



**INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL PEDRO KOURÍ
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD, EL SALVADOR**

**TITULO: Determinación de plaguicidas organoclorados en la seroteca del
Laboratorio Nacional de Referencia. Enero-Octubre de 2018**

AUTOR: Lic. Wilfredo Roberto Beltetón Martínez

TUTORES

Dra. Susana Suarez Tamayo. MSc

Dr. Manuel Romero Placeres. DrC.

Dr. Carlos Hernández Ávila

Instituto Nacional de Salud, El Salvador

TESIS PARA OPTAR POR EL TITULO DE MASTER EN EPIDEMIOLOGIA

2019

RESUMEN:

Introducción: Los plaguicidas organoclorados fueron muy utilizados tanto en las campañas de salud pública como en las prácticas agrícolas desde la década del '70. Cuando fueron confirmados residuos de éstos tóxicos en tejidos grasos de animales y personas, así como la gran persistencia en el ambiente, su uso fue restringido y en algunos casos prohibidos. Sin embargo, en El Salvador aún se comercializan y utilizan algunos de estos productos altamente tóxicos. **Objetivo:**

Caracterizar la presencia de plaguicidas organoclorados en muestras sanguíneas, almacenadas en la seroteca del Laboratorio Nacional de Referencia (LNR).

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal de las muestras almacenadas en la seroteca del LNR en el periodo de enero a octubre de 2018, las cuales fueron analizadas por el método de cromatografía de gases con detector de microcaptura de Electrones (uECD). **Resultados:** Se determinó

presencia de por lo menos 1 plaguicidas organoclorados como el DDE, lindano, endosulfan I y dieldrin en el 34% de las muestras, se encontró en los hombres una presencia del 38% y en las mujeres un 22%, la mayor parte de los casos positivos fueron en personas mayores de 40 años. El departamento que reportó mayor frecuencia de presencia de plaguicidas fue La Libertad con 7 casos.

Conclusiones: En El Salvador existe presencia de algunos plaguicidas organoclorados en las muestras de la seroteca del LNR, a pesar que fueron utilizados hace aproximadamente 40 años.

Palabras clave: Plaguicidas en suero, biomonitorio.

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

CONTENIDO

RESUMEN:	2
INTRODUCCIÓN.	8
OBJETIVOS	12
MARCO TEÓRICO.....	14
<i>Generalidades del uso de plaguicidas</i>	14
<i>Usos más frecuentes de los plaguicidas</i>	15
<i>Clasificación de Plaguicidas</i>	16
<i>Plaguicidas Organoclorados</i>	18
<i>Efectos de los plaguicidas sobre el medio ambiente</i>	19
Fuentes de exposición a los plaguicidas. ⁸	20
<i>Exposición a plaguicidas</i>	23
<i>Toxicocinética de plaguicidas organoclorados en el humano</i>	24
Características de los plaguicidas a determinar en la seroteca. ³⁰	25
Biomarcadores de exposición a plaguicidas organoclorados.....	28
ANTECEDENTES	30
<i>Antecedentes Internacionales</i>	30
<i>Antecedentes Nacionales</i>	32
MATERIAL Y MÉTODO	37
<i>Diseño de la Investigación</i>	37
<i>Contexto del estudio</i>	37
Universo y muestra:	37
<i>Criterios de inclusión</i>	38
<i>Criterios de exclusión</i>	38
<i>Técnicas y Procedimientos para la obtención de la información</i>	38
<i>Método de Análisis de Plaguicidas en Suero Sanguíneo</i>	39
<i>Tratamiento de las muestras:</i> ⁴⁷	39
<i>Preparación de Curva de Calibración</i>	40
<i>Condiciones cromatográficas.</i> ⁴⁸	40
Definición y Operacionalización de variables.....	41

<i>Procesamiento y Análisis de la Información</i>	42
<i>Limitaciones</i>	43
<i>Aspectos Éticos</i>	44
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	46
CONCLUSIONES.....	57
RECOMENDACIONES	59
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60
ANEXOS	68

INTRODUCCION

INTRODUCCIÓN.

Desde la introducción del uso de plaguicidas organoclorados (POCs) en el sector agrícola y de salud pública, éstos han proporcionado grandes beneficios para la protección de los cultivos de diversas plagas, así como también en el control de vectores de enfermedades.

