para predecir el éxito en lograr el embarazo en mujeres con infertilidad tras el tratamiento de la endometriosis (D'Hooghe, Debrock, et al., 2003). Existe una clasificación separada para pacientes con dolor. La utilidad del sistema es la de proporcionar un enfoque estándar para la presentación de fallas en la fertilidad, pero no se correlaciona bien con los síntomas del paciente, y hace pensar que hay una correlación negativa con la fertilidad, especialmente en los estadios avanzados (Reese, Reddy, & Rock, 1996).

Normalmente la endometriosis se clasifica en mínima, leve, moderada y grave. La enfermedad mínima se caracteriza por los implantes aislados sin adherencias; en la endometriosis leve hay implantes superficiales menores de 5 cm en total, repartidos en el peritoneo y los ovarios y no hay adherencias importantes. La enfermedad moderada contiene múltiples implantes, tanto superficiales como profundos, así como adherencias peritubáricas y periováricas. La enfermedad

grave se caracteriza por múltiples implantes superficiales y profundos, con compromiso de los ovarios, la presencia de adherencias firmes y densas, así como endometriomas.

La escogencia del tratamiento va a depender de la severidad de los síntomas, la extensión y localización de la enfermedad, si se desea el embarazo, la edad del paciente, los efectos secundarios de la medicación, las tasas de complicaciones quirúrgicas y los costos. Las manifestaciones clínicas de la endometriosis se agrupan en tres categorías generales: dolor pélvico, infertilidad y masa pélvica (Moreno, Gargallo , & Lopez, 1994).

5.3. Muerte Embrionaria y Fetal

La enfermedad y la muerte del feto y el recién nacido están asociadas a diversos factores relacionados a los genes y al medio ambiente.



Figura 59. Embrión. Fuente: Cnattingius, Haglund & Kramer, 1998

Así, se ha descrito que la muerte fetal tardía se asocia a la restricción del crecimiento fetal, mujeres con talla menor de 156 cm, embarazos múltiples e hipertensión arterial (Cnattingius, Haglund, & Kramer, 1998). En embarazos de peso normal al nacer, el riesgo de muerte fetal se asocia a la edad de la madre, el hábito de fumar, embarazos múltiples, e hipertensión arterial (Cnattingius, Haglund, & Kramer, 1998).

Los riesgos de complicaciones placentarias aumentan con la edad de la madre, ya que se ha visto cambios vasculares degenerativos en las arterias uterinas y miometriales en mujeres en edad reproductiva (Naeye, 1983).

5.3.1. Clasificación.

Según (Sinobas, 1989), Existen tres tipos de muerte fetal, las que se clasifican según el tiempo en el que ocurra:

- Muerte fetal temprana: Se produce antes de cumplirse 20 semanas de gestación.
- Muerte fetal intermedia: Se presenta entres las semanas 20 y 27.
- Muerte fetal tardía: Sucede a partir de la semana 28 de gestación.

La muerte es obvia cuando luego de la separación, el feto no respira ni muestra evidencia alguna de vida, como latidos cardíacos, pulsaciones del cordón umbilical o movimientos definidos de los músculos voluntarios (Sinobas, 1989).

5.3.2. Frecuencia.

La frecuencia de la muerte fetal varía en relación con cierto número de factores, entre ellos, raza, edad materna, período de gestación, pluralidad de la gestación, tipo de atención prenatal y del parto, sexo del feto, ubicación geográfica, antecedentes obstétricos y factores socio-económicos.(Sinobas, 1989)

Con el objetivo de identificar los factores que inciden en la mortalidad fetal, se han realizado investigaciones de las muertes fetales ocurridas en varios hospitales ginecoobstétricos. El grupo

de estudio ha estado integrado por las pacientes que han aportado muerte fetal y el grupo de control siguiente a la muerte fetal a ambos se les llena un formulario que incluye variables de la madre y el feto (Dmowski, Gebel, & Braun, 1994).

El análisis estadístico se realiza a través de la frecuencia porcentual, la media, la desviación estándar y el estadígrafo Z con un nivel de significación de $p = 0,01$. Los resultados han arrojado asociación estadística muy significativa con la edad de la adolescencia, el grupo de 30-34 años, las amas de casa, el tabaquismo, la ganancia de peso no adecuada durante la gestación y las enfermedades asociadas durante la gestación, por lo que se puede concluir que la existencia de estos factores en la embarazada pudieran ser indicios favorables para que ocurra muerte fetal.(Sinobas, 1989)

5.3.3. Etiología.

La causa del óbito fetal habitualmente es compleja y muy difícil de definir. Casi el 40 % de los casos, a pesar de las investigaciones cuidadosas que se efectúan, permanecen desconocidos en la actualidad, no obstante a los adelantos científicos, aún permanece desconocido entre 17 y 33 % de los casos (Rodriguez & Hernandez, 2004).

Para obtener cifras útiles es necesario contar con definiciones estandarizadas de las causas de muerte fetal. Sin embargo, aunque en la mayoría de las muertes fetales la causa definitiva puede no ser reconocida, es posible definir algunas categorías amplias. En aproximadamente la mitad del total de las muertes fetales, la causa inmediata es la hipoxia, la cual es 2 veces más frecuente como causa de muerte fetal intraparto que preparto (Sinobas, 1989). Desde el punto de vista clínico, las causas pueden ser numerosas y tener su origen en la madre o en el feto.

- Causas maternas

○ Según (Sinobas, 1989), existen Locales como:

- Fibromiomas uterinos.
- Anomalías uterinas.
- Hipertonía uterina.
- Posición supina de la paciente.

Todas estas causas pueden provocar disminución del flujo uteroplacentario e hipoxia

● Según (Sinobas, 1989), encuentra sistémicas como:

- Infecciones crónicas como sífilis, tuberculosis, paludismo, toxoplasmosis, brucelosis, listeriosis y citomegalovirus.
- Infecciones agudas como hepatitis, fiebre tifoidea y procesos pulmonares.
- Enfermedades del metabolismo (tiroides y diabetes).
- Enfermedad hipertensiva durante el embarazo.
- Incompatibilidad sanguínea.
- Cardiopatías.
- Nefropatías.
- Anemias.
- Ingestión de drogas teratogénicas (ejemplo citostáticos).
- Otras causas más raras son los traumatismos externos y accidentes del trabajo de parto.

● Causas relacionadas con el producto de la concepción

- Ovulares
 - Enfermedades genéticas o aberraciones cromosómicas.
 - Causas placentarias como insuficiencia placentaria, placentas pequeñas, placenta previa e infartos placentarios.
 - Causas funiculares como circulares, nudos, torsiones y roturas.
 - Infecciones del huevo (deciduitis, corioamnionitis, etc) (Sinobas, 1989).
- Fetales
 - Embarazo múltiple: se conoce la relación que existe entre los gemelos, ya que se produce un desequilibrio circulatorio en beneficio de uno y perjuicio del otro.
 - Postérmino o posmadurez donde se observa:
 - Infartos hemorrágicos intervillosos y depósitos de fibrina en la placenta.
 - Degeneración hialina y trombosis.
 - Engrosamiento de las membranas vasculosincitiales.
 - Depósito de fibrinógeno y calcio en placenta.
 - Oligoamnios (Sinobas, 1989).

Aunque existe un gran porcentaje de las causas de muerte desconocidas, un requisito importante para reducir la tasa de mortalidad fetal es la determinación de la causa y un objetivo importante el empleo de nuevas tecnologías para reducir el número de muertes fetales inexplicadas (Sinobas, 1989).

5.3.4. Cuadro Clínico.

Durante los primeros 4 meses del embarazo (período embrionario), los síntomas de muerte fetal son subjetivos y escasos: desaparición de los signos generales de embarazo como náuseas,

vómitos y otros, así como detención del crecimiento del útero que puede advertirse por la palpación combinada. Durante el interrogatorio se conoce que los movimientos activos del feto han dejado de ser percibidos, simultáneamente puede haberse producido un escalofrío intenso. Las pacientes refieren la desaparición de los síntomas subjetivos de embarazo, como la tensión en los senos, la inapetencia y la sensación de tener un cuerpo extraño en el abdomen. Además, se reducen o desaparecen las várices y los edemas, y el vientre disminuye de tamaño. El estado general suele ser bueno, inclusive mejor que antes. Si la muerte del feto se debe a un estado hipertensivo, la tensión arterial baja (Rodriguez & Hernandez, 2004).

El psiquismo puede afectarse, si la paciente conoce la muerte del niño el peso corporal puede disminuir. Cuando se realiza la inspección varios días después, se detecta que el volumen del vientre no se corresponde con el que debiera tener según el tiempo de embarazo. Al presionarse la mama puede extraerse calostro (Sinobas, 1989). Con la palpación se determina que el útero es pequeño para el tiempo de gestación, que está en general blando y no es contráctil, aunque puede estar contracturado. La percepción de las partes fetales es poco clara y los polos son imprecisos. La cabeza fetal da a veces la sensación de crepitación (signo de Negri). La medición permite comprobar la regresión del fondo del útero y la disminución del perímetro abdominal (Rodriguez & Hernandez, 2004).

Al realizar la auscultación no se perciben los ruidos del corazón fetal. Pueden encontrarse soplos uterinos y ruidos hidroaéreos. Con frecuencia se advierte la trasmisión intensa de los latidos aórticos, por la reabsorción del líquido amniótico (signo de Boero) (Martínez, Torres, & Pérez, 1997).

Mediante el tacto vaginal se detecta que la cabeza está mal acomodada y el peloteo fetal no se produce con facilidad, además puede apreciarse la crepitación ósea (Sinobas, 1989).

5.3.5. Diagnóstico

A menudo es la paciente quien primero sospecha la muerte fetal, por el cese de los movimientos fetales. Esto plantea dos problemas fundamentales: determinar con seguridad la muerte fetal y establecer la causa. En ocasiones no es fácil realizar el diagnóstico de muerte fetal, se establece por los síntomas, el examen físico y una serie de exploraciones adicionales entre las que se encuentran la radiografía y la ecografía, el estudio del corazón fetal por ultrasonografía y electrocardiografía, la amnioscopia, amniocentesis y las determinaciones hormonales (Martínez, Torres, & Pérez, 1997).

Se han descrito más de 20 signos radiológicos de la muerte fetal intrauterina. Estos signos no se desarrollan hasta el sexto o séptimo mes de embarazo y no se observan si la muerte fetal es reciente. Más que signos de muerte fetal son signos de maceración, pero no son constantes y además, algunos se pueden encontrar en fetos vivos. Entre los signos más importantes se encuentran los que se mencionan a continuación(Sinobas, 1989)

Según (Sinobas, 1989) define los siguientes signos:

En la cabeza

- El cabalgamiento de los huesos del cráneo (signo de Spalding) que ocurre entre 2 y 14 días después de la muerte fetal. Este signo requiere una osificación clara y especialmente útil entre las semanas 26 y 36 de gestación, pero no tiene significado luego del encaje del vértice.

- El aplanamiento de la bóveda (signo de Spangler).
- La asimetría cefálica (signo de Horner).
- Halo radiolúcido del cráneo fetal debido a la separación del panículo adiposo pericraneal y cuero cabelludo, que ocurre 2 a 4 días después de la muerte fetal (signo de Borell).
- Caída del maxilar inferior (signo de Brakeman).
- En la columna vertebral
- La posición anormal de la columna cervicodorsal (hiperflexión, cifosis en un ángulo agudo e hiperextensión).
- El apelotonamiento fetal por pérdida de la conformación raquídea normal (ángulo agudo e hiperextensión).

En el tórax

- El colapso de la caja torácica con derrumbamiento de la parrilla costal.
- Gas en el corazón y sistema vascular fetal. Este es un signo muy confiable, pero es difícil de visualizar, ya que ocurre sólo en caso de muerte fetal en el tercer trimestre y es transitorio (dura aproximadamente 2 semanas) (Rodriguez & Hernandez, 2004).

En las extremidades

- La incoordinación evidente de la posición de las extremidades conocida como "ensalada de huesos".

Otros

- Feto nadador, derrumbe fetal, ausencia de cambios en la posición (en 2 tomas ultrasonográficas es posible valorar la muerte fetal en pocas horas y actitud fetal de flexión extrema) (Sinobas, 1989).
- Para algunos tiene valor la amniografía al demostrar la ausencia del material de contraste en el estómago e intestino fetal (falta de deglución).

5.3.6. Exámenes para detectar muerte fetal.

- Ecografía

Si este examen es positivo, puede sospecharse seriamente la muerte fetal. Según (Martínez,

Torres, & Pérez, 1997), Los principales indicios son:

- Ausencia del latido cardíaco.
 - Ausencia de movimientos fetales.
 - Achatamiento del polo cefálico y pérdida de la estructura fetal normal.
 - Halo pericraneal.
 - Falta de crecimiento fetal (biometría).
 - Contorno irregular del cráneo.
 - Múltiples ecos raros en la región del tronco y cráneo fetal.
 - Contornos mal definidos de la estructura fetal por penetración de líquido amniótico
- Amnioscopía

Aunque es poco utilizada esta prueba puede revelar las modificaciones de coloración del líquido. En caso de que la muerte fetal sea reciente, dicho líquido puede estar teñido de

meconio por el sufrimiento fetal pero si la muerte data de 8 días o más puede mostrar una coloración sanguínea o achocolatada (Sinobas, 1989).

- Amniocentesis transparietoabdominal

Es otra prueba que se utiliza poco, sólo en una época avanzada del embarazo. La presencia de meconio en el líquido amniótico no es una prueba de muerte fetal intrauterina, pero si se une a una clínica de muerte fetal, constituye un signo a favor del diagnóstico sospechado, así como también lo es un líquido de color pardo rojizo (signo de Baldi-Margulies) (Sinobas, 1989).

- Determinaciones hormonales

Algunas, como las pruebas biológicas cuantitativas (coriogonadotropina coriónica), no son seguras si el embarazo se encuentra en el último trimestre, ya que normalmente son bajas o casi siempre negativas.

Son bastante seguras las determinaciones de estrógenos en la orina de 24 horas o en sangre, porque descienden rápidamente después de la muerte fetal. En el último trimestre son normales cifras de 16 mg de estriol en orina de 24 horas. Por debajo de 7 mg se puede afirmar la muerte fetal (Sinobas, 1989).

- Alfafetorpotéina

Disminuye con la muerte del feto, pero no da certeza.,

- Citología vaginal funcional

En la práctica médica se utilizan frecuentemente para predecir o vaticinar la muerte fetal las pruebas siguientes:

- CTG simple anteparto e intraparto.
 - CTG estresado.
 - PBF (perfil biofísico).

En cuanto a determinar la causa de la muerte fetal, si no pudiera aclararse por el cuadro clínico y el exámen anatomopatológico, debe buscarse ésta en una diabetes latente, un conflicto de grupo sanguíneo materno poco frecuente, así como sífilis, toxoplasmosis y listeriosis (Sinobas, 1989).

5.3.7. Evolución

Cuando se produce muerte fetal intrauterina, rápidamente comienza la degeneración del feto y de la placenta. En ausencia de membranas rotas e infección activa del feto, el líquido amniótico continúa siendo estéril. Debe evitarse la rotura de las membranas hasta que se haya establecido el trabajo de parto y el parto sea razonablemente inminente. De otra forma puede promoverse la contaminación bacteriana de la cavidad amniótica, donde los productos de degeneración de proteínas sirven como un buen medio de cultivo. También debe tenerse en cuenta el mayor potencial de infección si se intenta la inducción del trabajo de parto por medio de la inyección intramniótica de prostaglandina, solución salina hipertónica y especialmente glucosa (Sinobas, 1989).

Aunque se produce trabajo de parto espontáneo en aproximadamente 75 % de los casos en las 2 primeras semanas posteriormente a la muerte fetal y puede llegar a 90 % en las 3 semanas que siguen al óbito fetal, actualmente la espera de un trabajo de parto espontáneo es una elección que los obstetras prefieren menos, ya que se cuenta con mejores y más seguros medios de inducción del trabajo de parto. Además de que una vez establecido firmemente el diagnóstico de muerte fetal, cuestión que también es más seguro, la inducción alivia el sufrimiento de los padres y previene las posibilidades de coagulopatía y hemorragia materna asociadas con una retención prolongada de un feto muerto (Martínez, Torres, & Pérez, 1997).

5.3.8. Consecuencias Anatómicas de la Retención.

Las alteraciones postmortem dependen de la época de la muerte fetal. Puede ocurrir: disolución, momificación, maceración, putrefacción, así como esqueletización y petrificación (Rodríguez & Hernandez, 2004).

La disolución puede ocurrir hasta los 2 meses. El embrión se disuelve y si ésta es completa no se encuentra nada, es el llamado huevo claro.

La momificación puede producirse durante el tercer y cuarto meses y hasta cerca del término en fetos de embarazos abdominales. El líquido amniótico se reabsorbe, el feto se deseca y la piel se arruga y se pliega sobre los huesos. El feto adquiere un color gris, puede sufrir las presiones vecinas y llegar a constituir un "feto papiráceo", como en los embarazos gemelares (Sinobas, 1989).

La maceración suele presentarse después del quinto mes. Clásicamente se dice que después del tercer día comienza a desprenderse la piel y se observan sucesivamente vesículas en los pies, los maléolos, el escroto, los miembros inferiores, las manos, los antebrazos y en la cara. Una serosidad decola la epidermis, la dermis desnuda se infiltra de hemoglobina y se hace violácea: es el llamado feto sanguinolento de Runge. Las vísceras sufren también la maceración el hígado se hace friable y el cerebro se transforma en una masa gelatinosa. Las articulaciones experimentan una relajación y todo el cuerpo se reblandece. La estructura ósea de la cabeza adquiere la consistencia de un saco, con los huesos craneales cabalgando entre sí (Sinobas, 1989).

La putrefacción ocurre muy raramente. En general es producida por gérmenes anaerobios productores de gases que distienden al feto (enfisema fetal difuso) y el útero (fisómetra). En estos

casos pueden producirse embolias sépticas y la muerte de la madre (Rodríguez & Hernández, 2004).

La esqueletización y la petrificación son procesos excepcionales. La placenta se vuelve edematosa y grisácea, mientras el cordón se infiltra y se torna rojizo (Martínez, Torres, & Pérez, 1997).

Hasta hoy no es posible determinar precisamente el momento en que ocurre la muerte del feto humano, sobre la base de las alteraciones regresivas existentes. No obstante, es probable que los procesos autolíticos se verifiquen con mayor rapidez de lo que se pensaba, ya que en la experimentación animal aparecen enseguida, se forma vesícula a las 9 horas y se observa una descamación cutánea a las 12 horas de ocurrida la muerte fetal (Sinobas, 1989).

6. Acción Sistema Reproductor por los Plaguicidas y/o Pesticidas

La exposición a diversos contaminantes está asociada con la ocupación laboral. En los agricultores, los expendedores y aplicadores de pesticidas órganofosforados se encuentran ocupacionalmente expuestos a sus efectos adversos. Muchas de estas ocupaciones tendrían, por lo tanto, un impacto negativo en la reproducción humana (Bonde, Gwereman, & Ernst, 1996). La exposición ocupacional se presenta de manera directa de las fuentes emisoras en los puestos de trabajo, y una de las vías de ingreso al organismo es la respiratoria. Podemos caracterizar en estas circunstancias tres elementos que componen la exposición ocupacional, por un lado el tiempo de exposición y por el otro la concentración del metal en el ambiente de trabajo, así como las medidas de protección utilizadas por ejemplo al aplicar los pesticidas (Cohen, Giligan, et al. 1997).

Es así, que se puede reconocer dos tipos de exposición: aguda (de corta duración pero con alta concentración) y crónica (de larga duración con bajas, medianas o altas concentraciones), que van a producir efectos nocivos a la salud de tipo agudo (síntomas de intoxicación y alteraciones biológicas) o crónico (daños renales, del sistema nervioso central y periférico, cardiovascular, etc.), que de acuerdo con las medidas preventivas que se tomen y a la susceptibilidad individual pueden ser de efectos reversibles o irreversibles. En esta revisión se pretende conocer un poco más sobre el plomo y los plaguicidas órganofosforados y su efecto sobre la reproducción masculina (Cohen, Giligan, Esposito, et al. 1997).

6.1. Acción sobre el Sistema Reprodutor Masculino y Femenino por los Plaguicidas

Organofosforados

Los plaguicidas son un amplio grupo de sustancias biológicamente activas utilizadas para el control de plagas. Se estima que hay 1844 compuestos plaguicidas actualmente en uso comercial en los EE.UU. Los plaguicidas pueden afectar a la salud humana y los efectos agudos de la exposición a corto plazo se encuentran bien documentados. Es de destacar que pequeñas cantidades de algunos de estos productos químicos pueden causar la muerte (Perry, 2008), o también perturbar las hormonas y reducir la capacidad de reproducirse con éxito; así mismo, se ha asociado su uso con determinados tipos de cáncer. (Bonde, Gwereman, & Ernst, 1996)

Los pesticidas cumplen una función importante en la agricultura moderna, y por ello su uso se ha incrementado. A la lucha contra las distintas plagas que amenazan los alimentos y otros productos agrícolas, se suma la emprendida contra los insectos y otros animales vectores de enfermedades transmisibles. Esto ha originado la existencia de una gran cantidad de sustancias químicas de alta agresividad para las plagas, pero también con efectos sobre el hombre y el

equilibrio del sistema. (Ferrer, 2003) El uso de los pesticidas está ampliamente difundido en la agricultura y los riesgos de estos dependen de su toxicidad, niveles de exposición y dosis absorbida (Larsen, Giwercman, Spano, & Bonde, 1998).

Ya que los fungicidas son los plaguicidas menos tóxicos, se podría pensar que la situación de Costa Rica no es preocupante en lo que a toxicidad se refiere. Sin embargo, las cifras de importación y uso de plaguicidas en Costa Rica nos muestran un panorama alarmante en cuanto a la intensidad de su uso (ver punto 7). Ya en 1977-79 se importaron 2.7 millones de kilos de plaguicidas con potencial cancerígeno, 465.764 con potencial teratogénico y 230.000 con potencial mutagénico, 553.000 fetotóxicos, 1.700.000 espermatogénicos y 1.800.000 no especificado (Vega S., UNA). Entre 1980-1 se importaron un promedio de 4.300.000 de uso restringido en los EE.UU. El promedio de importación de P de reconocida peligrosidad en Costa Rica de 1989 a 1992, se ha mantenido alrededor de las 3.600.000 unidades anuales, totalizando cerca de los 15.000.000 de unidades en este periodo (Garcia, 1997).

En el Perú, los plaguicidas son compuestos químicos de amplio uso y están incorporados en actividades de salud pública y en la agroindustria, entre otros, siendo el sector agrícola donde estas sustancias son más usadas. Este amplio y muchas veces indiscriminado uso y sin medidas de seguridad, puede conllevar a exposición humana de variada magnitud. Es por ello importante efectuar una vigilancia biológica para determinar el grado de exposición en humanos. La vigilancia biológica provee una indicación de la absorción o el efecto del compuesto bajo estudio (Schneider, y otros, 1991).

Así por ejemplo, los residuos xenobióticos y sus metabolitos en los fluidos biológicos de la población en general son importantes indicadores de exposición a sustancias tóxicas dispersadas en el ambiente. (Aprea, y otros, 1996) El uso indiscriminado de los plaguicidas órganoclorados, que a su vez se mantienen en los organismos por periodos prolongados y su efecto adverso en la salud ha determinado su proscripción habiéndose implantado su erradicación y prohibido su uso (Ecobichon, 1996). Es por ello que se empezó a utilizar otros plaguicidas como los órganofosforados.

Varios estudios han sugerido que la calidad del semen humano ha disminuido en los últimos decenios y algunos de ellos se han asociado con la exposición laboral a plaguicidas. Si bien es cierto que, los órganofosforados son ampliamente usados en la agricultura para el control de plagas (Maroni, Colosio, Ferioli, & Fait, Biological monitoring of pesticide exposure: a review. Introduction, 2000), la exposición de humanos a los pesticidas puede ocurrir no sólo por la aplicación en la agricultura, sino por la contaminación de suelos, polvo sobre la ropa de trabajo, agua y alimentos, entre otros (Ecobichon, 1996).

Los órganofosforados ingresan al organismo por la vía cutánea, respiratoria o digestiva; la primera constituye la ruta común de penetración así como la forma más frecuente de intoxicación laboral. La vida media de los compuestos órganofosforados y sus productos de biotransformación, es decir de conversión metabólica, es relativamente corta (alrededor de 48 horas); dicho proceso de transformación se lleva a cabo mediante la presencia de enzimas hidrolasas y glutathion-6-transferasa, principalmente hepática (Henaó, Finkelman, Albert, & De Koning, 1993).

Hay un alto riesgo de exposición ocupacional y no ocupacional de estos químicos debido a su extenso uso en la agricultura y en el ambiente doméstico. Es así que los aplicadores de

plaguicidas tendrían un alto riesgo de exposición ocupacional si no practican medidas de protección adecuadas.

Encontramos múltiples estudios epidemiológicos y experimentales los cuales muestran asociaciones cada vez más sólidas entre la exposición a contaminantes como el plomo, plaguicidas e hidrocarburos y la disminución de la fertilidad masculina. También podemos encontrar las fuentes de contaminación muy cercanas al ser humano como son: las emisiones domésticas, industriales y de los vehículos, en la contaminación de las ciudades, en las aguas residuales y en los productos químicos aplicados a la agricultura (Arrones, 2014).

Los contaminantes disminuyen la calidad del semen, provocan problemas de erección y vasculatura. Por otro lado también se relacionan con abortos espontáneos y partos prematuros en las embarazadas de los individuos expuestos a los contaminantes (Arrones, 2014).

En algunos casos incluso causan daños genéticos que pueden ser heredados por la descendencia. Pueden aparecer problemas reproductivos en los hijos o alteraciones cromosómicas como el síndrome de Turner o Klinefelter, dónde se presentan alteraciones en el número de cromosomas sexuales (Arrones, 2014).

Los insecticidas órganofosforados dañan no sólo a los insectos sino también a los humanos, al combinarse con las colinesterasas, inactivándolas y con ello aumentando la actividad de la acetilcolina. Con ello se produce una activación del receptor muscarínico de la acetilcolina con aumento del tono del parasimpático. Si la acción de los fosforados es más intensa y persistente se observa efectos neuromusculares por activación de receptores nicotínicos (temblores, convulsiones y por último, parálisis muscular) que conlleva a la muerte (Reigart & Roberts, 1999).

Los pesticidas usados son variados y pueden encontrarse en fluidos corporales. Tipos de Pesticidas órganofosforados usados con mayor frecuencia por los trabajadores aplicadores de Majes (Peru) (Yucra, 2005).

Tabla 27. Tipos de Pesticidas Organofósforados Usados en Majes (Perú)

Características	Toxicidad	Metilado	Etilado
Pirazofos	1		+
Coumafs	1		+
Fenitrothion	1	+	
Diazinon	1		+
Dicrotofos	1	+	
Profenfos	1		+
Disulfoton	1		+
Azinfos metil	1	+	
Malation	2	+	
Triclorfon	2	+	
Monocrotofos	4	+	
Metil Paration	4	+	
Metamidofos	4	+	

1: baja toxicidad; 2: toxicidad moderada, 3: toxicidad alta; 4: toxicidad muy alta. + metabolito presente en la orina.

Fuente: Yucra, 2008. Tipos de Pesticidas Organofosforados Usados en Majes (Perú)

La intoxicación por organofosforados y carbamatos, produce inhibición de la acetilcolinesterasa y en consecuencia acumulación de acetilcolina, siendo este mecanismo responsable de la toxicidad aguda de estos plaguicidas, (Ladron de Guevara & Moya-Pueyo, 1995), es por esto que la determinación de la enzima en sangre es una de las pruebas biológicas de mayor valor para la vigilancia y control de los individuos expuestos.

La medición de la colinesterasa en sangre es usada como un marcador biológico de contaminación por organofosforados. Esto está basado en el hecho de que los plaguicidas organofosforados inhiben la actividad de la enzima colinesterasa (ChE) tanto de las células rojas sanguíneas ChE (RBC) como de la enzima ChE sérica resultando en características colinérgicas que representan toxicidad por organofosforados. Una reducción del 50% de la actividad de

colinesterasa en suero es un indicador de toxicidad aguda por organofosforados. La actividad de las RBC ChE, disminuye más lentamente en relación con la actividad de la ChE sérica, por lo que su medición indica la exposición crónica a organofosforados (Ladron de Guevara & Moya-Pueyo, 1995).

Aunque el monitoreo de colinesterasa tiene la ventaja de proporcionar una medición de respuesta fisiológica, esto tiene también desventajas. La interpretación del monitoreo de AChE es complicada por la variación de la actividad enzimática inter e intraindividual y el uso de otros pesticidas inhibidores de colinesterasa como los carbamatos. De la misma manera, la ausencia de valores basales para cada sujeto hace difícil conocer si los niveles observados de la actividad de ChE sérica o RBC representa una depresión por la exposición a un OP, o si el valor es normal para cada sujeto (McCurdy, 1994).

Asimismo, la inhibición de acetilcolinesterasa en sangre tiene una sensibilidad muy baja por lo que su actividad no varía significativamente a los niveles de exposición comúnmente encontrados en sujetos expuestos ocupacionalmente.

Los organofosforados son hidrolizados rápidamente a seis metabolitos dialquilfosfatos detectables en la orina antes de que se complete su excreción por lo que puede ser medido durante varios días después de la exposición. (Cohen, Giligan, et al., 1997). La medición de estos seis metabolitos alquilfosfatos ha sido extensamente utilizada teniendo buena precisión, y límites de detección de alrededor de 2-3 µg/L (Yucra , 2006).

La contaminación por pesticidas en países en vías de desarrollo puede ser frecuente debido a que la población puede obtener libremente los pesticidas organofosforados en el mercado por lo

que ya se han presentado muchos casos de contaminación voluntaria e involuntaria . En los Estados Unidos algunos pesticidas órganofosforados han sido restringidos por la Agencia de Protección Ambiental (EPA) para proteger a la población humana, a los animales y al ambiente (Jaga & Dharmani, 2003).

Estudios Experimentales en Animales realizados por (Sarkar, Mohanakumar, & Chowdhury, 2000) detectaron:

Que en las ratas han podido comprobar que existen muchos mecanismos posibles para la acción antigonal de los pesticidas órganofosforados; así, puede ejercer directamente una acción inhibitoria sobre los testículos o afectar la pituitaria y causar cambios en la concentración de gonadotropinas con el subsiguiente daño testicular. Los órganofosforados producen un incremento en la morfología anormal de los espermatozoides. Altas dosis del órganofosforado “quinalpos”, daña los túbulos seminíferos reduciendo el área tubular debido al colapso del epitelio seminífero.

Los mecanismos de acción para incidir sobre la fertilidad masculina pueden ser indirectos mediante intervenciones en la actividad endócrina y actuando así sobre la actividad sexual o la espermatogénesis o los espermatozoides extra-testiculares. Los tóxicos pueden alterar la calidad y cantidad del esperma, o trastornar la función sexual por reducción de la libido, o inhibición de la erección y la eyaculación (Sarkar, Mohanakumar, & Chowdhury, 2000).

Una consecuencia obvia e indeseable de los tóxicos es la infertilidad, definida como la incapacidad de concebir después de un año de cópulas sin protección que concierne aproximadamente al 15% de parejas en los países occidentales (Thonneau & Spira, Prevalence of infertility: international data and problems of measurement, 1991).

En nuestros días, existe un incremento de riesgo potencial de los agentes ambientales físicos, químicos y genéticos sobre la infertilidad masculina, por lo que no es de extrañar que la media de la concentración de espermatozoides en varones se haya reducido progresivamente en los últimos 100 años (Spira & Multigner, 1998). El daño tóxico a los testículos puede resultar en disminución en el volumen seminal, y la producción de espermatozoides defectuosos. Los plaguicidas organofosforados también pueden influir en el factor genético. Los agropesticidas organofosforados son tóxicos testiculares que causan alteraciones citotóxicas y citocinéticas reversibles en las células germinales (Sobarzo & Bustos, 2000)

Esperan pocos efectos adversos para una sola exposición o para exposiciones de corta duración, donde el efecto es reversible (Marshall & Whorton, 1978). Un estudio longitudinal de la calidad del semen en granjeros fumigadores, concluyó que el uso de plaguicidas no parece causar efectos a corto plazo sobre la calidad del semen y las hormonas reproductivas. (Larsen, Giwerman, & Spano, A longitudinal study of semen quality in pesticide spraying Danish farmers, 1998)

Se esperan pocos efectos adversos para una sola exposición o para exposiciones de corta duración, donde el efecto es reversible. (Ladou, 1993, p.784) Un estudio longitudinal de la calidad del semen en granjeros fumigadores, concluyó que el uso de plaguicidas no parece causar efectos a corto plazo sobre la calidad del semen y las hormonas reproductivas (Larsen, Giwerman, & Spano, A longitudinal study of semen quality in pesticide spraying Danish farmers, 1998).

Por otro lado, señalan efectos adversos por exposiciones a largo plazo tal como parece evidenciarse los trabajadores expuestos, quienes tuvieron una exposición promedio de 12 años;

encontrándose una correlación lineal significativa entre años de exposición al agente químico, niveles de colinesterasa total en sangre y alteraciones en la concentración espermática/mL (Lenys, Mármol, et al. 2003).

En el estudio analizado se encontró que Lenys Marmol et al. Afirman en cuanto a las características citomorfológicas analizadas en los trabajadores expuestos de esta investigación, encontraron alteraciones en diferentes variables espermáticas, tales como la concentración espermática, la motilidad y la vitalidad (Lenys, Mármol, et al. 2003). Tales hallazgos concuerdan con los de otros estudios en los cual) se analizó el efecto tóxico de los plaguicidas sobre el sistema reproductivo de ratas machos de laboratorio, y se encontró alteración en todas las células germinales, disminución de la motilidad y concentración espermática (Nakar, Hess, et al. 1994).

Sin embargo, reportan un incremento en el porcentaje anormal de espermatozoides, lo cual contrasta con los resultados del estudio, donde no hubo teratozoospermia en ninguno de los individuos estudiados.

Nakar, Jewell, et al. encontraron ausencia completa de espermatozoides en ratas machos expuestas a carbamatos durante dos años, hallazgo que no se evidenció en esta investigación, ya que ninguno de los trabajadores del grupo expuesto y no expuesto presentó azoospermia.

Asi mismo se encuentran multiples estudios entre ellos el realizado en conejos machos adultos para evaluar los efectos tóxicos del Carbofuran (carbamato) y Glyphosate (organofosforado), sobre las características del semen (Yoursef, et al. 2002), evidenció disminución del volumen eyaculado y un incremento en los espermatozoides anormales, resultados que no coinciden con los de la investigación presentada por Lenys Mármol et al, aunque la disminución en la

concentración espermática y el aumento del porcentaje de espermatozoides muertos reportados por el autor, son equivalentes a los del presente análisis.

La disminución en la calidad del semen en las últimas décadas coincide con la aparición de la industrialización a partir de la década de los 60, la presencia de grandes adelantos tecnológicos y la exposición a contaminantes ambientales (Arrones, 2014).

Por ejemplo, en la década de los 50, el recuento de espermatozoides era de 200 o 300 millones por mililitro de eyaculado mientras que en la actualidad es frecuente encontrar concentraciones menores de 100 millones de espermatozoides por mililitro. Y así mismo podemos asociar que la calidad es menor en las grandes ciudades, donde hay una exposición mayor a la contaminación ambiental y en aquellas personas expuestas a contaminantes por su trabajo (Arrones, 2014).

Lo anterior ha incrementado el interés de los investigadores por el estudio de los efectos de los diversos agentes ambientales y ocupacionales sobre la salud reproductiva masculina, entre ellos los agentes químicos, como los bifenilos policlorados y los retardantes de flama, que se asocian con infertilidad y alteración de los parámetros de la calidad del semen (Meeker & Hauser, 2010).

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) se asocian con daño al ADN espermático, interfiriendo con la fertilidad masculina; los metales pesados, como el plomo, y los plaguicidas también son considerados posibles agentes causales de dichos efectos. (Yucra, Gasco, et al., 2008)

Se ha descrito que los organofosforados disminuyen la calidad del semen; los plaguicidas como el etil-parathión y el metamidofós favorecen la disminución de la concentración de

espermatozoides y también la motilidad espermática de los trabajadores expuestos a estos plaguicidas (Swan , Elkin, & Fenster, 1997. p. 213-230), observaron una asociación entre algunos metabolitos del diazinón en orina, con una disminución en la calidad del semen de trabajadores agrícolas. (Mármol, Fernandez , & Sanchez, 2003), en un estudio realizado en Venezuela, concluyeron que la exposición a los plaguicidas inhibidores de las colinesterasas produjo una disminución de la concentración, el porcentaje de motilidad y la viabilidad espermática en los trabajadores de control de plagas (Meeker, y otros, 2004), observaron una asociación marginal de los niveles urinarios de metabolitos del insecticida organofosforado clopirifós con la disminución de la concentración espermática en los sujetos expuestos ambientalmente. (Meeker, y otros, 2004, págs. 1665-1670)

El creciente desarrollo industrial, que va de la mano con una mayor propagación de contaminantes ambientales, se refleja en el deterioro de los sistemas respiratorio, circulatorio y reproductor (Arrones, 2014).

Un estudio epidemiológico realizado en París, cuyo objetivo fue comparar algunos parámetros del semen recolectado procedente de 1,351 donadores sanos con demostrada fertilidad en el periodo 1973 a 1992, reveló una disminución estadísticamente significativa en su calidad. Los parámetros considerados de los donadores fueron su edad y el lapso de abstinencia sexual (Arrones, 2014).

En ellos, el conteo de la densidad media de los espermatozoides en el semen indicó una disminución de 89 millones de espermatozoides en un mililitro a 60 millones, lo que significa una reducción de 2.6% por año. El porcentaje de los espermatozoides en movimiento decreció 0.3% anual, y la presencia de las morfologías correctas se redujo hasta 2.6% en ese mismo lapso. El

mismo estudio señala un aumento en la incidencia de hipospadias (malformación del pene en el que la uretra se abre en la cara inferior y no en el extremo de aquél) y de cáncer de testículos, cuya causa, según se supone, está relacionada con la mayor contaminación del entorno humano. Otro estudio epidemiológico que abarca cincuenta años de vigilancia indica una disminución significativa de 113 a 66 millones de espermatozoides en el eyaculado, así como una disminución del volumen, que pasó de 3.40 a 2.75 ml (Arrones, 2014).

El significado de los cambios observados tiene que ver con un aumento de las anomalías genitourinarias, como el cáncer testicular, las criptorquidias (defecto del desarrollo caracterizado por la falta de descenso de uno o de ambos testículos) y las hipospadias, las que afectan la función de las gónadas masculinas (Infanzon & Waliszewski, 2008).

En efecto, se ha apreciado una estrecha relación entre la disminución anual de la densidad del semen y el aumento tecnológico expresado por el aumento del nivel de vida; el mayor uso de plásticos; la exposición a los residuos de plaguicidas y al plomo, cloro y bromo; la creciente ingestión de bebidas alcohólicas; el mayor consumo de grasa de origen animal, especialmente de carnes rojas, y la aguda contaminación originada por el aumento del número de vehículos (Infanzon & Waliszewski, 2008, p. 26).

Se culpa a un grupo heterogéneo de compuestos químicos que actúan como perturbadores hormonales de la mayor frecuencia de tales padecimientos. Entre este grupo de compuestos se pueden hallar los medicamentos con actividad hormonal, los fito y micoestrógenos con actividad hormonal, los estrógenos presentes en alimentos lácteos y cárnicos, los plaguicidas organoclorados persistentes, los bifenilos policlorados, las dioxinas, los ésteres de ftalatos, los

herbicidas, los funguicidas y los productos de combustión de los hidrocarburos, compuestos que se remontan a los años treinta (Infanzon & Waliszewski, 2008, p. 26).

Existen evidencias de la exposición a plaguicidas Organofosforados altera la calidad del semen y se ha reportado que individuos expuestos a mezclas de estos plaguicidas presentan un aumento en la frecuencia de aneuploidías espermáticas y alteraciones en la estructura de la cromatina de los espermatozoides, siendo los espermatozoides y los espermatozoides en la etapa final de maduración epididimal las células blanco de los Organofosforados (Arredondo, Rojas, et al. 2006, p. 89).