Según la Organización Mundial para la Salud (OMS), plaguicida se define a la serie de sustancias o mezclas de sustancias que se utilizan para matar, reducir o repeler muchos tipos de plagas.¹

Los plaguicidas ocupan un lugar importante dentro de las sustancias más peligrosas a las que el hombre está expuesto, ya que son utilizados para el control de plagas y de vectores transmisores de enfermedades que afectan al hombre y a los animales.

Por su estructura química tienen varias denominaciones y entre ellas plaguicidas organoclorados, que son resistentes a la degradación ambiental y metabólica lo que se refleja en su persistencia. Se almacenan principalmente en tejidos ricos en grasa y se transportan a través de las grasas y de las lipoproteínas circulantes del organismo.²

La presencia de estos compuestos en sangre no es exclusiva de las personas que tienen contacto directo con ellos (como los agricultores), ya que existe exposición a sus residuos de forma indirecta por aplicaciones pasadas procedentes del suelo, polvo, aire, agua y alimentos.

Las condiciones de almacenamiento y producción, la poca seguridad bajo las cuales son usados estos productos, el desconocimiento de los efectos en la salud debido a que no generan sintomatología específica, la falta de investigación sobre los efectos a largo plazo derivados de la utilización de estos productos en la salud de la población y el deterioro ambiental han dejado este problema oculto.

La exposición a bajos niveles de plaguicidas organoclorados durante períodos prolongados puede tener efectos crónicos tales como daños en el sistema nervioso central, malformaciones congénitas, efectos mutagénicos, cáncer, daños en piel, pulmones, ojos, sistema inmunológico y esterilidad masculina, entre otros.³

La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), que depende de la OMS, ha advertido que el lindano causa cáncer en los seres humanos y concretamente, ha sido asociado al desarrollo de linfoma no Hodgkin, mientras los estudios epidemiológicos encontraron asociaciones positivas entre la exposición del diclorodifeniltricloroetano (DDT) al linfoma no Hodgkin, el cáncer testicular y el cáncer de hígado.⁴

Algunos de los pesticidas organoclorados caen dentro de una categoría de compuestos llamados disruptores endocrinos, cuya principal característica es que, si bien carecen de efectos tóxicos agudos graves o frecuentes, poseen efectos a largo plazo que afectan principalmente al sistema endocrino, ya que son capaces de interferir con el metabolismo hormonal conduciendo hacia complicados problemas reproductivos, inmunológicos, neurológicos, entre muchos otros.⁵

Con las investigaciones realizadas hasta hoy en día, son evidentes los efectos indeseables de los plaguicidas sobre la salud del ser humano y sobre el medio ambiente. Independientemente de sus beneficios, estas son sustancias químicas tóxicas, creadas para interferir algún sistema biológico en particular y carecen de selectividad real. Afectan simultáneamente, y en mayor o menor grado, tanto a la especie blanco como a otras categorías de seres vivos, particularmente al ser humano.⁶

En El Salvador se han utilizado plaguicidas organoclorados durante décadas y aun se siguen utilizando (como el caso del endosulfan), además por ser productos de difícil degradación en el ambiente, toda la población aún se encuentra en riesgo de exposición a ellos, ya sea el uso en la agricultura como por el consumo de alimentos y aguas contaminadas con dichos plaguicidas.

A pesar que en El Salvador existen prohibiciones del uso de varios plaguicidas, algunos agroservicios continúan vendiéndolos. Además, los agricultores utilizan agroquímicos para madurar los cultivos de caña de azúcar y tienen la práctica de realizar quemas para preparar el terreno, por lo que los plaguicidas son difundidos en el ambiente y a otros cultivos aledaños.

Debido a lo anterior y a que no existe una línea base del nivel de contaminación de dichos plaguicidas y no se conoce como se han distribuido en la población de los distintos departamentos, se ha decidido tomar como objeto de estudio muestras de la seroteca de la sección de inmunología del Laboratorio Nacional de

Referencia, las cuales se han obtenido para el tamizaje de sangre segura, dichas muestras provienen de los donantes de sangre de la red del MINSAL de todo el país y se encuentran almacenadas en condiciones óptimas para su procesamiento.

El laboratorio de Control de Calidad de Alimentos y Toxicología implementó, desarrolló y validó el método para la determinación de plaguicidas organoclorados en muestras sanguíneas obteniendo resultados de exactitud y precisión dentro de los parámetros establecidos por el Organismo Salvadoreño de Acreditación en su guía de validación de métodos fisicoquímicos, pudiendo ser utilizado para fin de este estudio.