Se ha establecido que los oxones son mas tóxicos que los compuestos padres; sin embargo, se desconoce el potencial tóxico de los oxones en las células espermáticas. Los resultados del estudio indican que los oxones tienen mayor efecto genotóxico sobre los espermatozoides maduros que los compuestos padres y que el par paratión-paraoxón resultó el más genotóxico de los compuestos. Esto demuestra que aun la cromatina de los espermatozoides maduros es susceptible de sufrir daño por la exposición a plaguicidas Organofosforado, lo cual puede contribuir a los problemas de reproducción masculina que se observan en individuos expuestos a estos compuestos (Arredondo, Rojas, et al. 2006, p. 89).

Estudios epidemiológicos y experimentales revelan que la exposición al plomo, plaguicidas e hidrocarburos son un factor de riesgo para los varones en edad reproductiva, ya que disminuye la calidad de semen, afecta la erección y causa alteraciones vasculares, señaló la doctora Betzabet Quintanilla Vega, científica del Cinvestav. Incluso, los daños son de tipo genético y heredables, por lo que los hijos o nietos de individuos expuestos a contaminantes pueden presentar efectos

adversos, como tumores en el cerebro, problemas reproductivos cromosómicas como el Síndrome de Turner o Klinefelter, donde se presentan alteraciones en el número de cromosomas sexuales (Vega, 2013).

El mayor consumo de productos lácteos y el menor de alimentos ricos en fibra conduce a una mayor asimilación de los xenoestrógenos que están presentes en ellos y a una disminución en la cinética de degradación de las hormonas exógenas en el tracto digestivo humano (Vega, 2013).

Los cambios patológicos observados en el pasado, provocados por el consumo de grandes dosis de anticonceptivos hormonales y dietilstilbestrol que originaron desequilibrios hormonales, ahora son provocados por la exposición ambiental a un gran número de compuestos químicos con acción hormonal, que se han propagado y que se hallan presentes en el entorno humano. Se supone que las sustancias químicas que poseen actividad estrogénica leve no producen patologías en los adultos, pero son muy dañinas en algunas etapas críticas del desarrollo individual, como en la etapa reproductora o la menopausia (Hanke & Hausman, 2000).

La causa de la disminución en la calidad del semen que se aprecia en los últimos decenios se debe, pues, a la mayor exposición a ese conjunto de compuestos químicos, los que afectan la formación del esperma (espermatogénesis) e influyen en el balance hormonal en la etapa reproductora (Infanzon & Waliszewski, 2008).

El principal factor regulador del número de células basales (la capa más profunda de la piel) es la hormona foliculoestimulante (FSH); pues bien, se ha observado una activa interacción de los

contaminantes ambientales con el receptor FSH que se halla en la superficie de las células de Sertoli (Infanzon & Waliszewski, 2008).

A partir de los estudios epidemiológicos y específicos que se han hecho para identificar el daño provocado por los contaminantes ambientales en el sistema reproductor masculino, queda la pregunta sobre el mecanismo de su acción y el de la actividad enzimática que provoca tales efectos. Se sabe que hay una clara coincidencia entre la mayor exposición y la baja calidad de semen, así como un notable aumento en la incidencia de anomalías del sistema reproductor masculino en los recién nacidos. La exposición persistente a los contaminantes causa un mayor daño que la exposición momentánea (Infanzon & Waliszewski, 2008).

La calidad de semen de los varones se ha visto disminuida a partir de la década de los 60, situación que coincide con la aparición de la industrialización, la presencia de grandes adelantos tecnológicos y la exposición a contaminantes de manera ocupacional y ambiental (Vega, 2013).

Destaca que si bien la exposición a contaminantes como metales y plaguicidas, y sus efectos en la fertilidad masculina es aún un tema controvertido, la disminución en la calidad de semen en las últimas décadas, demostrada en investigaciones realizadas hasta el momento en diversos países, es un indicador que nos debe poner en alerta. Es así que en la década de los 50, la cuenta espermática que los estudios reportaban era de 200 ó 300 millones de células por mililitro de semen eyaculado, mientras que en la actualidad, con frecuencia se observa una concentración por debajo de los 100 millones de células por mililitro, probablemente debido a que todos estamos expuestos a la contaminación ambiental, sobre todo en las grandes ciudades o por exposiciones ocupacionales (Vega, 2013).

Esto explica que existan tantas clínicas de fertilidad asistida, lo que indica que algo está pasando tanto en la mujer como en el hombre. Según las estadísticas sobre la dificultad para procrear, aproximadamente 41 por ciento es atribuible a un factor masculino (mala calidad de semen), mientras que casi 50 por ciento es por la mujer y 9 por ciento puede ser por la pareja o se desconoce la causa. (Vega, 2013)

Respecto a sus investigaciones, Quintanilla Vega señaló que en los estudios epidemiológicos realizados en comunidades agrícolas de Coahuila y Yucatán, encontraron que los agricultores presentaban baja calidad de semen en las épocas de mayor aplicación de plaguicidas, aunque afortunadamente este efecto se revierte, pues la calidad de semen se renueva cada 74 días, que es el ciclo espermatogénico en el humano (Vega, 2013).

Sin embargo, hizo hincapié en que varios plaguicidas que están prohibidos o restringidos en otros países, por ejemplo en México se siguen usando y son muy tóxicos, es el caso del metilparatió, metamidofos y endosulfan, que además pueden llegar a contaminar los alimentos que consumimos si se usan en exceso. Acotó que si no podemos evitar la contaminación, si podemos realizar varias acciones para contrarrestar o disminuir sus efectos, llevando una buena dieta rica en cítricos y vitaminas, hacer ejercicio y no consumir alcohol o tabaco, así el organismo en general será más resistente a los posibles daños (Vega, 2013).

Un estudio realizado de 2005 a 2006 en un grupo de 54 agricultores de la comunidad de Muna, Yucatán, tuvo como objetivo evaluar el papel del genotipo y el fenotipo de la paraoxonasa 1(PON1) en la susceptibilidad a los efectos tóxicos de los organofosforados sobre los parámetros de la calidad del semen y el daño al ADN espermático. La calidad del semen se evaluó de acuerdo

con los parámetros de la OMS, la integridad del ADN espermático con el ensayo de nick translation (NT), los polimorfismos de PON1 con la reacción en cadena de la polimerasa-tiempo real (PCR-TR) y la reacción en cadena de la polimerasapolimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP). Se elaboraron dos índices de exposición a los organofosforados y a todos los plaguicidas en el mes de la colecta y durante los tres meses previos, como reflejo de la exposición de las células espermáticas cuando se encontraban en las etapas de espermátide-espermatozoide y durante un ciclo espermático completo. (Perez-Herrera, et al. 2008)

Participación del genotipo y la actividad enzimática de la PON1 en la susceptibilidad al daño genético espermático y alteración en la calidad de semen en trabajadores agrícolas expuestos a plaguicidas organofosforados. Entre los resultados se encontró que todos los agricultores tuvieron mala calidad del semen. Los parámetros que se observaron afectados fueron la morfología, el volumen del eyaculado, la motilidad, y la viabilidad y la concentración espermáticas. El 88 % de los agricultores tuvo daño en el ADN (> 10 % de espermatozoides NT-positivos). El efecto de los organofosforados sobre la calidad del semen y del ADN espermático se asoció con el polimorfismo PON- 1Q192R. Los agricultores con el genotipo 192RR mostraron una susceptibilidad mayor a presentar mala calidad del semen y daño genético espermático que los individuos con los genotipos 192QR y 192QQ (Perez, et al. 2008)

La exposición a los organofosforados, durante los tres meses previos a la colecta de la muestra, se asoció con la disminución de la morfología, la motilidad y la viabilidad espermáticas, e incrementó el porcentaje de espermatozoides NT-positivos únicamente en sujetos con el genotipo 192RR, lo cual indica que el gameto masculino puede ser blanco de los OF en cualquier estadio de la espermatogénesis. La actividad de la PON1 se asoció negativamente con el volumen del eyaculado y la concentración espermática. El polimorfismo encontrado podría ser un

biomarcador de la susceptibilidad a los efectos de los organofosforados sobre la espermatogénesis y el ADN espermático en poblaciones expuestas a plaguicidas, en particular organofosforados. Las anomalías de la cabeza de los espermatozoides fueron las alteraciones morfológicas más frecuentemente observadas; estos parámetros se vieron alterados significativamente en la época de lluvia (Perez, et al. 2008).

La capacidad de los plaguicidas para producir efectos adversos en la reproducción ha sido demostrada en animales de laboratorio, pero la gran diferencia en la función reproductiva y manejo de xenobióticos entre especies, limitan la extrapolación a los humanos (Contreras, Badilla, & Obregon, 1999).

Así Contreras et al. evaluaron los efectos del Parathión y Paraoxon sobre el semen humano, encontraron una alteración significativa en la morfo-funcionalidad del semen estudiaron la asociación entre la exposición ocupacional a organofosforados y calidad del semen en una población de trabajadores chinos, encontrando una disminución significativa de la concentración espermática y el porcentaje de motilidad, pero no del porcentaje de espermatozoides con morfología normal (Padungtod, et al. 2000)

En cuanto al tipo de Plaguicidas encontramos que el Paratión y el Paraoxón, dos plaguicidas organofosforados, incrementan el porcentaje de espermatozoides con reacción acrosomal y también incrementan el porcentaje de espermatozoides con decondensación de la cromatina en una respuesta dependiente de la dosis. Existe también una acción directa del Paratión y Paraoxón en la vitalidad, integridad de la membrana espermática (Contreras, Badilla, & Obregon, 1999).

El dibromo cloro propano (nematocida), cuyos efectos se conocieron merced a la inquietud de los trabajadores de una planta de formulación de pesticidas, esterilizó trabajadores tanto en la planta industrial como en los cultivos de banana en Centroamérica. La biopsia de los afectados mostró que los conductos seminales fueron el lugar de acción y la espermatogonia la célula blanco. Se estima que 26.400 trabajadores estuvieron expuestos en el cultivo, 24% devinieron azoospermicos y un 40% presentaron oligoespermia. Si bien Torkelson en 1961, Se encuentran estudios comparativos experimental de uso de sustancial quimicos y efectos sobre sistema reproductor ya había demostrado atrofia testicular en ratas, cochinitos y conejos , pasaron 16 años hasta que fuera prohibido su uso en EEUU en 1977, cuando Whorton da a conocer los casos de azoospermia y oligospermia en trabajadores afectados a la producción de DBCP (Perez-Herrera, y otros, 2008).

Varios compuestos pueden ejercer toxicidad a través de una semejanza estructural con las hormonas esteroides reproductivas. Así, mediante su unión al receptor endócrino respectivo, las sustancias tóxicas pueden actuar como agonistas o antagonistas, alterando las respuestas biológicas. La Clordecona (insecticida y fungicida agrícola), se une a los receptores de estrógenos, reduce la movilidad y el recuento de los espermatozoides, detiene la maduración espermática y disminuye la libido. Ha sido asociado a astenospermia y oligospermia (Perez, et al. 2008). El Carbaryl se ha relacionado con teratospermia. Estudios sobre parejas que necesitaron técnicas de inseminación artificial y dentro de estas, aquellas que necesitaron de la misma por esperma bajo en cantidad y calidad, mostró, analizando las ocupaciones, una prevalencia significativa de la profesión agricultor (Perez, et al. 2008)

Así podemos resaltar los estudios de Arbuckle et al. (1999) en Canadá, colectan muestras de semen y orina en trabajadores expuestos al herbicida 2,4,D. En más del 50% de las muestras se detectaron residuos. Concluyen que al excretarse el plaguicida en el semen, este puede ser tóxico para los espermatozoides, transportarse hacia la mujer y alterar el desarrollo fetal.

Se encuentran estudios comparativos experimental de uso de sustancias químicas y efectos sobre sistema reproductor en el cual el estradiol tiene un efecto marcado en el tratamiento de animales expuestos a pesticidas, al revertir significativamente sus efectos. Esto indica que los pesticidas pueden alterar el eje hipotálamo hipófisis gonadal. El “quinalpos” es un plaguicida que disminuye la fertilidad en ratas macho adulto alterando las gonadotropinas de la pituitaria (Sarkar, Mohanakumar, & Chowdhury, 2000). El Malation induce a efectos tóxicos sobre el sistema reproductor masculino en animales experimentales (Choudhary, Goyal, & Joshi, 2008), asimismo, afecta el sistema reproductivo, disminuye el número de células germinales, seguida de una proliferación compensatoria de las espermatogonias al día 16; hay también un aumento de la apoptosis especialmente de espermatogonias y espermatozoides en preleptoteno. El daño afecta principalmente la estructura y función del DNA . Asimismo, se ha demostrado que la maca mejora la espermatogénesis después del daño causado por malathion (Bustos-Obregón & González-Hormazabal, 2003).

El Fenitrothión, es un insecticida organofosforado que tiene actividad antiandrogénica tanto en ensayos in vitro como in vivo. En otro estudio hallaron que el Metilparatión y el Forato son mutagénicos. La exposición a pesticidas organofosforados ha sido asociada con la hiperploidía y poliploidía de espermatozoides.(Recio, y otros, 2001)

En México se realizó un estudio con agricultores donde se halló que el dietiltiofosfato (DETP) fue el metabolito organofosforado encontrado con mayor frecuencia en muestras de orina,

indicando que se han utilizado compuestos derivados de ácido tófosfórico (Sanchez-Peña, y otros, 2004).

En dicho estudio diazinon fue el pesticida usado más frecuentemente. Diazinon es un organofosforado etilado y por tal razón es lógico que metabolitos etilados de organofosforados estuvieran presentes en orina de los trabajadores. En la Irrigación Majes, el organofosforado metilado usado con más frecuencia fue Metamidofos, así mismo se halló con más frecuencia metabolitos metilados de organofosforados en orina. El uso de metamidofos tiene como indicador una alta excreción urinaria de organofosforados metilados. Dimetil fosfato (DMP) es un metabolito de mevinfos, fosfamidon, bidrin, monocrotofos, y dipterex. (Tarbah, Kardel, Pier, Temme, & Daldrup, 2004).

Muchos pesticidas han sido considerados como disruptores endocrinos por su capacidad de bloquear o activar los receptores hormonales y afectar particularmente los niveles de hormonas sexuales, testosterona y estradiol (Vingaard, Hnida, Breinholt, & Larsen, 2000).

La capacidad de los plaguicidas para producir efectos adversos en la reproducción ha sido demostrada en animales de laboratorio, pero la gran diferencia en la función reproductiva y manejo de xenobióticos entre especies, limitan la extrapolación en los humanos (Mármol-Maneiro, Fernández- D'Pool, Sanchez, & Sirit, 2003).

Se encuentran estudios comparativos experimental de uso de sustancial químicos y efectos sobre sistema reproductor en ellos se observa que la administración oral de Acefato en ratones machos, produce efectos negativos que incluyen señales colinérgicas, descenso en los niveles de acetilcolinesterasa, embarazo anormal en hembras no expuestas emparejadas con machos

expuestos, así como alteraciones de músculos y testículos (Farag, Eweidah, & El-Okazy, 2000). Estudios previos han mostrado que los órganofosforados pueden atravesar la barrera placentaria (Farag, Eweidah, & El-Okazy, 2000) sin embargo, los efectos de exposición a órganofosforados sobre la toxicidad parental y neonatal no han sido muy estudiados. Otro tipo de órganofosforado como el metil oxidemeton, altera el índice de fertilidad en la primera generación de ratas, reduciéndose significativamente con altas concentraciones del grupo expuesto (57%) comparado con el control (89%) (Astroff, Freshwater, & Eingenberg, 1998).

En estudios realizados se muestra una disminución significativa en el total de espermatozoides entre los sujetos con la mayor exposición a órganofosforados. La calidad del semen más pobre se observó durante la primavera, debido a que grandes cantidades de plaguicidas son rociados y, posteriormente se observó una mejora en los parámetros de los espermatozoides después de la cesación de la aplicación de plaguicidas en invierno (Maroni, Colosio, et al., 2000).

Las consecuencias de uso de plaguicidas y herbicidas no solo se manifiestan en el daño masculino sino también ejercen consecuencias en la funcionalidad de los ovarios, se suele valorar indirectamente a través de los trastornos menstruales, la infertilidad o las variaciones en las concentraciones hormonales. Smith et al focalizó una investigación en mujeres diagnosticadas como infértiles, cuyas parejas eran fértiles, para examinar la asociación con exposiciones laborales a sustancias químicas. Adicionalmente se indagaron los factores específicos de infertilidad en las mujeres. El estudio de casos y controles mostró una asociación entre la exposición a plaguicidas OR 3.02 y el riesgo de infertilidad. Las infertilidades más frecuentemente asociadas eran las debidas al factor tubario y endometriosis (Smith, Hammonds, Ckark, Kircher, & Fluortes, 1997).

Curtis et al. Canadá, realizaron un estudio de cohorte, retrospectivo en Canadá y establecieron una asociación entre la exposición a plaguicidas y la disminución de la fecundabilidad en mujeres que participaron en su aplicación. El “ataque” a las células germinativas antes del embarazo o la exposición del feto durante el embarazo pueden afectar su destino final. Por largo tiempo la mayor parte de los estudios sobre abortos y malformaciones han puesto su foco casi exclusivamente en la exposición materna. Sin embargo debe valorarse también la exposición paterna a agentes tóxicos. Según (Curtis, Savitz, Weinberg, & Arbuckle, 1999) indican que en ángulo habría al menos dos vías para el fallo reproductivo:

- Uno es el caso en que la exposición paterna determina la materna y el efecto opera a través de la madre. Se ha demostrado que hay drogas que se excretan por el semen y que estas pueden ser absorbidas por vía vaginal. De esta forma entran al torrente circulatorio configurando una ruta de exposición tanto para la madre como para el embrión.
- El otro se daría cuando la exposición del hombre daña la espermatogénesis, dando como resultado la infertilidad o el desarrollo anormal del embrión. Se ha postulado que los hombres serían más susceptibles a los mutágenos dada la rapidez de la división de la célula espermática, lo que facilita el evento. Si el esperma mutado fertiliza el óvulo, lo más probable es que el producto de la concepción sea incompatible con la vida (Petrelli, y otros, 2000). La asociación más fuerte de un contaminante con anormalidades se ha comunicado durante la epidemia de Minamata, debida a la ingesta de peces contaminados con metil mercurio. Este tóxico provocó serios daños en el sistema nervioso central de los recién nacidos incluyendo la parálisis cerebral. Otro episodio importante está constituido por la enfermedad de Yusho provocada por la ingesta de arroz contaminado con bifenilos

policlorados. Los niños, producto de los embarazos del momento, mostraron severo retardo del crecimiento, hiperplasia gingival, edema facial, exoftalmos, aparición precoz de los dientes, coloración marrón oscura de la piel etc.

Savitz et al. relaciona la exposición masculina a pesticidas y el producto del embarazo. Seleccionó 1898 parejas, en las cuales el hombre había aplicado desde 3 meses antes del embarazo hasta un mes después del nacimiento, relacionándolo con: aborto, parto pretérmino y PEG (Pequeño para la edad gestacional). Los resultados arrojaron un aumento de la incidencia del aborto frente al uso de tiocarbamatos (Carbaryl), el pretérmino se relacionó con la mezcla o aplicación de herbicidas: atrazina, glifosato, organofosforados, 2,4 D, siendo la relación hasta 2 veces mayor. No se encontró asociación con PEG (Savitz, Arbuckle, Kaczor, & Curtis, 1999).

Petrelli et al. estudiaron la aparición del aborto espontáneo en esposas de aplicadores de plaguicidas. Se estudiaron 32 parejas de aplicadores de pesticidas contra 51 parejas de comerciantes de comidas. Se encontró una relación aborto/embarazo de 0.27 en los aplicadores contra un 0.07 del grupo control. Siendo la relación 3.8 veces mayor (Petrelli, et al., 2000).

Arbuckle et al. estudiaron la exposición a fenoxi herbicidas y el riesgo de aborto espontáneo. Recopilan datos de salud y estilo de vida de 2000 parejas de granjeros y el uso de pesticidas en Ontario, Canadá. Los resultados muestran una débil asociación con el riesgo de aborto espontáneo por debajo de las 20 semanas de gestación. Sin embargo, el riesgo aumenta al doble, en abortos de las primeras 12 semanas y este es mayor aún si el hombre no usa protección. Concluyen que la exposición al herbicida en el primer trimestre no se asocia con un mayor riesgo

de aborto espontáneo. Pero es posible el rol en la preconcepción, seguramente paterno en el riesgo de aborto precoz (Arbuckle, y otros, 1999).

García et al. en España, indica un posible riesgo de malformaciones congénitas y la exposición paterna a pesticidas (Arbuckle, y otros, 1999).

Weidner et al. en Dinamarca, relacionan la criptorquidea e hipospadia en hijos de granjeros y jardineros. Basados en el conocimiento de la relación en modelos animales entre la exposición prenatal a estrógenos y la criptorquidea e hipospadia, los investigadores plantean que algunos agroquímicos tengan actividad estrogénica y disrupción hormonal. Analizan casos de nacidos entre 1983 y 1992. Hallan 6177 criptorquideas, 1345 casos de hipospadias y 23.273 casos control. El resultado mostró un aumento significativo del riesgo de criptorquidea, no de hipospadias en hijos de mujeres trabajadoras, no así de los hombres (Weidner, Moller, Jensen, & Skakkebaek, 1998).

Hanke W et al. (2000) relacionan desórdenes reproductivos en mujeres expuestas a pesticidas en invernáculos de Polonia. Estableció la relación entre el trabajo agrícola y la incidencia de malformaciones congénitas, aborto, bajo peso al nacer, PEG, pretérmino y óbito. Los resultados mostraron un aumento del riesgo de malformaciones congénitas: fisura palatina, hemangiomas, defectos a nivel del sistema nervioso y músculo esquelético. Inequívoca relación con bajo peso al nacer, no se lo relaciona con PEG aunque podría contribuir con el óbito (Hanke & Hausman, 2000).

Engel et al. relacionan la ocupación materna en agricultura y defectos en miembros. Realizan un estudio de cohorte retrospectivo de 13 años en Washington. Analizan 4466 nacidos de madres

expuestas, comparados con 2 grupos: 23.512 nacidos de madres nunca expuestas y 5994 nacidos en los que el padre hubiere trabajado en agricultura. Los efectos analizados fueron sindactilia, polidactilia y adactilia. El resultado mostró un elevado riesgo de efectos de miembros en el grupo expuesto con respecto a los dos grupos control (Engel, O'Meara, & Schwartz, 2000).

Thonneau presentan los resultados de un estudio multicéntrico en Francia y Dinamarca que intenta relacionar el uso de pesticidas con el tiempo necesario para lograr un embarazo. El análisis retrospectivo involucró a más de 800 granjeros y concluyen que no hubo efectos de los pesticidas en la fecundabilidad masculina que pudiera demostrarse (Thonneau, y otros, 1990).

Rojas et al. (2000) en Chile, demuestra la asociación entre la exposición ocupacional o ambiental a pesticidas y malformaciones congénitas. (Rojas, Ojeda, & Barraza, 2000).

Ildrovo & Sanín (2007) en México, cita en relación con los estimadores agregados, en el caso de los abortos espontáneos se obtuvo una razón de momios de 2,24 (IC95%: 1,87-2,68), lo cual indica que una mujer al estar trabajando en la floricultura incrementa un poco más de dos veces la posibilidad de presencia de abortos espontáneos, cuando se compara con las mujeres que no están en la floricultura. La razón de momios resumen para los prematuros fue de 1,49 (IC95%: 0,91- 2,43), que sugiere que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en la frecuencia de partos prematuros cuando se comparan las mujeres que trabajan en la floricultura con las que no lo hacen. En el caso de las malformaciones congénitas se obtuvo una razón de momios de 1,31 (IC95%: 1,05-1,64), la cual apoya la idea que las mujeres que trabajan en la floricultura tienen una posibilidad mayor de tener niños con malformaciones congénitas, que las que no trabajan allí (Ildrovo & Sanín, 2007)

Las mujeres representan una parte importante de la fuerza de trabajo agrícola y están severamente sobreexpuestas, aunque son pocos los intentos que se han hecho para calcular cuántas de ellas están afectadas por envenenamientos agudos asintomáticos o por envenenamientos crónicos, causados por exposición a plaguicidas o cuántas sufren y mueren de cáncer de seno u otros al cual hayan contribuido los plaguicidas (Abuín & Porrata, 2009).

Datos recolectados de países en desarrollo muestran que la exposición de las mujeres a los plaguicidas es significativamente mayor de lo que se reconoce formalmente y sus envenenamientos son subestimados. Existen diferencias biológicas y hormonales que pueden incidir en la mayor exposición y susceptibilidad de las mujeres, quienes están expuestas directamente a los peligros de los plaguicidas cuando trabajan en el campo en labores de fumigación, o aunque no apliquen plaguicidas trabajan embarazadas o cargando sus niños a la espalda en un ambiente tóxico, mezclando plaguicidas, desyerbando mientras otros los aplican, lavando recipientes de plaguicidas o cosechando cultivos recién asperjados como tomate u hortalizas (Acosta, 2009).

Muchas laboran en el predio familiar lo cual identifican generalmente como “trabajo de la casa”, recolectan para el consumo familiar alimentos contaminados o entran a cultivos recién fumigados si llevan el almuerzo a sus familiares a los sitios de trabajo. Además, la mayoría de las viviendas rurales están al lado de cultivos frecuente y fuertemente fumigados; las preparaciones de mezclas de venenos y el lavado de equipos se hacen en el lavadero, en el patio de las casas, y los productos muchas veces se guardan en la cocina o en alguna habitación, con el riesgo

permanente de contaminación accidental de alimentos y ropas. Estos mismos riesgos los corren otros miembros de la familia como niños y niñas (Acosta, 2009).

América Latina y en Colombia una proporción alta de mujeres en edad reproductiva trabaja en el campo y el primero y más grave riesgo para el desarrollo de los niños y niñas es la exposición intrauterina. La exposición que se inicia en esta etapa continúa después del nacimiento, en la fase de lactancia, debido a la alta contaminación de la leche materna, y posteriormente a través de otros alimentos. Además, en los hogares se realizan actividades que generan alta contaminación y causan numerosas intoxicaciones, por el uso de insecticidas caseros, raticidas y garrapaticidas para el control de piojos (Abuín & Porrata, 2009).

Es bien conocido que los plaguicidas representan un gran riesgo para los niños y niñas, especialmente cuando la exposición es de baja intensidad y ocurre durante las etapas más importantes del desarrollo biológico. Se ha vinculado la exposición a plaguicidas durante el embarazo con el bajo peso de los neonatos, los defectos de nacimiento y el aumento en la tasa de abortos espontáneos (Schafer, Reeves, Spitzer, & Kegley, 2004).

La exposición en diferentes etapas de la vida (pre y peri concepcional, fetal, perinatal, peripuberal y adulta) tiene impactos diferentes, porque los procesos de desarrollo crean discretas ventanas de vulnerabilidad a efectos específicos. Las consecuencias de la exposición se pueden manifestar en distintas escalas de tiempo, en algunos casos con largos períodos de latencia. Por ejemplo, la exposición puede causar anomalías al nacer o más tarde, manifestándose en la función reproductiva adulta. Las anomalías pueden incluir alteraciones estructurales o funcionales, o aumento de la sensibilidad a posteriores exposiciones endógenas o exógenas (Schafer, Reeves, Spitzer, & Kegley, 2004).

La evidencia de que el feto antes de nacer está expuesto a plaguicidas viene de los encuentros de residuos de plaguicidas en sangre de cordón umbilical y en meconio, las primeras heces del recién nacido. Un estudio de muestras de plasmade cordón umbilical de recién nacidos de madres afroamericanas y dominicanas en New York (Estados Unidos) encontró una cantidad asombrosa de 29 ingredientes activos o metabolitos (Watts, 2007).

Por su atracción a la grasa (lipofilia) y persistencia, muchos de estos xenoestrógenos se acumulan en tejido adiposo, incluyendo el tejido del seno y la leche materna, donde pueden estar magnificados los residuos por ser los humanos el último eslabón de todas las cadenas alimenticias que lo incluyen. Por tanto los bebés, que son realmente el último eslabón, pueden estar más expuestos que los adultos a residuos de plaguicidas a través de la leche materna, con el agravante que por ser organismos inmaduros son más susceptibles a la acción de los tóxicos (Nivia, 2000).

Cuando los bebés crecen rápidamente, por ejemplo en el vientre de la madre durante el embarazo, la infancia o en periodos activos de crecimiento, el riesgo a su salud debido a la exposición a productos tóxicos es aun más grande. Algunos plaguicidas pueden aumentar el riesgo de que un niño desarrolle enfermedades crónicas como asma, problemas mentales y emocionales, esterilidad y otros problemas del aparato reproductivo, defectos de nacimiento y algunas formas de cáncer (Schafer, Reeves, Spitzer, & Kegley, 2004).

Si la mujer está embarazada los plaguicidas pueden penetrar su piel, llegar a la sangre y por medio de esta atravesar la placenta y llegar al feto. Es necesario tener en cuenta las diferencias fisiológicas y riesgos inherentes al estado de embarazo, pues se involucra a dos seres humanos: la

madre y el feto. La mujer gestante está expuesta a xenobióticos tanto en el hogar como en el trabajo, como medicamentos prescritos o automedicados, alcohol, cafeína, drogas de abuso y químicos en general, pero además la mujer rural está expuesta a los plaguicidas (Gomez & Agudelo, 2008).

En la mujer embarazada, desde el punto de vista farmacocinético hay diferencias en la absorción, distribución y metabolismo de tóxicos y medicamentos. Respecto a la absorción gastrointestinal (la más frecuente en el caso de medicamentos y otros), el aumento de la progesterona produce retardo del vaciamiento gástrico en un 30 a 50 por ciento; disminución de la motilidad intestinal, disminución del tono del esfínter esofágico inferior y aumento del pH gástrico por disminución de la secreción de ácido clorhídrico en un 30 a 40 por ciento. Esto tiene importancia en toxicología pues produce un mayor tiempo de exposición a las diferentes sustancias (Gómez y Agudelo, 2008). En el área rural podría incidir en mayor absorción de plaguicidas en mujeres expuestas a las fumigaciones de cultivos, donde partículas de aspersion más grandes que las respirables pueden entrar por la boca y ser tragadas. Podría también incidir en mayor asimilación de residuos en agua y alimentos contaminados (Gomez & Agudelo, 2008).

La absorción pulmonar también se ve aumentada gracias al aumento del volumen corriente, de la capacidad residual y de la circulación pulmonar en un 50 por ciento. Esto hace más susceptible a la mujer embarazada a los tóxicos por vía inhalatoria. El aumento de la perfusión dérmica y de la hidratación de la piel favorecen la absorción por esta vía de tóxicos tanto hidrosolubles como liposolubles. El flujo sanguíneo muscular se aumenta durante casi todo el embarazo, excepto al final de éste, lo que hace a la vía muscular también más activa con respecto a la absorción en la mujer embarazada (Gómez y Agudelo, 2008). Estas vías, la inhalatoria y la dérmica, son las más comunes en la exposición ocupacional a plaguicidas o cuando se habita en la zona rural.

Respecto a la distribución, la mujer embarazada experimenta un aumento importante de su agua corporal total, lo que aumenta su gasto cardíaco y disminuye la concentración de las proteínas séricas; también hay aumento de hormonas esteroideas y de ácidos grasos libres, además de la grasa corporal total, lo cual facilita la acumulación de tóxicos liposolubles que entren al organismo. Hay además redistribución del flujo sanguíneo, principalmente a la placenta, haciéndola susceptible a ser depósito, por más tiempo, de las sustancias tóxicas (Gomez & Agudelo, 2008).

Así mismo la transferencia de sustancias de la madre al feto la placenta funciona como cualquier otra membrana lipoproteínica. La mayoría de xenobióticos pasan a la circulación fetal por simple difusión pasiva a favor del gradiente a través de la membrana placentaria y sólo algunas por su peso molecular requieren transportadores. La circulación fetal por sus diferentes condiciones es más acidótica, convirtiendo así al feto en una “trampa iónica” y favoreciendo en él, la concentración de algunos medicamentos que en situación de sobredosis lo pone en mayor riesgo. También los organofosforados tienden a concentrarse allí (Gómez y Agudelo, 2008).

En el metabolismo, aunque no hay cambios en el flujo sanguíneo hepático, la progesterona altera la actividad enzimática a nivel microsomal y, entre otros, inhibe la enzima citocromo P450 1A2 (CYP1A2) importante en procesos de detoxificación, lo que se refleja en el enlentecimiento de la eliminación de sustancias como la cafeína, la teofilina y la amitriptilina. A nivel renal hay un aumento de la tasa de filtración glomerular, asociado a un incremento de la reabsorción tubular, lo que aumenta la probabilidad de neurotoxicidad en estas (Farag, Eweidah, & El-Okazy, 2000).

Dada la variabilidad de los organofosforados con el pH, el hecho de que el feto sea acidótico hace más fuerte la fosforilación de estos compuestos, haciendo más firme su porción esteárica

evitando su degradación y tendiendo a acumularse en él. Por esta razón en caso de intoxicación con fosforados orgánicos el feto es de especial atención y seguimiento, y el tratamiento es igual al de otras mujeres no embarazadas (Guazzelli, 1986).

En un estudio que se realizó entre 2003 y 2004 en cien agricultores de Muna, Yucatán, expuestos a plaguicidas, para determinar los efectos en la salud reproductiva tomando como indicadores el número de abortos, partos pretérmino y óbitos entre sus parejas sexuales, y los resultados comparados con un grupo similar de la misma comunidad, con la excepción de que no había exposición a plaguicidas. El rango de edad de los agricultores fue de 19 a 70 años, con una media de 46.5 años. Las prendas de protección personal empleadas durante la mezcla y la aplicación de los productos tóxicos fueron básicamente su ropa de trabajo, como sombrero de paja, camisa de manga larga y pantalones, con el uso de las botas de hule en el 88 % de los casos; solo el 19 % emplea guantes y lentes protectores. El 51 % de los agricultores lleva más de 20 años utilizando plaguicidas, el 22 % entre 16 y 20 años, y el 18 % entre 11 y 15 años. El promedio de aplicaciones es de 2 a 3 veces por semana durante todo el año (Arredondo, Rojas, et al., 2006).

Los agricultores de la comunidad de Muna utilizan una amplia variedad de plaguicidas: los organofosforados principalmente, algunos carbamatos y los derivados del dipiridilo. El 99 % de los agricultores empleó plaguicidas organofosforados (metamidofós, clorpirifós-etil, malatión, diazinón). Entre los carbamatos más utilizados se encuentran el metomilo y el carbofurán. El 69% de los agricultores utilizó el endosulfán (Chay, 2004).

Se ha inspeccionado los síntomas frecuentemente encontrados por la intoxicación por uso de plaguicidas, entre los síntomas que reportaron los trabajadores, según Varona et al. en su estudio en Putumayo (Colombia) presentó entre los más frecuentes: cefalea, 51,3% ; mareo, 43,4%; ardor ocular, 40,8%; debilidad, 30,3%, y dolor abdominal, 28,9. Las manifestaciones clínicas

organizadas por sistemas, en donde se puede observar que el mayor porcentaje (45,2%) se presenta en el neurológico. El 46,6% de los trabajadores manifestó haberse intoxicado con plaguicidas; de éstos, 71% prefirió tomar remedios caseros y sólo 17,2% consultó a un médico. El 76,1% (70) se intoxicó con el plaguicida furadán (Varona, et al, 2007)

Amaya et al. presentan en sus estudios los síntomas reportados con mayor frecuencia según fueron: adormecimiento y hormigueo en extremidades (9.9%), dolor de cabeza (9,6%), visión borrosa (9,6%), dolor muscular (8,8%), debilidad (8,5%), espasmos musculares (7%), ojos irritados (6,6%), mareo o vértigo (4,4%), irritación de garganta (4,0%), sudoración anormal (4,0%), lagrimeo (3,7%), náuseas (3,7%), dolor abdominal (3,3%), flemas (3,3%), confusión mental (3,3%), temblores (2,2%), diarrea (2,2%), marcha alterada y perdida del conocimiento (1,8%), salivación (1,8%), dificultad respiratoria (1,5%), vómito (0,7%) (Amaya,et al. 2008)

La distribución de los diagnósticos de malformaciones, según la Clasificación Internacional de Enfermedades, OPS/OMS. Destaca el grupo de anomalías osteomusculares: 69 casos, sistema nervioso central: 48 casos, y cromosomopatías: 44 casos. La distribución de los casos y controles según actividad laboral agrícola, relacionada al uso de pesticidas, mostró que los padres de 118 casos (27,65%), tenían antecedentes de trabajo agrícola, comparado a 64 controles (14,91%), esta diferencia fue significativa según la prueba de χ^2 con corrección de Yates ($\chi^2= 19,52$, $gl= 1$; $p< 0,00001$). La variable de exposición, según ubicación de la vivienda, fue positiva para 82 casos (19,11%) y 51 controles (11,88%), diferencia significativa ($\chi^2= 8,01$, $gl= 1$, $p< 0,004$). La combinación de ambas variables resulta en una diferencia significativa con un $p< 0,0001$, en el grupo de casos y controles según se observa en Tabla 2. Para la relación, se establece una razón de productos cruzados de 2,16 con límites de 1,55 y 3,00 ($\chi^2= 22,21$, $gl= 1$, $p<0,00001$). La evaluación de factores de riesgo en patología congénita, representa un desafío para la

investigación epidemiológica, debido a la multiplicidad de factores que se han descrito asociados al riesgo de presentación de malformaciones congénitas (Amaya, et al. 2008)

Hernández-Ochoa et ál. evaluaron los efectos medioambientales del plomo sobre la calidad y cromatina espermática en hombres mexicanos. Las concentraciones de plomo fueron medidas, en este caso, en fluido seminal y en sangre, como biomarcadores de exposición urbana. En este caso se encontraron una alteración de determinados parámetros (movilidad, morfología y concentración espermática), pero solo a concentraciones bajas de plomo en fluido seminal (0,2 µg/dL). Mendiola et ál. también estudiaron la relación entre exposición a plomo y calidad seminal en un estudio de casos y controles llevado a cabo en el sur de España. Se encontró una relación inversa entre movilidad y niveles de plomo en fluido seminal (2,9 µg/dL). Varios estudios han examinado la asociación entre exposición a DDT y parámetros seminales en hombres fértiles de todo el mundo Toft et ál. Encontraron una asociación entre altos niveles de exposición a DDE y alteración de la movilidad espermática en 798 hombres fértiles en cuatro países europeos (Polonia, Ucrania, Groenlandia y Suecia). (Aneck-Hahn , et al. 2007)

En América, un estudio de diseño transversal, llevado a cabo con 116 hombres jóvenes mejicanos, mostró una asociación positiva entre niveles plasmáticos de p,p'-DDE y defectos en la cola del espermatozoide, y una relación negativa entre exposición a DDE y la movilidad espermática⁶⁰. De la misma manera, en el sur de África, concentraciones séricas de p,p'-DDE se asociaron inversamente con el volumen y recuento total espermático en 303 hombres sanos de entre 18 y 40 años . (Hauser , Chen, & Pothier , 2003)

La asociación entre exposición a DDT y parámetros seminales también se ha investigado en población infértil y subfértil. Hauser et ál. no encontraron asociación entre concentraciones en suero de p,p'-DDE y volumen seminal, concentración, movilidad y morfología espermática en 212 hombres de parejas subfértiles que acudieron al Laboratorio de Andrología del Hospital

General de Massachusetts. Sin embargo, un estudio llevado a cabo en India con 45 casos y 45 controles mostró que las concentraciones de p,p'-DDE, p,p'-DDD y DDT total eran mayores en el fluido seminal de hombres con factor de infertilidad (casos) comparados con los controles (Pant, Mathur, & Banerjee, 2004).