Con los resultados de este estudio se podrán proponer futuras investigaciones en las zonas o grupos en los que se demuestren la presencia de dichos compuestos.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la presencia de plaguicidas organoclorados en sueros de la seroteca del Laboratorio Nacional de Referencia durante enero a octubre de 2018.

Objetivos específicos

1. Detectar y cuantificar la concentración de compuestos organoclorados aldrin, dieldrin, lindano, endosulfan 1, endosulfan 2, diclorodifeniltricloroetano (DDT), diclorodifenildicloroetano (DDD), diclorodifenildicloroetileno (DDE) en muestras de suero de la seroteca del Laboratorio Nacional de Referencia.
2. Describir la presencia de plaguicidas según las características geodemográficas de los sueros de la seroteca del Laboratorio Nacional de Referencia.

MARCO TEORICO

MARCO TEÓRICO

Generalidades del uso de plaguicidas

Según la Organización Mundial para la Salud (OMS), plaguicida se define a la serie de sustancias o mezclas de sustancias que se utilizan para matar, reducir o repeler muchos tipos de plagas. ¹

El artículo 2° del código internacional de conducta para la distribución y utilización de plaguicidas (FAO, 2016), define a los plaguicidas como cualquier sustancia o mezcla de sustancias con ingredientes químicos o biológicos destinados a repeler, destruir o controlar cualquier plaga o a regular el crecimiento de las plantas. ⁷

En la “era de los productos sintéticos”, en 1940 se descubre las propiedades insecticidas del dicloro-difenil-tricloroetano, conocido como DDT, sustancia ampliamente conocida y utilizada en la segunda guerra mundial, para la eliminación de algunos ectoparásitos que transmitían enfermedades como el tifus.

A partir de esa fecha se sintetizaron otros plaguicidas potentes como los organoclorados (poseen átomos de carbono, cloro, hidrógeno, en ocasiones oxígeno y son muy estables en el ambiente) y los organofosforados (derivados del ácido fosfórico), que son los más tóxicos y menos estables en el ambiente en relación a los organoclorados. ⁸

El uso de plaguicidas ha aumentado a nivel mundial en apoyo a la producción de alimentos, pero el uso cotidiano de estos químicos contribuye a la crisis de la agricultura que dificulta la preservación de los ecosistemas, los recursos naturales, y afecta la salud de las comunidades rurales y de los consumidores urbanos. La búsqueda de la productividad a corto plazo por encima de la sustentabilidad ecológica, practicada en las últimas décadas, ha dejado un saldo a nivel mundial de contaminación y envenenamiento donde el pretendido remedio universal ha resultado ser peor que la enfermedad.⁹

Después de la Segunda Guerra Mundial, los científicos se empezaron a dar cuenta de que existían sustancias que eran capaces de persistir en el ambiente por mucho tiempo y de trasladarse de un lugar a otro a través de la atmósfera, aguas y suelos, además de acumularse a niveles que podrían ser dañinos para la salud de animales y seres humanos.¹⁰

Usos más frecuentes de los plaguicidas

El uso de los plaguicidas es múltiple y variado. La agricultura es la actividad que más emplea este tipo de compuestos, consumiendo hasta el 85 % de la producción mundial, con el fin de mantener un control sobre las plagas que afectan los cultivos. Un 10 % de la producción total de los plaguicidas se emplea en salud pública para el control de las enfermedades transmitidas por vectores, como la malaria, dengue, chagas, entre otras; control de roedores, etc.

La intensificación de la producción de alimentos conduce a menudo a un abuso de plaguicidas, dando lugar a nuevos brotes de plagas (reapariciones), selecciona poblaciones de plagas resistentes (insectos, bacterias y malas hierbas), aumenta los riesgos para la salud humana y el medio ambiente y plantea obstáculos al comercio (residuos).⁸

También se emplean en la ganadería y en el cuidado de animales de cría y domésticos; en el control de plagas de grandes estructuras como barcos, aviones, trenes y edificios. En reservas naturales o artificiales de agua estos compuestos se emplean para prevenir el crecimiento de hierbas, algas, hongos y bacterias. En la industria se utilizan ampliamente en la fabricación de equipos eléctricos, neveras, pinturas, papel, cartón y materiales para embalaje de alimentos, entre otros, para evitar en estos productos el desarrollo de bacterias, hongos, algas, levaduras o que sean dañados por plagas de insectos y/o roedores.¹¹