En 1979, un estudio investigó la relación entre exposiciones a otro plaguicida organoclorado, el 1,2-dibromo-3-cloropropano (DBCP) y la calidad seminal humana. Un total de 142 hombres no vasectomizados proporcionaron una muestra seminal, 107 de los cuales estaban expuestos a DBCP. Los autores concluyeron que había un mayor porcentaje de azoospermia e importantes casos de oligozoospermia en el grupo de hombres expuestos comparado con el de los no expuestos (Whorton, et al., 1979).

Además de la heterogeneidad de este grupo de patologías, que incluye desde malformaciones severas del sistema nervioso central, incompatibles con la vida como el feto acráneo, hasta malformaciones menores de compromiso de piel, sin compromiso funcional y que no requieren intervención médica, como los hemangiomas planos, pasando por una muy variada gama de alteraciones como síndromes cromosómicos, afecciones genéticas puras y multifactoriales¹¹. Para algunas malformaciones congénitas, se han descrito relaciones con factores ambientales, como altitud, tabaquismo, uso de medicamentos, desbalances nutricionales, entre otros¹³, aunque también se reconoce que existen variaciones en la susceptibilidad individual a estos factores de riesgo.

Se reconoce que la toxicidad de los pesticidas puede resultar de un efecto teratógeno por exposición in utero del sujeto en formación, o mediante acción mutagénica en los gametos de los progenitores, o en etapas tempranas de la gestación.

También la evaluación de la exposición a pesticidas se ve dificultada por las características propias de la actividad agrícola, principal fuente de exposición laboral y de la vida rural, factor de riesgo para la exposición ambiental. A pesar de estos problemas, la utilización masiva de pesticidas justifica mantener una vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas como una forma de evaluación de los efectos de estos agentes, por ejemplo, en la salud reproductiva de la población expuesta.

7. Métodos de Prevención y Elementos de Protección Personal en Personas Laboralmente Expuestas a los Plaguicidas

Teniendo en cuenta las definiciones, mecanismos de acción, metabolismo, propiedades físico-químicas y efectos adversos de los diferentes plaguicidas que son utilizados en diversos campos de trabajo del ser humano, es de suma importancia determinar métodos adecuados de prevención y protección de las personas que se encuentran laboralmente expuestas a estos compuestos.

Es importante definir que los elementos de protección personal no son la única opción de control; por esto para disminuir los riesgos de exposición se tiene en cuenta la eliminación, la sustitución, el aislamiento y prácticas de trabajo y elementos de protección personal (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente, Organización Panamericana de la Salud & Secretaria de Ambiente y Desarrollo Sustentable, 2009).

La exposición a un químico puede ser eliminada del lugar de trabajo por medio de la sustitución por otras alternativas no tóxicas. Un plaguicida puede ser sustituido por otros compuestos menos tóxicas no químicos o indagando otros tipos de alternativas químicas menos peligrosas. Si se hace sustitución por otras alternativas químicas, se debe tener en cuenta los

envases adecuados, utilizar plaguicidas menos volátiles, cambiar por otra forma física más adaptable y reemplazar un concentrado emulsificable por una fórmula granular o un producto encapsulado, todo esto con el fin de minimizar los riesgos de manipulación (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente et al., 2009).

El uso del plaguicida puede hacerse en un lugar separado del resto del lugar de trabajo o colocando una barrera física entre el proceso y las personas, se pueden utilizar áreas separadas para almacenar, fraccionar, diluir y mezclar preparados de plaguicidas, que tenga acceso limitado a los empleados autorizados. También es recomendable almacenar los plaguicidas en un edificio separado o en un área cercada (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente et al., 2009).

7.1. Métodos de Prevención en Personas Laboralmente Expuestas a los Plaguicidas

Primero es importante hacer una identificación de peligros y una evaluación de riesgos. Para esto, se debe tener en cuenta las tareas y actividades para identificar las condiciones de exposición a los plaguicidas en los lugares de trabajo y que situaciones tener en cuenta para disminuir la exposición de los trabajadores (Ministerio de la Protección Social, 2007). Se pueden llevar a cabo un inventario de plaguicidas y agentes químicos asociados, revisión de las fuentes de información, inventario de procesos e identificación de las circunstancias de exposición de la fuerza laboral.

En la elaboración de un inventario de plaguicidas se tiene en cuenta las materias primas, formulaciones, productos intermedios, mezclas, productos finales y residuos generados. También

se identifica la presentación original del plaguicida, si es en polvo, líquido, granulado, micro encapsulado o concentrado emulsionable. Es importante considerar otras sustancias químicas de uso en mantenimiento general, limpieza y desinfección, Por último se debe tener en cuenta las propiedades fisicoquímicas como el tipo de compuesto, estabilidad química, categoría toxicológica, presión de vapor, liposolubilidad (coeficiente partición octanol/agua) y el grado de ionización (Ministerio de la Protección Social, 2007).

Se debe recopilar información técnica y de peligrosidad de las sustancias químicas por medio de revisión de documentos y archivos, inspección directa de los productos utilizados en el lugar de trabajo, consultar con los trabajadores, revisión de etiquetas y rótulos de los recipientes contenedores, estudio y aplicación de las hojas datos de seguridad de materiales (Hojas de Datos de Seguridad de Materiales O MSDS) que son suministradas por los fabricantes o las fichas internacionales de seguridad química (International Chemical Safety Cards o ICSC) que se encuentran disponibles en internet y consultar hojas de datos de seguridad específicas para plaguicidas preparadas por la OMS/OPS/HEP (División de Salud y Ambiente) (Ministerio de la Protección Social, 2007).

También se debe consultar los sistemas de clasificación de peligrosidad y etiquetado establecidos por organismo internaciones como el Sistema Globalmente Armonizado (SGA) de la ONU, la Comunidad Europea CE, la National Fire Protection Association (NFPA) y la Agencia Internacional para la investigación de Cáncer (IARC) (Ministerio de la Protección Social, 2007).

Por último es importante tener los datos actualizados de los valores límites de exposición ocupacional y los indicadores biológicos de exposición actualizados definidos por organizaciones internacionales como la ACGIH (TLVs), NIOSH (REL), OSHA (PEL), DFG (MAK) y AIHA (WEELS). Consecuentemente es valioso consultar la legislación nacional específica que se pueda

aplicar en relación con el uso de plaguicidas en el lugar de trabajo (Ministerio de la Protección Social, 2007).

Es primordial puntualizar de forma detallada las operaciones del proceso productivo, identificar los plaguicidas utilizados en cada una de las etapas del proceso, teniendo en cuenta su uso, el estado físico, el tipo de sustancias, las formas de uso y manipulación. También se debe tener en cuenta las diferentes áreas de trabajo e incluir las secciones de producción, formulación, compra, venta, transporte y almacenamiento. Por último se deben determinar las actividades de carga y descarga, uso y manipulación, envase y transferencia, etiquetado y rotulado, mantenimiento, limpieza y disposición de desechos (Ministerio de la Protección Social, 2007).

El Ministerio de la Protección Social (2007) afirma: Normalmente la disminución del riesgo de presentar una intoxicación aguda por exposición ocupacional se da por el control de aspectos como:

- Nivel de capacitación de los trabajadores en relación con el uso, manejo y disposición de plaguicidas.
- Duración y frecuencia de exposición.
- Tipo de elementos de protección que utilicen.
- Tipo de producto que se utiliza y la cantidad del mismo.
- Características físico-químicas del producto usado.
- Condiciones ambientales al momento de la aplicación.
- Mantenimiento y uso apropiado del equipo de fumigación.
- Características de las actividades a realizar al ingresar en un área tratada.
- Hábitos en el trabajo y las medidas de higiene.

- Identificación de exposiciones extra laborales.

7.2. Elementos de protección personal en personas laboralmente expuestas a los plaguicidas y/o pesticidas

Al proteger al trabajador se busca evitar la absorción de plaguicidas a través de la piel, los pulmones, los ojos y la boca. Por esto, el objetivo de la protección personal es disminuir de forma considerable la exposición de los trabajadores que manejan plaguicidas. Los tipos de elementos de protección dependen de la peligrosidad de los compuestos químicos, que se puede encontrar en la etiqueta de cada plaguicida (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente et al., 2009).

Es de suma importancia que los trabajadores conozcan el riesgo al que están expuestos cuando realicen un trabajo manipulando plaguicidas. Es responsabilidad del empleador proporcionar la información correcta a los trabajadores, instruirlos sobre el empleo adecuado del plaguicida, comprobar que los equipos de aplicación estén en buenas condiciones y suministrar los elementos de protección especiales para dicho trabajo.

La persona a la que se le confió el uso de los elementos de protección personal especial debe tener en cuenta que su uso es personal, debe llevar registro de las horas en que lo usa, estar capacitado sobre la limpieza de los mismos y tener en cuenta si los filtros deben ser sustituidos periódicamente. Adicionalmente, los plaguicidas deben aplicarse sólo cuando se utilice un buen equipo de aplicación que tenga un buen mantenimiento para disminuir filtraciones, escapes y

derrames (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente, Organización Panamericana de la Salud & Secretaria de Ambiente y Desarrollo Sustentable, 2009)

7.2.1. Ropa protectora.

En algunos casos no siempre es posible aplicar medidas técnicas de control. Debido a esto la importancia de la ropa protectora. La prenda necesaria depende de los efectos nocivos del plaguicida y de la forma en que se utiliza. En la etiqueta del plaguicida debe estar de forma clara la indicación de que tipo de protección especial se requiere teniendo en cuenta su toxicidad, por ejemplo si se manipulan o aplican plaguicidas formulados con solventes se debe utilizar un traje de tela resistente a químicos (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente, et al., 2009).

Es notable la importancia de proteger el cuerpo tanto como sea posible con un material apropiado con el fin de impedir que los plaguicidas lo contaminen. Se debe usar un overol (mameluco entero) de trabajo, pantalones y camisa de mangas largas. Con esto se busca cubrir más del 85% de la piel. La ropa de algodón lavable sin agujeros es adecuada para la mayoría de plaguicidas. La ropa debe tener un cierre o botones en el frente para cerrar hasta el cuello y estar abotonado siempre que se trabaja, si se está en lugares de trabajo o manipulando los plaguicidas o en el lugar de almacenamiento (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente et al., 2009).

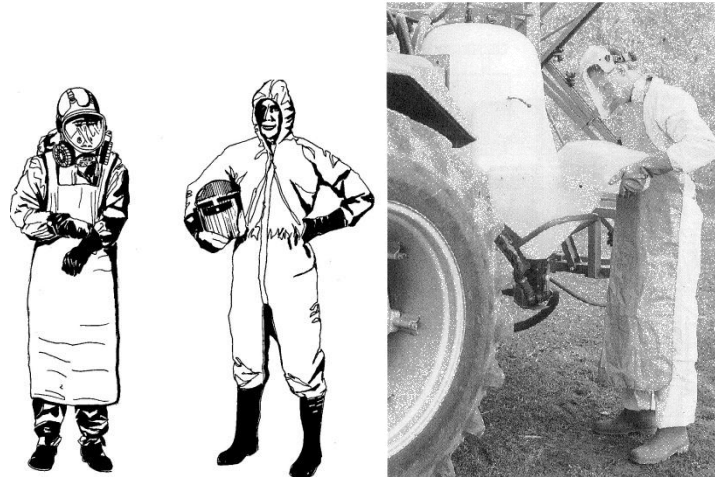


Figura 60. Ropa Protectora. Fuente: Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente, Organización Panamericana de la Salud & Secretaria de Ambiente y Desarrollo Sustentable (2009)

7.2.2. Protección de la cabeza.

La cabeza se puede proteger con una única prenda o con una careta con capucha. La ventaja de ese tipo de prenda combinada es que garantiza la protección del cuello e impide que los plaguicidas se derramen sobre la capucha y se ensucie la ropa de trabajo que se lleva debajo. La protección de la cabeza debe cubrir todas sus partes por encima de los hombros, con excepción del rostro. El material debe ser resistente a la penetración de plaguicidas (IPCS Programa Internacional de Seguridad en las Sustancias Químicas, 1993).

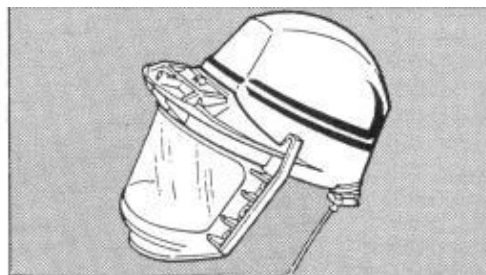


Figura 61. Protección de la Cabeza. Fuente: IPCS Programa Internacional de Seguridad en las Sustancias Químicas (1993)

7.2.3. Protección de los ojos y cara.

Es importante utilizar una careta que cubra la totalidad de la frente y el rostro hasta debajo de la mandíbula para que se proteja de salpicaduras accidentales de productos químicos peligrosos mientras se abren los recipientes o se vierte el líquido. Se debe tener gafas de protección que no sean ahumadas cuando se manipulan polvos o gránulos (IPCS Programa Internacional de Seguridad en las Sustancias Químicas, 1993).

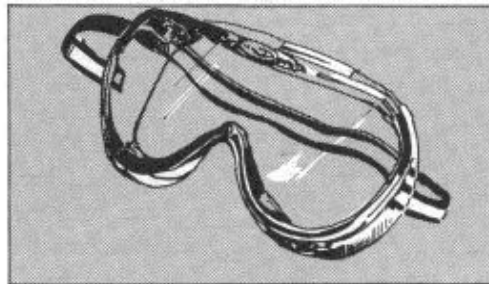


Figura 62. Protección de los ojos. Fuente: IPCS Programa Internacional de Seguridad en las Sustancias Químicas (1993)

Cuando se manipula, se mezcla, se carga o se rocía los plaguicidas siempre se deben proteger los ojos. Se puede utilizar una visera, una hoja curva de plástico transparente unida al sombrero o a una banda sostenida por la cabeza o usando anteojos protectores que se adhieran al rostro alrededor de los ojos, aunque es un poco incómodo en climas cálidos (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente et al., 2009).

Todo el equipo de protección para los ojos se debe mantener limpio y lavado en su superficie exterior e interior. El equipo que se encuentre rayado o dañado debe ser reemplazado par que no cause cansancio en la vista y obstaculice las tareas (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente et al., 2009).

7.2.4. Protección respiratoria.

Este tipo de protección es de suma importancia. Se utilizan mascarillas de protección respiratoria que cubran la mitad del rostro, la nariz y la boca o toda la cara (nariz, boca y ojos). Su función es la de impedir que se respiren sustancias agroquímicas peligrosas (IPCS Programa Internacional de Seguridad en las Sustancias Químicas, 1993). Para hacer fumigación es importante proporcionar un suministro de aire independiente. Debe utilizarse un respirador para evitar la inhalación de polvos, vapores y gases. Los trabajadores que aplican vapores y gases deben recibir una capacitación específica (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente et al., 2009).

Durante la fumigación con formulaciones poco peligrosas se puede utilizar una máscara con filtro químico. Un dispositivo de filtración de la mascarilla elimina las sustancias peligrosas por absorción o filtración. La filtración se da por medio de un tamiz metálico (IPCS Programa Internacional de Seguridad en las Sustancias Químicas, 1993). La máscara debe ser lavada al final de la jornada laboral o de la aplicación. El filtro debe descartarse por el mismo procedimiento con el que se descartan los envases de plaguicidas por estar contaminados (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente et al., 2009).

Si son plaguicidas altamente peligrosos, el aire se filtra a través de un tubo o filtro que contiene otras sustancias químicas que absorben o adsorben estas sustancias peligrosas. En muchos países se fabrican mascarillas teniendo en cuenta normas nacionales. Es importante que el trabajador se asegure que las mascarillas se ajusten bien a la nariz y la boca, y que haya sido capacitado adecuadamente sobre su uso y mantenimiento. Los tubos deben renovarse de forma periódica y las máscaras deben reemplazarse regularmente para garantizar una adecuada protección (IPCS Programa Internacional de Seguridad en las Sustancias Químicas, 1993).

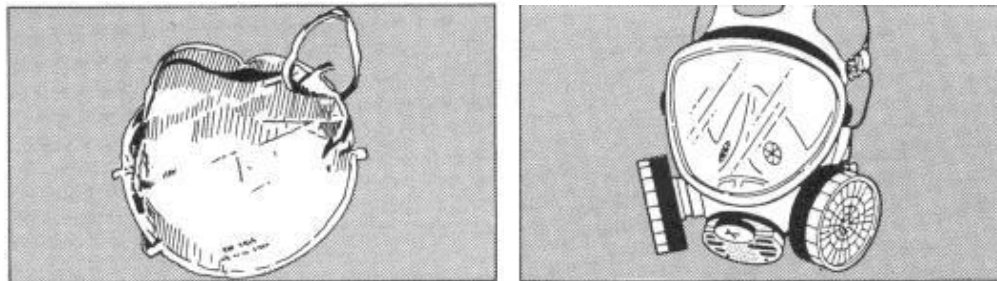


Figura 63. Protección Respiratoria. Fuente: *IPCS Programa Internacional de Seguridad en las Sustancias Químicas (1993)*

7.2.5. Guantes Protectores.

Este elemento de protección es necesario cuando se manipulan plaguicidas, ya que es común que se absorban a través de la piel o que causen quemaduras. Se recomienda que tenga un espesor mínimo de 0,4 mm, sin que pierda flexibilidad para tareas manuales y sencillas como apertura de recipientes o cambio de boquillas. No obstante, se debe tener en cuenta que el tipo de guante para una actividad particular depende del plaguicida y la extensión de tiempo de contacto (IPCS Programa Internacional de Seguridad en las Sustancias Químicas, 1993).

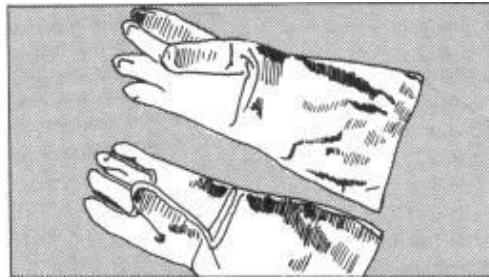


Figura 64. Guantes Protectores. Fuente: (IPCS Programa Internacional de Seguridad en las Sustancias Químicas, 1993)

Los guantes que se rompan o se agujereen deben ser cambiados de forma inmediata. Deben utilizarse guantes de plástico o de goma cuando se manejen plaguicidas. Los guantes de plástico no deben ser utilizados para manipular piretroides porque puede ser absorbido por el plástico. Deben utilizarse guantes de goma para manipular plaguicidas con base de solventes orgánicos. Los guantes que son impermeables deben higienizarse con regularidad en su superficie externa e interna. Deben lavarse puestos, antes de ser retirados, para evitar la exposición al plaguicida (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente et al., 2009).

7.2.6. Prendas de trabajo.

Se incluyen prendas como camisas, pantalones, faldas, calcetines y zapatos o botas. En múltiples ocasiones estas prendas son la principal protección de la piel cuando se utilizan productos con un bajo riesgo aplicado para el tratamiento de animales (IPCS Programa Internacional de Seguridad en las Sustancias Químicas, 1993).

Estas prendas deben caracterizarse por ser confortables para permitir el libre movimiento del cuerpo y los miembros, ser llevadas por la misma persona y no ser intercambiada, estar en buen estado, estar limpias y desprovistas de depósitos de productos agroquímicos, ser llevadas bajo la

ropa protectora para que queden completamente cubiertas y guardarse por separado de la ropa protectora para evitar la contaminación cruzada (IPCS Programa Internacional de Seguridad en las Sustancias Químicas, 1993).

7.2.7. Selección, utilización y mantenimiento del equipo protección personal.

El IPCS Programa Internacional de Seguridad en las Sustancias Químicas (1993) refiere: Es importante solicitar asesoramiento y tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Resistencia a los plaguicidas: La ropa protectora se confecciona con múltiples materiales que presentan distinta capacidad para resistir a la penetración. Se debe solicitar asesoramiento y seleccionar las prendas adecuadas teniendo en cuenta las instrucciones que figuran en la etiqueta del plaguicida. Normalmente, prendas como los guantes fabricados con neopreno, nitrilo o vitón y con un espesor no inferior a 0,4 mm son resistentes a la mayor parte de los plaguicidas. Las botas y los mandiles para resistir la contaminación por concentrados deben ser igualmente resistentes.
- Elección de las prendas de trabajo: Algunas prendas, como los guantes o los sombreros de algodón, lona, fieltro o cuero, presentan poca seguridad para ser utilizadas como equipo de protección mientras se manipulan plaguicidas muy peligrosas, debido a que absorben los líquidos. Esos líquidos a su vez son absorbidos a través de la piel y pueden provocar el envenenamiento del usuario.
- Confección a medida: Se recomienda que las prendas de trabajo se hagan a medida; de lo contrario, las prendas confeccionadas se deben elegir meticulosamente para que las costuras o junturas no se separen, con el fin de que los líquidos no puedan penetrar a través de los agujeros que se produzcan en los cosidos. No debe haber puntos que

retengan a los productos agroquímicos y no debe haber bolsillos o, de haberlos, deben estar todos dentro de la prenda de vestir.

- **Ajuste correcto:** Con frecuencia se llevan al mismo tiempo varias prendas de vestir protectoras. Cada una de ellas debe hacer juego con las demás para proporcionar la continuidad de la protección entre, por ejemplo, una capucha que se superponga a los hombros de un mono, las mangas del mono que se superponen a los guantes y un mandil que se superpone a las partes superiores de las botas.
- **Adecuación al usuario:** Las prendas protectoras no deben impedir al usuario realizar las tareas necesarias relacionadas con la manipulación de productos agroquímicos. Los guantes no deben ser tan grandes ni rígidos para impedir el movimiento de los dedos al cambiar la boquilla del pulverizador. El usuario debe poder moverse con soltura sin ser limitado por el tamaño excesivo o por el mal diseño de cualquier prenda de trabajo.
- **Lavado:** Todas las prendas utilizadas al trabajar con productos agroquímicos deben ser lavables sin que se retenga ninguna sustancia en los «puntos de retención».
- **Limpieza inicial.** La ropa de trabajo que utilizar el trabajador al comienzo de cada día debe estar limpia, seca y en buen estado. Las diversas prendas se deben examinar para ver si hay indicios de desgaste, en cuyo caso se deben reparar o cambiar (IPCS Programa Internacional de Seguridad en las Sustancias Químicas, 1993).

7.3. Protección personal de acuerdo a la tarea realizada por personas laboralmente expuestas a los plaguicidas

Los supervisores se deben asegurar de que los trabajadores lleven toda la protección adecuada para cada operación y en el campo de trabajo debe llevar la protección apropiada. También es responsable de ver que el agua para el lavado siempre esté disponible, que los trabajadores se laven antes de beber y comer, de que la ropa y el equipo protector sean lavados al final de cada día o de las tareas. Adicionalmente, deben verificar con frecuencia que el equipo de aplicación funciones de forma eficiente y no presente derrames y hacer seguimiento de las normas de higiene para la protección de los trabajadores (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente et al., 2009).

7.3.1. Protección personal en aplicación con mochila.

El aplicador del equipo debe sostenerse de forma que el spray se aplique a un lado del aplicador, con el viento en contra y en el ángulo correcto en la dirección que se camina para no caminar sobre suelo contaminado. El cuerpo y los pies deben estar protegidos. Cuando el inyector este bloqueado se debe reemplazar por un inyector limpio. El rociado debe hacerse a favor del viento y se recomienda que este viento de sobre la espalda. Las conexiones de las mangueras deben ser revisadas con regularidad para prevenir escapes y derrames sobre la espalda y en la ropa (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente et al., 2009, p. 126).

7.3.2. Protección personal con rociadores manuales.

Generalmente estos rociadores son también utilizados para aplicar plaguicidas con efecto residual en el hogar y sus alrededores para controlar plagas de importancia en salud pública. Se debe utilizar elementos de protección personal para proteger cara, cuerpo y pies, por ejemplo se

utiliza el sombrero de ancha impermeable, cuando el rocío se dirige hacia arriba (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente et al., 2009, p. 127).

7.3.3. Protección personal con rociado mecánico.

Los rociados mecánicos se utilizan con frecuencia para aplicar plaguicidas sobre las cosechas, hacia arriba, a la altura de los árboles y para generar neblinas cuando son usados en ciudades para controlar las plagas de insectos. La acción de cargar un rociador mecanizado y su manipulación puede ser peligroso dependiendo de la toxicidad del plaguicida usado. Los trabajadores deben llevar protección para el cuerpo y los pies y los que cargan equipos deben llevar máscaras o viseras, guantes y delantales de protección adecuados (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente et al., 2009, p. 128).

Durante la aplicación de plaguicidas por neblina, los trabajadores deben cubrirse la boca y nariz, y los operadores del equipo deben utilizar máscaras apropiadas. Cuando se utilicen plaguicidas moderados o sumamente peligrosos, puede ser necesario el uso de un respirador (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente et al., 2009, p. 128).

7.3.4. Protección personal con espolvoreado de plaguicidas y/o pesticidas.

Cuando se hace espolvoreado de plaguicidas implica la utilización de un plaguicida que se presenta formulado en polvo y es aplicado a mano o mediante un aplicador motorizado. Este método de aplicación hace que el polvo se adhiera a la ropa y al sudor, por esto, el cuerpo y los pies deben estar protegidos y debe utilizarse una máscara anti polvo descartable. Los trabajadores deben aplicar el plaguicida en polvo de una manera que se evite el contacto directo con la nube de polvo. La dirección de la aplicación a seguir debe ser elegida de manera que el viento disperse

el polvo alejándolo del operador. En algunos países se utilizan geles que son más prácticos y seguros de manipular (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente et al., 2009, p. 129).

7.3.5. Protección personal en mezcla de plaguicidas y/o pesticidas

Cuando se hace la mezcla y preparación de los plaguicidas se hace la dilución de un principio activo (químico plaguicida) concentrado y se prepara la solución para su aplicación. La mezcla de dos plaguicidas diferentes no es una práctica aceptable. El riesgo de exposición es mayor para los trabajadores que realizan la mezcla que para aquellos que los aplican. Por esto, el trabajador que realiza esta mezcla debe utilizar una protección más segura y adecuada del cuerpo, pies, manos y ojos (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente et al., 2009, p. 130).

Cuando se realiza la mezcla y se vierte en el equipo de aplicación, debe usarse un delantal protector adecuado. La mezcla debe hacerse con una pala o agitador. Para esta tarea las manos deben estar siempre protegidas. Debe haber agua fácilmente disponible para lavar las salpicaduras de plaguicidas de la piel y ojos (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente et al., 2009, p. 130).

7.3.6. Protección personal en embolsado de plaguicidas y/o pesticidas.

Cada porción debe ser pesada y presentada de manera que sea adecuada y suficiente para usarse en una sola carga de la bomba aplicadora. Este procedimiento debe realizarse siempre bajo la supervisión de una persona calificada. El fraccionamiento y/o embolsado debe realizarse bajo condiciones adecuadas de iluminación y ventilación. Se debe identificar claramente en el

envoltorio de las fracciones para ser enviadas al campo el tipo de plaguicida que contiene (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente et al., 2009, p. 131).

Se debe proteger de forma correcta el cuerpo, los pies y las manos al realizar las tareas de fraccionamiento. Siempre debe utilizarse una máscara anti polvo. El piso del lugar de trabajo debe ser humedecido antes de limpiarse o barrerse. No se debe tocar el exterior de las bolsas con los guantes contaminados (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente et al., 2009, p. 131).

7.3.7. Protección personal en pilotos de aviones que aplican plaguicidas.

Los pilotos de los aviones que aplican plaguicidas deben tener una capacitación completa especialmente sobre los riesgos y peligros que representa la manipulación de plaguicidas y conocer los tipos de plaguicidas y su clasificación de riesgo. También deben asegurarse de no rociar a los trabajadores que se desempeñan como banderilleros, ni cosechas, áreas, viviendas o poblaciones que no sean el objetivo de su fumigación (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente et al., 2009, p. 139).

Estos trabajadores deben evitar todo contacto con el plaguicida, usar ropa apropiada y protección de pies, evitar llevar el polvo contaminado a la cabina evitando pisar áreas donde se mezcla el plaguicida, mantener el área de la cabina cerrada herméticamente mientras vuela para evitar que penetre el rocío o el polvo contenido en el aire, evitar volar sobre las áreas que acaba de tratar y considerar la dirección del viento, seguir las reglas para la protección por higiene al igual que todos los trabajadores que manipulan plaguicidas y tener especial cuidado cuando trabajan con compuestos organofosforados, por su efecto local sobre los ojos (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente et al., 2009, p. 131).

7.3.8. Protección personal en actividad del banderillero.

A veces se incorporan trabajadores que juegan el papel de banderilleros para indicar las áreas donde debe aplicarse el plaguicida en la fumigación aérea. Aunque esta práctica no es correcta. Su función es sostener una bandera de manera visible para indicar al piloto del avión fumigador el lugar donde se debe comenzar la aplicación del plaguicida desde el avión. El banderillero se expone a un riesgo serio ya que puede recibir rocío del plaguicida aplicada desde el avión. Esta tarea hoy en día puede ser realizada con la ayuda de un localizador satelital sin necesidad de exponer a las personas a plaguicidas tóxicos (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente et al., 2009, p. 133).

Los banderilleros deben tomar en cuenta la dirección del viento para colocarse de manera que puedan evitar ser rociados con plaguicidas. Se debe buscar otras alternativas para esta exposición peligrosa. Una alternativa sencilla y barata es colocar globos o banderas sobre postes para hacer las indicaciones correspondientes al avión fumigador. Los trabajadores que se encuentren en el campo durante esta fumigación deben estar protegidos con máscara, cuerpo, pies y cabeza (Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente et al., 2009, p. 133).

Conclusiones

El uso de los plaguicidas y/o pesticidas se encuentra ampliamente difundido en la agricultura por sus efectos de erradicación de plagas y vectores. Los órganofosforados son los más utilizados y representan un alto grado de exposición en el ser humano, debido a que puede haber contaminación de los suelos, agua, alimentos y por restos de polvo de estos compuestos en la ropa del trabajador.

Debido a que se han encontrado muchas enfermedades en los trabajadores del sector agrícola que aparentemente no están asociados a la exposición por los plaguicidas y/o pesticidas, se han desarrollado múltiples estudios para determinar la relación entre el uso de estos compuestos químicos y las patologías relacionadas anteriormente, dando como resultado un alto porcentaje de asociación entre causa y efecto por la exposición prolongada a estos componentes; dentro de las asociaciones más relevantes se encuentra el desarrollo de cancer, intoxicaciones agudas y crónicas, alteraciones reproductivas y malformaciones congénitas.

Los plaguicidas y/o pesticidas ingresan al organismo por la vía cutánea, respiratoria o digestiva; la primera constituye la ruta común de penetración así como la forma más frecuente de intoxicación laboral. Los riesgos de estos dependen de su toxicidad, niveles de exposición y dosis absorbida.

Entre las patologías más frecuentes presentadas en el ser humano por la exposición a plaguicidas y/o pesticidas por un período largo de tiempo se encuentran el cáncer como el cáncer cutáneo, en la medula ósea, sarcomas, leucemia mieloide y sarcomas en tejido blando; daños al sistema reproductivo como cáncer de mama y de testículo, endometriosis, muerte embrionaria y fetal, reducción del recuento espermático y de la calidad del espermatozoide, disminución del nivel de testosterona y modificación de la concentración de las hormonas tiroideas; daños en el hígado como hepatitis tóxica; y alteraciones a nivel cerebral como pérdida de memoria, pérdida de memoria, ansiedad, cambios en el carácter y dificultad para concentrarse. Que se puede presentar tanto en hombres como mujeres, siendo un mayor porcentaje los primeros, ya que representan más del 50% de la fuerza laboral con estos compuestos.

Uno de los efectos más representativos en la salud humana son las alteraciones a nivel reproductivo. En el hombre puede producir consecuencias primarias como esterilidad porque afecta la producción y calidad de la espermatozoide, altera los niveles de testosterona y afecta la función tiroidea y gonadal. Y consecuencias severas como el cáncer de próstata y testículo.

En la mujer las alteraciones más frecuentes a nivel reproductivo por la exposición a plaguicidas y/o pesticidas son la endometriosis afectando el tejido que recubre el útero produciendo un crecimiento fuera de la matriz, lo que lleva a sufrir dolor y a relacionarlo con la infertilidad en algunos casos, otra de las alteraciones frecuentemente producidas por el uso de plaguicidas es la probabilidad de sufrir cáncer de mama; adicionalmente, cuando se encuentran en la etapa de gestación estos tóxicos pueden llegar a afectar el feto produciéndole malformaciones

en mayor grado para las categorías circulatorias y respiratorias, anomalías musculoesqueléticas entre otros llegando a producir en otros casos la muerte.

Frente al método utilizado en la presente monografía se encuentra que es efectivo y adecuado frente al desarrollo de toda la información, ya que hay fuentes primarias y secundarias amplias para llevar a cabo una síntesis de forma ordenada y concreta. Esto permite hacer un análisis acorde a la problemática actual por el uso de plaguicidas y/o pesticidas. No obstante, presenta limitaciones frente a las fuentes a nivel de Colombia, ya que faltan más estudios que aporten información para el desarrollo de políticas a nivel nacional

Recomendaciones

Es de gran relevancia ampliar las investigaciones científicas que lleven a evidenciar las alteraciones y patologías en el ser humano asociados a la exposición de plaguicidas y/o pesticidas, con el fin de desarrollar perfiles epidemiológicos de morbilidad y mortalidad para llevar un seguimiento adecuado de dichas enfermedades.

Es importante llevar a cabo seguimientos y exámenes periódicos a los trabajadores expuestos a los plaguicidas y/o pesticidas, especialmente a los que puedan tener más factores de riesgo, con el fin de implementar medidas de prevención para disminuir la presencia de estas alteraciones.

En la actualidad se está tomando conciencia de los efectos nocivos de los plaguicidas y/o pesticidas en el ambiente y el ser humano. Por esto es importante buscar sustituir estos productos químicos por otros compuestos que tengan un mecanismo de acción similar pero con efectos tóxicos menores.

En Colombia, se han empezado a desarrollar estudios clínicos para demostrar la relación de los efectos de los plaguicidas y/o pesticidas en el sistema reproductor del hombre y la mujer.

Adicionalmente, se han implementado métodos para disminuir los riesgos que vienen del uso de esos productos por medio de generación de políticas, que conlleva la identificación de peligros, evaluación de riesgos y el uso de elementos de protección adecuados para dichas tareas.

Frente a las diversas patologías presentadas en el ser humano por la exposición a los plaguicidas y/o pesticidas es importante la implementación de políticas y el uso de elementos de protección, que eviten riesgos a corto y largo plazo, que pueden acarrear consecuencias calamitosas en la salud.

Frente al método que se utilizó en esta monografía se sugiere modificarlo, teniendo en cuenta artículos científicos realizados solamente en Colombia frente a alteraciones reproductivas en hombre y mujeres expuestos a plaguicidas y/o pesticidas en la actividad agrícola. No obstante, se debe hacer en años posteriores, cuando haya un desarrollo más amplio de investigaciones clínicas a nivel nacional.

Bibliografía

- Abuín, A., & Porrata, C. (2009). *¿Son bioequivalentes y seguros los transgénicos? Una perspectiva biomédica*. Funes-Monzote, F. y Freyre, E. (eds.). *Transgénicos ¿Qué se gana? ¿Qué se pierde?* La Habana, Cuba: Publicaciones Acuario.
- Acosta, J. (2009). *Alimentos transgénicos: entre grandes esperanzas e ilusiones perdidas*. Funes-Monzote, F. y Freyre, E. (eds.). *Transgénicos ¿Qué se gana? ¿Qué se pierde?* La Habana, Cuba: Publicaciones Acuario.
- Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. (2008). *Resumen de Salud Pública Diazinón*. Recuperado el 15 de junio del 2015 de http://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs86.pdf
- Aiman, J., Griffin, J., Gazak, J., Wilson, J., & MacDonald, P. (1979). Androgen insensitivity as a cause of infertility in otherwise. *N Engl Med*, 300; 223-227.
- Alfonso, M., Diaz-Rubio, E., & Loboff, B. (2003). Manejo de los Tumores Germinales Testiculares en Estadio Precoz. *Revisiones de Cáncer*, 17(5):199-204. (2010: 347-309). *American Joint Committee on Cancer. Breast. In: AJCC Cancer Staging Manual*. New York. Springer: 7th ed.

Aprea, C., Sciarra, G., Orsi, D., Boccalon, P., Sartorelly, P., & Sartorelly, E. (1996). Urinary excretion of alkylphosphates in the general population. *Sci Total Environ*, 177(1-3): 37-41.

Arbuckle, T., Schrader, S., Cole, D., Hall, J., Bancej, C., Turner, L., & Claman, P. (1999). "2,4-Dichlorophenxyacetic acid residues in semen of Ontario farmers". *Reprod Toxicol*, Nov-Dec: 13,(6) : 421-9.

Arredondo, E. S., Rojas Garcia, E., Solis Heredia, J., Henandez Ochoa, I., & Quintanilla Vega, B. (15 de 1 de 2006). *Evaluacion del Daño al ADN en Espermatozoides Humanos expuestos a Plaguicidas Organofosforados*. Obtenido de www.respyn.uanl.mx/especiales/2006/ee-15-2006

Arrones, S. (14 de Enero de 2014). *Oligospermia*. Obtenido de www.oligospermia.es/la-contaminacion-reduce-la-calidad-seminal-y-provoca-oligospermia/

Ascuasiati, Antonio Alfaú (2012). *Plagas domésticas: Historia – Patologías – Plaguicidas – Control*. Recuperado el 6 de mayo del 2015, de <https://books.google.com.co/books?id=29jnczPBAqgC&pg=PA13&dq=clasificaci%C3%B3n+de+los+plaguicidas&hl=es&sa=X&ei=8twvVaVN8WwsATe5IHwBA&ved=0CEg6QAEwCA#v=onepage&q=clasificaci%C3%B3n%20de%20los%20plaguicidas&f=false>

Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente, Organización Panamericana de la Salud & Secretaria de Ambiente y Desarrollo Sustentable. (2009). *Herramienta de Capacitación para el manejo responsable de plaguicidas y sus envases*. Recuperado el 25 de julio del 2015 de <http://publicaciones.ops.org.ar/publicaciones/otras%20pub/Pubplaguicidas.pdf>

Astroff, A., Freshwater, K., & Eingenberg, D. (1998). Comparative organophosphate-induced effects observed in adult and neonatal Sprague-dawley rats during the conduct of multigeneration toxicity studies. *Reprod Toxicol*, 12(6): 619-45.

Avis, N., Crawford, S., Manuel, J., & et al. (2005). Quality of life among younger women with breast cancer. *J Clin Oncol*, 23:3322-3330.

Azim, H., Santoro, L., Pavlidis, N., Gelber, S., Kroman, N., Azim, H., & Peccatori, F. (2011). Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer*, 47: 78-83.

Badii Zabeh, Mohammad Hosein., & Varela, S., (2008). Insecticidas Organofosforados: Efectos sobre la Salud y el Ambiente. *Culcytt*, 5 (28), 5-17. Recuperado el 8 de mayo del 20015 de dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/2881125.pdf

Barranco Ruiz, F., Blasco Morilla, J., Mérida Morales, A., Muñoz Sanchez, M.A., Jareño Chaumel, A., Carrasco Cozar, J., Guerrero Pabon, R., Gil Cebian, J., Martín Rubí, C & Rodríguez Rodríguez. (1999). *Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos*. Recuperado el 15 de mayo del 20015 de <http://tratado.uninet.edu/indice.html>

Barreda Ferraz, Diego Gómez. (1999). *Comportamiento de Herbicidas residuales en suelos. Posible contaminación de acuíferos*. (Doctorado). Escuela Técnica Superior de Ingenieros Agrónomos, Valencia, España. Recuperado el 25 de mayo del 2015 de <https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/5647/tesisUPV962.pdf>

Batata, M., Chu, F., Hilaris, B., Whitmore, W., & Golbey, R. (1982). Testicular Cancer in Cryptorchids. *Cancer*, 49: 1023.