Su uso en el hogar está dado por la incorporación de los mismos en productos como cosméticos y champús para preservarlos del desarrollo de hongos y bacterias, en repelentes de insectos y también en productos destinados al cuidado de mascotas y plantas para atacar o prevenir infestaciones por insectos.⁸

Clasificación de Plaguicidas:

Los plaguicidas pueden ser de naturaleza química y biológica. Entre los primeros existen alrededor de 1000 principios activos con los cuales se producen 30 000 formulados. Los plaguicidas biológicos tienen 195 principios activos y con ellos se

fabrican hasta 780 productos diferentes.⁸ Esta gran cantidad de mezclas fabricadas a partir de diferentes principios activos a los que se asocian excipientes o diluyentes denominados ingredientes inertes que constituyen una gran proporción del producto y cuyos efectos nocivos superan frecuentemente los del propio ingrediente activo, hace que sea difícil su manejo, de ahí que existan diferentes clasificaciones, que favorecen el trabajo de las personas que interactúan con ellos, además de tener cierto control sobre los efectos adversos sobre el ambiente y la salud.¹²

Según su biodegradabilidad, los plaguicidas se clasifican en dos grandes grupos:¹³

1. Plaguicidas degradables. Son aquellos que por procesos biológicos y/o químicos naturales, son rápidamente desintegrados en la atmósfera, el suelo o el tubo digestivo del humano y animales en productos menos tóxicos. La gran ventaja sobre los no degradables, es la no acumulación en el organismo de los consumidores, no constituyendo un riesgo de intoxicación por acumulación.
2. Plaguicidas no degradables. Son aquellos que por sus características químicas son capaces de acumularse en los organismos que lo consumen, y no se transforman en productos menos tóxicos.

En la última categoría se incluyen la mayoría de plaguicidas organoclorados, que por ser liposolubles son capaces de acumularse en el tejido graso de animales y en los vegetales.¹⁴

Plaguicidas Organoclorados ¹³

Bajo el nombre de plaguicidas organoclorados se han agrupado a un número considerable de compuestos sintéticos los cuales se dividen en:

- Derivados del etano (DDT)
- Hexaclorociclohecanos (lindano)
- Ciclodienos clorados (aldrin, dieldrin, endrin, endosulfán)
- Canfeno clorados (toxafeno)

Los compuestos organoclorados; son muy escasos en la naturaleza por lo cual los sistemas vivientes no están adaptados para descomponerlos; esta condición y el hecho de ser altamente lipofílicos explica que muchos de estos químicos tiendan a acumularse a través de las cadenas alimentarias.¹⁴

Cuanto más persistente sea un compuesto, mayor será el riesgo debido a su uso, ya que aumenta la posibilidad de que se movilice en el ambiente y de que interactúe con los organismos y lo ingieran antes de degradarse. Además, su persistencia en si prueba que resiste los mecanismos naturales de transformación y degradación.¹⁵

La importancia de ésta transformación en el ambiente radica en que muchos xenobióticos se pueden transformar en él, o en los seres vivos, formando otras sustancias que son mucho más tóxicas y/o más persistentes que las originales. La acumulación de sustancias tóxicas en el organismo no causa efectos aparentes en

la mayoría de los casos. Sin embargo, cuando existen cambios en el tejido donde se acumula la sustancia, por ejemplo, movilización de las reservas de grasa o reparación de fracturas, las sustancias son liberadas y pueden ejercer su efecto tóxico.¹⁶

A fin de estimar el daño ocasionado por estos compuestos es necesario, en primer lugar, detectarlos en distintas matrices biológicas y medioambientales. En segundo lugar, realizar estudios permite establecer algún vínculo entre la presencia de estos compuestos en el ser humano y la enfermedad observada a lo largo del tiempo.

Efectos de los plaguicidas sobre el medio ambiente

La contaminación ambiental por plaguicidas está dada fundamentalmente por aplicaciones directas en los cultivos agrícolas, lavado inadecuado de tanques contenedores, filtraciones en los depósitos de almacenamiento y residuos descargados y dispuestos en el suelo, derrames accidentales, el uso inadecuado de los mismos por parte de la población, que frecuentemente son empleados para contener agua y alimentos en los hogares ante el desconocimiento de los efectos adversos que provocan en la salud. La unión de estos factores provoca su distribución en la naturaleza.