- Becker , K., Bilezikian, J., Bremner, W., Hung, W., Kahn, C., & Loriaux, D. (2001). *Male hypogonadism. Principles and Practices of endocrinology and metabolism*. Philadelphia: JB Lippincott.
- Bellés, Xavier (1988). *Insecticidas Biorracionales*. Recuperado el 18 de mayo del 2015 de https://books.google.com.co/books?id=43IZwoQJzugC&pg=PA384&dq=hormonas+feromonas+insecticidas&hl=es&sa=X&ei=UdguVc_AE6bLsATQpICIBA&ved=0CB8Q6AEwAQ#v=onepage&q=hormonas%20feromonas%20insecticidas&f=false
- Benedico E., Carod (2002). Herbicidas, ¿qué debemos saber los profesionales de Atención Primaria? *Semergen-Medicina de Familia*, 28 (8), 424-28.
- Bonde, J., Gwereman, A., & Ernst, E. (1996). . Identifying environmental risk to male reproductive function by occupational studies: logistics and design options. *Occup Environ Med*, 53(8):511.
- Botello V, Alfonso., Rendón von Osten, Jaime., Gold Bouchot, Gerardo & Agraz Hernández, Claudia. (2005) *Golfo de México, Contaminación e Impacto Ambiental: Diagnóstico y Tendencias*. Recuperado el 28 de abril del 2015 de <https://books.google.com.co/books?id=WwuryOF1jUEC&pg=PA207&dq=plaguicidas+organoclorados&hl=es&sa=X&ei=NOEiVcPzEIVFsAXpYCICA&ved=0CCEQ6AEwAQ#v=onepage&q=plaguicidas%20organoclorados&f=false>
- Brett, T. (1998). An Analysis of Digital Rectal Examination and Serum-Prostate-Specific Antigen in the Early Detection of Prostate cancer in General Practice . *Fram Pract*, 15-529-33.
- Burleson, G., & Munson, J. (1995). *Modern Methods in Immunotoxicology*. Nueva York: Wiley.

- Bustos-Obregón, E., & González-Hormazabal, P. (2003). Effect of a single dose of malathion on spermatogenesis in mice. *Asian J Androl*, 5(2): 105-7.
- Carney, E. (1994). An integrated perspective on the developmental toxicity of ethylene glycol. *Rep Toxicol*, 8:99-113.
- Castro, V.L., Tambasco, A. J., Paraíba, L. C & Tambasco, D. D. (1999) Cytogenetic and Teratological Effects of Mancozeb Pre Natal Exposure on Rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 42 (2)12-20. Recuperado el 13 de mayo del 2015 de <http://www.scielo.br/pdf/babt/v42n2/a01v42n2.pdf>
- Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud Programa de Salud Ambiental, Organización Panamericana de la Salud & Organización Mundial de la Salud. (1993). *Cipermetrina: Guía para la salud y la Seguridad*. Recuperado el 1 de junio del 2015 de <http://www.bvsde.ops-oms.org/bvsacd/eco/036116.pdf>
- Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud Programa de Salud Ambiental, Organización Panamericana de la Salud & Organización Mundial de la Salud. (1993). *Fenvalerato: Guía para la salud y la Seguridad*. Recuperado el 1 junio del 2015 en <http://www.bvsde.ops-oms.org/bvsacd/eco/005831.pdf>
- Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud Programa de Salud Ambiental, Organización Panamericana de la Salud & Organización Mundial de la Salud. (1993). *Deltametrina: Guía para la salud y la Seguridad*. Recuperado el 2 de junio del 2015 de <http://www.bvsde.ops-oms.org/bvsacd/eco/003566.pdf>
- Charles Galceran, J., & Perez Segura, C. (2000). Tratamiento del Cancer de Prostata Hormoindependiente. *Rev. Oncol*, 2:67-8.

- Chay, U. (2004). *A. Relación entre la exposición a plaguicidas y sus efectos en la salud reproductiva en trabajadores agrícolas y sus familias de Muna, Yucatán. UADY, 2004.*
Yucatán: Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina,.
- Choudhary, N., Goyal, R., & Joshi, S. (2008). Effect of malathion on reproductive system of male rats. *J Environ Biol*, 29(2): 259-62,.
- Cnattingius, S., Haglund, B., & Kramer, M. (1998). Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study. *BMJ*, 316: 1483-7.
- Cohen, J., Giligan, A., Esposito, W., Schimmel, T., & Dale, B. (1997). Ambient air and its potential effects on conception in vitro. *Hum Reprod*, 12(8):1742-49.
- Constine, L., Woolf, P., Cann, D., Mick, G., McCormick, K., Raubertas, R., & et al. (1993). Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation for brain tumors. *N Engl J. Med*, 328: 87-94.
- Contran, R., Kumar, V., & Robins, S. (2000). *Patología estructural y funcional*. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill 6ta edición.
- Contreras, H., Badilla, J., & Obregon, E. (1999). Morphofunctional disturbances of human sperm after incubation with organophosphate pesticides. *Biocell*, 23:135-141.
- Córdoba, D. (2006). *Toxicología*. Bogota. Colombia: Manual Moderno.
- Curtis, K., Savitz, D., Weinberg, C., & Arbuckle, T. (1999). "The effect of pesticide exposure on time to pregnancy". *Epidemiology*, Mar- 10 (2): 112-7.

D'Hooghe, T., Debrock, S., Hill, A., & Meuleman, C. (2003). Endometriosis and Subfertility: Is the Relationship Resolved? *Semin Reprod Med*, 21:243-54.

Darbre, P., Aljarrah, A., Miller, W., & et al. (2004). Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol*, 24-5-13.

Díaz Díaz, David., Munuera, Luis., Finn, M.G. (2010). Hacia la búsqueda de nuevos electrófilos: formamidinas de urea. *Anales de la Real Sociedad Española de Química* 106 (2) 104-111. Recuperado el 25 de mayo de <http://digital.csic.es/bitstream/10261/47866/1/Hacia%20la%20b%C3%BAsqueda%20de%20nuevos%20electr%C3%B3filos.pdf>

Dmowski, W., Gebel, H., & Braun, D. (1994). . The Role of Cell-mediated Immunity in Pathogenesis of Endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 159:7-14.

Dorval, M., Guay, S., Mondor, M., & et al. (2005). Couples who get closer after breast cancer: Frequency and predictors in a prospective investigation. *J Clin Oncol*, 23.3588-3596.

Dwivedi, A., Agrawal, S., & Silva, Y. (2002). Abdominal Wall Endometriomas. *Dig Dis Sci*, 47:456-61.

Dudamel Wilmer & Dominique Wolbert. (2008). Modelado no isotérmico al equilibrio de plaguicidas en fase acuosa sobre carbón activado. *Interciencia*. 33 (1) 14-21. Recuperado de http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0378-18442008000100005&script=sci_arttext#

Ecobichon, D. (1996). *Toxic effects of pesticides*. In: *Klassen CD (Ed): Casarett and Doull's toxicology*. New York: Mc Graw Hill.

Elder , M., Maclaren, N., & Riley, W. (1981). Gonadal autoantibodies in patients with hypogonadism and/or Addison´s disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 52: 1137-1142.

Engel, L., O´Meara, E., & Schwartz, S. (2000). Maternal occupation in agriculture and risk of limb defects in Washington State, 1980-1993. *Scan J Work Environ Health*, Jun; 26(3): 193-8.

Farag, A., Eweidah, M., & El-Okazy, A. (2000). Reproductive toxicology of acephate in male mice. *Reprod Toxicol*, 14(5): 457-62.

Feldman, H., Goldstein, I., Hatzichristou, D., Krane, R., & McKinley, J. (1994). Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*, 151: 54-61.

Fernández Bremauntz, Adrián., Yarto Ramírez, Mario & Castro Díaz, José. (2005). *Las Sustancias Tóxicas Persistentes*. Recuperado el 24 de mayo del 2015 de https://books.google.com.co/books?id=AHxliaWTiwC&pg=PA78&dq=atrazina&hl=es&sa=X&ei=v7pcVYyRKsa_ggTtmoGYBA&ved=0CDkQ6AEwBQ#v=onepage&q=atrazina&f=false

Ferrer, Ana. (2003). Intoxicación por plaguicidas. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 26 (Supl1) 155-71. Recuperado el 1 de mayo del 20015 de <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v26s1/nueve.pdf>

Fontes Monteiro, José Luis., Veloso, Claudia de Oliveira., Selva Pereda, Susana B., Bottini, Esteban A., Bussi, Juan., Castiglioni, Jorge., Tancredi, Néstor, Rubio, María Angélica & Lissi Eduardo. (2004). *Química Sustentable*. Recuperado el 12 de mayo del 2015 de <https://books.google.com.co/books?id=DkQnfwlMuyUC&pg=PA231&dq=Permetrina&>

hl=es&sa=X&ei=_1OdVZX3D4SrNqbQgIgK&ved=0CCEQ6AEwAQ#v=onepage&q=P
ermetrina&f=false

Freda, P., & Wardlaw, S. (1999). Clinical review 110: Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 3859-3866.

García, A.M., Ramírez A & Lacasaña, M. (2002). Prácticas de utilización de plaguicidas en agricultores. *Gaceta Sanitaria*, 16 (3), 236-40. Recuperado de <http://scielo.isciii.es/pdf/gsv/v16n3/v16n3a04.pdf>

Gómez Chavarín, Margarita., Díaz Pérez, Rosalinda., Morales Espinosa, Rosario., Fernández Ruiz, Juan., Roldán Roldán, Gabriel & Torner, (2013) Carlos. Efecto de la exposición al pesticida rotenona sobre el desarrollo del sistema dopaminérgico nigro-estriatal en ratas. *Salud Mental*, volumen 36 (1), 1-8. Recuperado el 5 de mayo del 2015 de <http://www.scielo.org.mx/pdf/sm/v36n1/v36n1a1.pdf>

Gomez, U., & Agudelo, Y. (2008). . *Intoxicaciones en mujeres embarazadas Guías para el Manejo de Urgencias Toxicológicas*. Colombia: Ministerio de la Protección Social.

González Marquetti, Rosa A. (2000). Utilización de los Tiocarbamatos (Morfolinditiocarbamato). Vías de acción. *Revista Cubana*, 16 (1), 54-63. Recuperado de http://bvs.sld.cu/revistas/onc/vol16_1_00/onc11100.pdf

Grzeda, B., Le Bui, Warner, C., Pirucki, T., Dewey, L., Babich, M., & et al. (2002). Measurement of prostate-specific antigen by use of a novel blood collection and analytical system. . *Clin Chem* , (8):1272-8.

Groot de Restrepo, Helena & Ortiz Cuarán, Sandra Liliana. (2005). Glifosato ¿Riesgo humano? *Hipótesis / Apuntes científicos Uniandinos*, 6, 30-37. Recuperado el 29 de mayo del 2015 de <http://hipotesis.uniandes.edu.co/hipotesis/images/stories/ed06pdf/Glifosato.pdf>

Guazzelli, M. (11 de 10 de 1986). *Agrotóxicos, transgénicos y nanotecnología*. Obtenido de Red de Acción en Plaguicidas y Alternativas de América Latina: www.rap-al.org

Handelsman, D. (1985). Hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in renal failure, dialysis and renal transplantation. *Endocr Rev*, 151-182.

Hanke, W., & Hausman, K. (2000). "Reproduction disorders in women occupationally exposed to pesticides". *Med Pr*, 51(3):257-68.

Harada , T., Iwabe, T., & Terakawa, N. (2001). Role of Cytokines in Endometriosis. *Fertil Steril*, 76: 1 -10.

Harris, E., Mahendra, P., McGarregle, H., Lynch, D., & Chatterjee, R. (2001). Gynaecomastia with hypergonadotropic hypogonadism and Leyding cell insufficiency in recipients of high-dose chemotherapy or chemoradiotherapy. *Bone Marrow Transplant*, 1141-1144.

Hasegawa, A., Osuga, Y., Hirota, Y., Hamasaki, K., Kodama, A., Harada, M., & et al. (2009). Tunicamycin Enhances the Apoptosis induced by Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-inducing Ligand in Endometriotic Stromal Cells. *Human Reproduction*, 24(2): 408-14.

Henao, S., Finkelman, J., Albert, L., & De Koning, H. (1993). *Plaguicidas y salud en las Américas*. Washington DC: OPS; 1993. Washington: OPS.

Henderson, C., Griewe, G., Siegel, S., Peppas, D., Esther, T., & Moul, J. (2002). Rapidly progressing adenocarcinoma of the prostate presenting as prostatitis. *J Urol*, 168(2):638-9.

Hernandez, E., & Dorantes, B. (1999). Descargas del pezón. Correlación clínicopatológica. *Rev Mex Mast*, 1:12-23.

Hidalgo Ortiz, Carmen. (1999). Simplificación del tratamiento de muestra en el análisis de residuos de herbicidas en Aguas mediante aplicación de las técnicas cromatográficas acopladas LC-LC y SPE-LC. (Doctorado). Universitat Jaume I, Castellón, España. Recuperado el 20 de mayo del 2015 de <http://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/10414/hidalgo.pdf?sequence=1>

Holmes , M., Chen, W., Feskanich, D., & et al. (2005). Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*, 293-2479-2486.

Hsieh, Y., Chang, C., & Tsai , F. (2005). Receptor Alpha Dinucleotide Repeat and Cytochrome P450c17alpha Gene Polymorphisms are Associated with Susceptibility to Endometriosis. *Estrogen Fertil Steril*, 83.567-72.

Infanzon, R. M., & Waliszewski, S. (2008). Calidad de Semen y Contaminación. *Revista La Ciencia y el Hombre*, 50-55.

Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. (2013). *Documentación toxicológica para el establecimiento del límite de exposición profesional de paration*. Recuperado el 5 de junio del 2015 de http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/LEP%20_VALORES%20LIMITE/Doc_Toxicologica/Capitulos%2072_82/Ficheros/DLEP%2080.%20Paration.pdf

IPCS International programme on chemical safety. (1993). *Guía sobre Seguridad y Salud en el Uso de Productos Agroquímicos*. Recuperado el 20 de julio del 2015 de http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_protect/---protrav/---safework/documents/instructionalmaterial/wcms_235707.pdf

IPCS International programme on chemical safety (1992). *Methyl parathion: Health and Safety guide*. Recuperado el 20 de julio del 2015 de http://www.inchem.org/documents/hsg/hsg/hsg75_e.htm

Jaga, K., & Dharmani, C. (2003). Sources of exposure to and public health implications of organophosphate pesticides. *Rev Panam Salud Publica*, 14(3):171-85.

Jenkins, S., Olive, D., & Haney, A. (1986). Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol*, 67: 335-338.

Jimenez, L., García del Muro, J., & Germá, J. (2010). *Oncología Clínica*. Madrid: Momento Medico Iberoamericano .

Jubiz, W. (2002). *Testículos*. Cali.Colombia: Feriva.

Jubiz, W., & Cruz, E. A. (2007). Hipogonadismo masculino: Causas, genética, diagnóstico y tratamiento. *Colombia Medica*, 84.

Jung, S., Lee, K., & Koo, S. (2004). *Human Gene mutations. Gene Symbol: AR, disease: Androgen insensitivity syndrome*. Korea: Hum Genet.

Karges, B., & de Roux , N. (2005). Molecular genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann´s syndrome. *Endocr Dev*, 8: 67-80.

Kopplin, M. (24 de 3 de 2004). *Toxicologia Ambiental*. Obtenido de Evaluación de Riesgos y Restauración Ambiental: <http://toxamb.pharmacy.arizona.edu/c2.html>

Ladou, J. (1993, p.784). *Medicina Laboral*. Mexico DF: El Manual Moderno.

Ladron de Guevara , J., & Moya-Pueyo, V. (1995). *Toxicología Médica Clínica y Laboral*. Madrid, España: Interamericana Mc Graw- Hill.

Langendonckt, V., Casanas-Roux, A., & Donnez, F. (2002). Oxidative Stress and Peritoneal Endometriosis. *fertil Steril*, 77:861-70.

Larsen, S., Giwercman, A., Spano, M., & Bonde, J. (1998). A longitudinal study of semen quality in pesticide spraying Danish farmers. The ASCLEPIOS Study Group. *Reprod Toxicol*, 12(6): 581-89.

Larsen, S., Giwerman, A., & Spano, M. (1998). A longitudinal study of semen quality in pesticide spraying Danish farmers. *Reprod Toxicol*, 12:581-589.

Laufer, M. (2000). Premenarcheal Endometriosis without an Associated Obstructive Anomaly: Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Fertil Steril*, 74:15.

Lenys Mármol-Maneiro, J., Fernandez, J., Sanchez , J., & Siritl, Y. (2003). Perfil seminal en trabajadores expuestos a plaguicidas inhibidores de la colinesterasa. *Investigacion Clinica*, 44.(2):55.

Levalle, O. (2007). Patología Gonadal Femenina y Masculina . *SEGUNDO CONSENSO ARGENTINO SOBRE PATOLOGÍAS ENDOCRINOLÓGICAS* (pág. 133). Buenos Aires: RAEM.

Lumbroso, S., Wagschal, A., Bourguet, W., Georget, V., Mazen, I., Servant, N., & et al. (2004).

A New mutation of the androgen receptor, P 817A, causing partial androgen insensitivity syndrome: in vitro and structural analysis. *J Mol Endocrinol*, 32: 679- 687.

Malaspina, Igor Cruz., Lazarini, Edson., Silva Oliveira, Wandemberg Assis., Marcandalli, Luiz

Henrique & Alvarez Fillanueva, Felipe Carlos (2012). Épocas de la aplicación de desecantes en el cultivo de soja: tenor de agua y productividad. *Revista Ciencia Agronómica*. 43 (4), 749-756. Recuperado el 26 de mayo del 2015 de <http://www.scielo.br/pdf/rca/v43n4/v43n4a17.pdf>

Mármol- Maneiro, L., Fernández- D'Pool, J., Sanchez, B., & Sirit, Y. (2003). Perfil seminal en

trabajadores expuestos a plaguicidas inhibidores de la colinesterasa. *Invest Clin*, 44(2):105-17.

Maroni, M., Colosio, C., Ferioli, A., & Fait, A. (2000). Biological monitoring of pesticide

exposure: a review. Introduction. *Toxicology*, 143(1): 1-118.

Marshall, S., & Whorton, D. (1978). Effects of pesticides on testicular function. *Urology*, 11:257.

Martínez, L., Torres, W., & Pérez, C. (1997). Experiencia con el perfil biofísico fetal en nuestro

medio. *Rev Cubana Obstet Ginecol*, 23(1):31.

Mastrogiacono, I., Pagani, E., Novelli, G., Angelini, C., Gennarelli, M., & et al. (1994). Male

hypogonadism in myotonic dystrophy is related to (CTG)_n triplet mutation. *J Endocrinol Invest*, 17: 381-383.

McCurdy, S., Hansen, M., Weisskopf, C., Lopez, R., Schneider, F., Spencer, J., & et al. (1994).

Assessment of Azinphosmethyl exposure in California peach harvest workers. *Arch Environ Health*, 49(4): 289-96.

- Medina, Carlos., Allara, María., Izquierdo, Pedro., Sánchez, Egar., Piñero, María & Torres, Gabriel. (2010). Residuos de insecticidas organoclorados en yogurt firme de tres marcas comerciales, elaborado en Venezuela. *Revista Científica*, 20(2), 203-11.
- Meeker, J., & Hauser, R. (2010). *Exposure to polychlorinated bipheyls and reproduction* .
Obtenido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20377311>
- Meeker, J. D., Rayn, L., Pae, D., Herrick, R. F., Bennett, D. H., Bravo, R., & Hauser, R. (2004). The relation ship of urinary metabolites of carbaryl/naphthalene and chlorpyrifos with humen semen quality. *Environ Health Perspect Journal*, 1665-1670.
- Menéndez, Faustino Díaz (2009). *Higiene Industrial: Manual para la formación del especialista*. Recuperado el 20 de junio del 2015 de https://books.google.com.co/books?id=LNrQRHR0P2MC&pg=PA455&dq=definicion+de+plaguicida&hl=es&sa=X&ei=p60_Vfj9MoGTNs3lgbgG&ved=0CC0Q6AEwAg#v=onepage&q=definicion%20de%20plaguicida&f=false
- Ministerio de la Protección Social. (2007). *Guía de Atención Integral en Salud Ocupacional Basada en la Evidencia para Trabajadores Expuestos a Plaguicidas Inhibidores de la Colinesterasa (Organofosforados y Carbamatos) (GATISO-PIC)*. Recuperado el 26 de julio del 2015 de http://www.susalud.com/guias/guia_gatiso_exposicion_organofosforado.pdf
- Montiel, A., & Sánchez I., (1996). Estudio del comportamiento de la simazina en los suelos del olivar. Influencia del agua de escorrentía en la dinámica de la simazina sobre el suelo del olivar. *Boletín de Sanidad Vegetal, Plagas*, 5, 537-542. Recuperado el 29 de mayo del 2015 de <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2139382>
- Morales, A. (2000). Andropause: a misnomer for a true clinical entity. *Journal Urology*, 705.

Morell, Ignacio & Candela, Lucila. (1998). *Plaguicidas: Aspectos ambientales, analíticos y toxicológicos*. Recuperado el 2 de mayo del 2015 de <https://books.google.com.co/books?id=Ti3ZZRNiIaaYC&pG=PA12&dq=plaguicida&hl=es&sa=X&ei=N-kSVY70AsjCggS24IGQBg&ved=0CBsQ6AEwAA#v=onepage&q=plaguicida&f=false>

Moreno Esteban, B., Gargallo Fernandez, M., & Lopez de la Torre Casares, M. (1994). *Diagnostico y Tratamiento de endocrinologia*. Madrid: Ediciones Diaz de Santos S.A.

Morley, J., Kaiser, F., Perry, H., Patrick, P., Morley, P & Stauber, P. (1997). Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism*, 46: 410-413.

Motzer, R., & Bosl, G. (2008). *Harrison. principios de Medicina Interna*. Mexico: McGraw Hill.

Muñoz Cobo, Miguel Pastor (1992). La eficacia del herbicida simazina en el cultivo de olivar. *Revista Agropecuaria*. 723, 881-885. Recuperado el 5 de abril del 2015 de <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=792>

Murillo Arango, W., Salazar, D.F. (2011). *Tendencias verdes en la agricultura para el manejo y control de plagas*. Revista Tumbaga. 6, 63-92. Recuperado de <https://www.google.com.co/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&ved=0CAkQ5TVqFQoTCLiP9J1pMcCFYVeHgodszENFA&url=http%3A%2F%2Fdialnet.unirioja.es%2Fdescarga%2Farticulo%2F3944184.pdf&ei=5bDLVciIK4W9ebPjtKAB&psig=AFQjCNFy5ZHEBW5O3UCCj1TSA0YQRg0Reg&ust=1439498835725815>

Naeye, R. (1983). Maternal age, obstetric complications, and the outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol*, 61.210-6.

Nagao, R., Bereger, R., Perin, E., & Paulsen, C. (1986). Comparison of gonadal function between fertile and infertile men with varicoceles. *Fert Steril*, 46: 930-933.

Nakar, M., Hess, R., Moore, B., Guitroff, R., & Strader, L. (1994). Acute and long – term effects of a single dose of the fungicide carbendazon (Methyl-2- Benzimidazole carbamate) on the male reproductive system in the rat. Dep. of veterinary biosciencias. *Miyazaki Univ (Tapan) Government reports Announcements & Index Issue*, 15.

Navarro Expósito, F., Carballido Rodriguez, J., & Alvarez-Mon Soto, M. (2009). Cáncer de Testículo. *Medicine*, 10: 1807-16.

Nivia, E. (2000). *Mujeres y plaguicidas. Rapalmira y Ecofondo Colombia*. Colombia: Red de Acción en Plaguicidas y Alternativas de América Latina, RAP-AL.

Ongley, E.D (1997). *Lucha contra la Contaminación Agrícola de los Recursos Hídricos*. Recuperado el 26 de abril del 2015 de <https://books.google.com.co/books?id=LYdW3nQ3KvoC&pg=PA61&dq=evolución+de+los+plaguicidas&hl=es&sa=X&ei=5e4vVYyEKzHsQSyyID4Dw&ved=0CBsQ6AEwA#v=onepage&q=evolucion%20de%20los%20plaguicidas&f=false>

O'Leary, M., Baum, N., Blizzard, R., Blute, M., Cooper, T., & Dinnen, M. (2002). American Urological Association Gallup Survey: changes in physician practice patterns, satisfaction with urology, and treatment of prostate cancer and erectile dysfunction. *J Urol*, 168(2):649-52.

Olive, D., & Schwartz, L. (1993). Endometriosis. *N Engl J Med*, 328: 1759-69.

Oller Colom, M., Jimenez Navarrete, S., Hidalgo Garcia, A., Calvo Rosa, E., Pérez Herrera, R., & Castellanos Duarte, R. (2002). Actitud del Medico de Atención Primaria en la

Detección Precoz del Cáncer de Próstata mediante el Antígeno Prostático Específico. *Atencion Primaria*, 26:323-6.

Padungtod, C., Savitz, D., Overstreet, J., Christiani, D., Ryan, L., & Xu, X. (2000). Occupational pesticide exposure and semen quality among chinese workers. (In process citation). *J Occup Environ Med*, 42: 982-992.

Paranjape Kalyani, Gowariker Vasant, Krishnamurthy V.N. & Gowariker Sudha. (2014). *Pesticide Encyclopedia*. Recuperado el 15 de mayo del 2015 de <https://books.google.com.co/books?id=cnDHBgAAQBAJ&pg=PA148&dq=Dalapon&hl=es&sa=X&ei=-ABdVeLiAYfQtQXf6IBg&ved=0CFgQ6AEwBzgK#v=onepage&q=dalapon&f=false>

Peña , C., Carter , D., & Ayala-Fier, F. (2001). *Toxicología Ambiental. Evaluacion del Riesgo y Restauracion Ambiental*. Arizona: At the College of Pharmacy The University of Arizona.

Perez de Inestrosa , T., Martinez Lariosa, B., Torres, B., & Alvarez Pugab, A. (2012). Tumor Testicular. *Clinica de Medicina de Familia*, 5: 201-215.

Perez-Herrera, N., Polanco-Minaya, H., Salazar-Arredondo, E., Solís-Heredia, M., Hernandez-Ochoa, I., Rojas-García, E., . . . Quintanilla - Vega, B. (2008). PON1Q192R genetic polymorphism modifies organophosphorous pesticide effects on semen quality and DNA integrity in agricultural Workers from southern MexicoB. *B Toxicol Appl Pharmacol*, 230:261-268.

Perry, M. (2008). Effects of environmental and occupational pesticide exposure on human sperm: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 14(3): 233-42.

Petrelli, G., Figa-Talamanca, I., Tropeano, R., Tangucci, M., Cini, C., Aquilani, S., . . . Meli, P.

(2000). • “Reproductive male-mediated risk: spontaneous abortion among wives of pesticide applicators”. *Eur J Epidemiol*, Apr: 16 (4): 391-3.

PH, V. (2005). *AZF deletions and Y chromosomal haplogroups: history and based on sequence* .

USA: Hum Reprod Update.

Quiroz, G. (1985). *Anatomia Humana*. Mexico: Porrúa S.A , 25va Edición.

Rakha, E., & Reis-Filho, J. (2008). Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol*,

26:2568-2581.

Ramirez, J.A. & Lacasaña, M. (2001). Plaguicidas: Clasificación, uso, toxicología y medición de

la exposición. *Archivo Prevención Riesgos Laborales* 4 (2), 67-75. Recuperado el 11 de mayo del 2015 de <http://www.scsmt.cat/Upload/TextCompleto/2/1/216.pdf>

Ramón, L., Gilabert-Estellés, J., España, J., Romeu, A., & et al. (2005). mRNA Analysis of

Several Components of the Plasminogen Activator and Matrix Metalloproteinase Systems in Endometriosis using a Real-time Quantitative RT-PCR Assay. *Human Reproduction*, 20(1):272-8.

Recio, R., Robbins, W., Borja-Aburto, V., Moran-Martínez, J., Froines, J., Hernandez, R., &

Cebrian, M. (2001). Organophosphorous pesticide increases the frequency of sperm sex null aneuploidy. *Environ Health Perspect*, 109(12): 1237-40.

Red de Acción en Plaguicidas y sus Alternativas de América Latina (RAP-AL). (2005). *Diurón*.

Recuperado el 23 de mayo del 2015 de http://www.rap-al.org/db_files/Diuron.doc

Redwine, D. (2002). Diaphragmatic Endometriosis: Diagnosis, Surgical Management, and Long-

term Results of Treatment. *Fertil Steril*, 77:288-96.

Reese, K., Reddy, S., & Rock, J. (1996). Endometriosis in an Adolescent Population: The Emory Experience. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 9:125-8.

Reigart, J., & Roberts, J. (1999). *Recognition and Management of pesticide poisoning*. Washington DC: Environmental Protection Agency.

Reinel Muñoz, Marisol. (2009). *Determinación de la Característica de Toxicidad por Lixiviación (TCLP) del ingrediente activo malation en un plaguicida organofosforado mediante el procedimiento de TCLP*. (Pregrado). Universidad de la Salle, Bogotá, Colombia. Recuperado el 1 de junio del 2015 de <http://repository.lasalle.edu.co/bitstream/handle/10185/14997/T41.09%20R275d.pdf?sequence=1>

Repetto Manuel (1995). *Toxicología Avanzada*. Recuperado el 15 de abril del 2015 de <https://books.google.com.co/books?id=opad2FFk9g0C&printsec=frontcover&dq=toxicologia&hl=es&sa=X&ei=A4tHVbhshNiCBIfegdAC&ved=0CDIQ6AEwBA#v=onepage&q=toxicologia&f=false>

Rodriguez, A., & Hernandez, I. (2004). Factores que inciden en la mortalidad fetal tardía. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 30(2): 21-8.

Rojas, A., Ojeda, M., & Barraza, X. (2000). Congenital malformations and pesticide exposure. *Rev Med Chil*, 128(4)- 399-404.

Sachana M, Hargreaves AJ. 2012. *Toxicological testing: in vitro and in vivo models*. En: *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*. (Gupta RC, ed.) Academic Press, New York.

San Román, M., Herranz, J.L & Arteaga, R. (2003). *Intoxicación por piretrinas: una causa singular de convulsiones en el lactante*. *Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias*,

- Castilla y León*. 43 (185), 284-289. Recuperado el 5 de mayo del 2015 de http://www.sccalp.org/boletin/185/BolPediatr2003_43_284-289.pdf
- Sanchez, B., & Sanchez, F. (2000). *La glándula mamaria durante el climaterio : Climaterio. Estudio diagnóstico y tratamiento*. Mexico D.F.: Septien G Jintersistemas S.A.
- Sanchez-Peña, L., Reyes, B., López-Carrillo, L., Recio, R., Morán - Martínez, J., Cebrian, M., & et al. (2004). Organophosphorous pesticide exposure alters sperm chromatin structure in Mexican agricultural workers. *Toxicol appl Pharmacol*, 196(1): 108-13.
- Sangi-Haghpeykar, H., & Poindexter, A. (1995). Epidemiology of Endometriosis among Parous Women. *Obstet Gynecol*, 85:983-92.
- Sans, Javier Del Pino (2010). *Efectos del Amitraz sobre neurotransmisores monoaminérgicos en el sistema nervioso central de rata*. Universidad Complutense, Madrid, España. Recuperado el 20 de mayo del 2015 de <http://eprints.ucm.es/10137/1/T31538.pdf>
- Santoro, N., Filicori, M., & Crowley, W. (1986). Hypogonadotropic disorders in men and women: diagnosis and therapy with pulsatile gonadotropin- releasing hormone. *Endocr Rev*, 7:11.
- Sarkar, R., Mohanakumar, K., & Chowdhury, M. (2000). . Effects of an organophosphate pesticide, quinalphos, on the hypothalamopituitary- gonadal axis in adult male rats. *J Reprod Fertil*, 118(1): 29-38.
- Saslow, D., Boetes, C., Burke, W., & et al. (2007). American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J CLin*, 57:75-89.
- Savitz, D., Arbuckle, T., Kaczor, D., & Curtis, K. (1999). "Male pesticide exposure and pregnancy outcome". *Am J Epidemiol*, Feb : 149 (3); 290-1.

Schafer, K., Reeves, M., Spitzer, S., & Kegley, S. (2004). *Los invasores químicos. Pesticidas en nuestros cuerpos y la responsabilidad empresarial.*). 60 p. <http://www.panna.org/sites/default/files/ChemTres2004Span.pdf>. San Francisco.: Pesticide Action Network North America (PANNA).

Schips, L., Zigeuner, R., Langner, C., Mauyer, R., Pummer, K., & Hubmer, G. (2002). Metastasis of an ascending colon carcinoma in the prostate 10 years after hemicolectomy. . *J Urol*, 168(2):641-2.

Schneider, F., Steenland, K., Hernandez, B., Wilson, B., Krieger, R., Spencer, J., & et al. (1991). . *Monitoring peach harvest workers exposed to azinphosmethyl residues in sutter county.* California: Environ Health Perspect.

Secretaria de Salud del Estado de Veracruz. (2014). *Guía de diagnóstico y tratamiento de intoxicación por Insecticidas Organofosforados y Carbamatos.* Recuperado el 10 de junio del 2015 de <http://web.ssaver.gob.mx/citver/files/2014/11/Intoxicaci%C3%B3n-por-organofosforados-y-carbamatos.pdf>

Secretaría del Convenio de Rotterdam (2011). *Procedimiento de consentimiento fundamentado previo aplicable a ciertos plaguicidas y productos químicos peligrosos objeto de comercio internacional.* Recuperado el 20 de junio del 2015 de http://www.pic.int/Portals/5/DGDs/DGD_Aldicarb_ES.pdf

Shannon, H., Mangal, R., Franklin, R., Heard, M., Matthew, L., & Anderson, M. (2008). Chromosomal Variants and Gene Expression Dysregulation in Endometriosis. *Biology of Reproduction*, 78: 167-168.

Silbergeld, E. (22 de 05 de 1991). *Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo*. Obtenido de

Toxicología:

<http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/EnciclopediaOIT/tomo1/33.pdf>

Simpson, J., Elias, S., & Malinuk, L. (1980). Heritable Aspects of Endometriosis in Genetic Studies. *Am J Obstet Gynecol*, 137: 327-31.

Sinaii, N., Cleary, S., & Ballweg, M. (2002). High Rates of Autoimmune and Endocrine Disorders, Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome and Atopic Diseases among Women with Endometriosis: A Survey Analysis. *Hum Reprod*, 17:2715-24.

Sinobas. (1989). *Muerte fetal. En: Rigol OR. Obstetricia y ginecología. Patología obstétrica. Vol. 2. La Habana: Pueblo y Educación.*

Smith, E., Hammonds, E., Ckark, M., Kircher, H., & Fluortes, M. (1997). Occupational exposures and Risk of female infertility. *JOEM* 39, 2: 138-147.

Snyder, P. (2001). Effects of age on testicular function and consequences. *JClin Endocrinol Metab*, 86:2369-2372.

Sobarzo, C., & Bustos-Obregón, E. (2000). Sperm quality in mice acutely treated with parathion. *Asian J Androl*, 2(2): 147-50.

Soufflé Grijalva, Edilia. (2002). *Aislamiento y caracterización de un consorcio bacteriano con capacidad de degradar metil paratió. (Maestría)*. Universidad de Sonora, Hermosillo, México. Recuperado el 23 de mayo del 2015 de http://www.bibliotecadigital.uson.mx/bdg_tesisIndice.aspx?tesis=19875

Sotos , J. F. (1997). *Genetic disorders associated with overgrowth. Clin Pediatric*. Phil: Clin Pediatr.

Spira, A., & Multigner, L. (1998). The effect of industrial and agriculture pollution on human spermatogenesis. *Hum Reprod*, 13(8): 2041-42.

Stephan, C., Cammann, H., Semjonow, A., Diamandis, E., Wymenga, L., Lein, M., & et al. (2002). Multicenter evaluation of an artificial neural network to increase the prostate cancer detection rate and reduce unnecessary biopsies. *Clin Chem*, 48(8):1279-87.

Swan , S. H., Elkin, E. P., & Fenster, L. (11 de 1997). *NCBI*. Obtenido de Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1470335/>

Tarbah, F., Kardel, B., Pier, S., Temme, O., & Daldrup, T. (2004). Acute poisoning with phosphamidon: determination of dimethyl phosphate (DMP) as a stable metabolite in a case of organophosphate insecticide intoxication. *J Anal Toxicol*, 28(3):198-203.

Tartaglia, M., & Gelb, B. D. (2005). Noonan Syndrome and related disorders. Genetics and pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* , 45-48.

Thonneau, P., Abell, A., Larsen, B., Bonde, J., Joffe, M., & Clavert, A. (1990). Effects of Pesticide Exposure on Time to Pregnancy. Results of a Multicenter Study in France and Denmark. *American Journal of Epidemiology*, 150.2:157-163.

Thonneau, P., & Spira, A. (1991). Prevalence of infertility: international data and problems of measurement. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 38(1): 43-52.

- Van Gorp, T., Amant, F., & Neven, P. (2004). Endometriosis and the Development of Malignant Tumours of the Pelvis. A Review of Literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 18:349-71.
- Vega, B. Q. (2 de 9 de 2013). *Deteriora Contaminación la Fertilidad Masculina*. Obtenido de <http://www.invdes.com.mx/salud-mobil/3279-deteriora-contaminacion-la-fertilidad-masculina>
- Vercellini, P., Fedele, L., Aimi, G., Pietropaolo, G., Consonni, D., & Crosignani, P. (2007). Association Between Endometriosis Stage, Lesion Type, Patient Characteristics and Severity of Pelvic Pain Symptoms: A Multivariate Analysis of Over 1000 Patients. *Human Reproduction*, 22:266-71.
- Vilholm, O., Rasmussen, L., & Sindrup, S. (2008). The postmastectomy pain syndrome: An epidemiological study on the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer. *Br J Cancer*, 99:604-610.
- Vingaard, A., Hnida, C., Breinholt, V., & Larsen, J. (2000). Screening of selected pesticide for inhibition of CYP19 aromatase activity in vitro. *Toxicol In Vitro*, 14(2): 227-34.
- Wang, G., Tokushige, N., Russell, P., Dubinovsky, S., Markham, R., & Fraser, I. (2010). Neuroendocrine Cells in Eutopic Endometrium of Women with Endometriosis. *Human Reproduction*, 25(2):387-91.
- Watts, M. (2007). *Pesticides and breast cancer: a wake up call*. Penang, Malaysia: Pesticide Action Network Asia and the Pacific (PANAP).
- Weidner, I., Moller, H., Jensen, T., & Skakkebaek, E. (1998). "Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers". *Environ Health Perspect*, Dec; 106 (12) : 793-6.

- W. Rogg, Helmuth (2000), *Manejo Integrado de Plagas en Cultivos de la Amazonía Ecuatoriana*. Recuperado el 14 de junio del 2015 de: http://books.google.co.ve/books?id=XuTHzXmJloC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
- Xue, Q., Lin, Z., Hong, Y., Huang, C., Marsh, E., & Yin, P. (2007). Promoter Methylation Regulates Estrogen Receptor 2 in Human Endometrium and Endometriosis. *Biology of Reproduction*, 77(4):681-7.
- Yamamoto, K., Mitsushashi, Y., Takaike, T., & Tohoku, J. (1997). Tubal Endometriosis Diagnosed within One Month after Menarche: A Case Report. *Exp Med*, 181: 385-7.
- Ylikoski, A., Pettersson, K., Nurmi, J., Irjala, K., Karp, M., Lilja, H., & et al. (2002). Simultaneous quantification of prostate-specific antigen and human glandular kallikrein 2 mRNA in blood samples from patients with prostate cancer and benign disease. . *Clin Chem*, (8):1265-71.
- Yoursef, G., Scorilos, A., Kyriakopoulon, L., Rendl, L., Diamandis, M., Ponzzone, R., & et al. (2002). Human kallikrein gene 5 (KLK5) expression by quantitative PCR: an independent indicator of poor prognosis in breast cancer. . *Clin Chem*, 48(8).1241-50.
- Yucra, S., Gasco, M., Rubio, J., & Gonzalez , G. F. (2008). Exposición Ocupacional a Plomo y Pesticidas Organofosforados: Efecto sobre la Sobre la Salud Reproductiva Masculina . *Peru Med Exp Salud Publica*, 394-402.