Los restos de estos plaguicidas se dispersan en el ambiente y se convierten en contaminantes para los sistemas biótico (animales y plantas principalmente) y abiótico (suelo, aire y agua) amenazando su estabilidad y representando un

peligro de salud pública. Factores como sus propiedades físicas y químicas, el clima, las condiciones geomorfológicas de los suelos y las condiciones hidrogeológicas y meteorológicas de las zonas, definen la ruta que siguen los mismos en el ambiente.⁸

Los plaguicidas constituyen impurezas que pueden llegar al hombre directamente a través del agua potable y en forma indirecta a través de la cadena biológica de los alimentos. Estas sustancias químicas pueden ser resistentes a la degradación, en consecuencia, persistir por largos períodos de tiempo en las aguas subterráneas y superficiales.

Cuando los plaguicidas ingresan en las cadenas alimentarias se distribuyen a través de ellas, se concentran en cada nicho ecológico y se acumulan sucesivamente hasta que alcanzan una concentración letal para algún organismo constituyente de la cadena, o bien hasta que llegan a niveles superiores de la cadena trófica.¹⁷

Fuentes de exposición a los plaguicidas.⁸

a) Contaminación del aire: La contaminación del aire tiene importancia cuando se trata de aplicaciones por medios aéreos; la gran extensión que abarcan éstas y el pequeño tamaño de las partículas contribuyen a sus efectos, entre los que se cuenta el "arrastre" de partículas a las zonas vecinas, fuera del área de tratamiento. Este efecto tiene importancia si contamina zonas habitadas o con

cultivos, y se hace muy evidente cuando se emplean herbicidas de contacto que llegan hasta cultivos que son muy sensibles a los mismos.

La dispersión de plaguicidas en forma líquida o en polvo para exterminar las plagas es hoy en día una práctica aceptada por muchos países. Los insecticidas suelen dispersarse en el aire para combatir los insectos voladores, aunque en ciertos casos los ingredientes activos de dichos productos sólo actúan después de depositarse en objetos fijos, como la vegetación, donde pueden entrar en contacto con los insectos. En estos casos el aire se contamina deliberadamente con uno o varios productos cuyas propiedades nocivas se conocen y que también pueden ser tóxicos para el hombre.

b) Contaminación del suelo: La contaminación del suelo se debe tanto a tratamientos específicos (por ejemplo: insecticidas aplicados al suelo), como a contaminaciones provenientes de tratamientos al caer al suelo el excedente de los plaguicidas, o ser arrastradas por las lluvias las partículas depositadas en las plantas. En la acumulación de residuos de plaguicidas influye el tipo de suelo; los arcillosos y orgánicos retienen más residuos que los arenosos.

La evaluación del grado de contaminación del suelo por plaguicidas es de gran importancia por la transferencia de ellos a los alimentos. En el caso de la ganadería, los residuos de plaguicidas pasan del suelo al forraje y finalmente a los animales, concentrándose en la grasa, y por consiguiente, incrementan la concentración de residuos persistentes en la carne y la leche.

c) Contaminación del agua: Los plaguicidas constituyen impurezas que pueden llegar al hombre directamente a través del agua potable y en forma indirecta a través de la cadena biológica de los alimentos. Estas sustancias químicas pueden ser resistentes a la degradación, y en consecuencia, persistir por largos períodos de tiempo en las aguas subterráneas y superficiales.

Los plaguicidas confieren al agua potable olores y sabores desagradables, aún a bajas concentraciones. Como generalmente el hombre rechaza el agua con sabor u olor extraños, bastan ínfimas cantidades para hacer que un agua sea impropia para el consumo desde el punto de vista organoléptico.

En las aguas se encuentran seres vivos (ostiones, almejas, etc.), que se alimentan por "filtrado" del agua, de la que retienen las partículas orgánicas aprovechables. Si hay residuos de un plaguicida organoclorado, esta capacidad de filtración hace que vayan acumulando el tóxico, llegando a concentraciones miles de veces mayores que las del agua; por lo que aparecerán residuos en estos seres vivos, aunque no sean detectables en el medio circundante. Cuando las ostras u otros organismos similares son presa de otros más voraces, se acumula en estos últimos más cantidad del plaguicida, y la escalada prosigue a través de seres inferiores, moluscos, peces, aves, etc., hasta alcanzar niveles peligrosos para ciertas especies.

Exposición a plaguicidas

Existen diversas formas por las cuales el humano puede entrar en contacto con las fuentes de plaguicidas organoclorados, pero podemos agruparlas en general en dos tipos: la exposición laboral y la exposición pública general.¹⁸

Las personas que pueden sufrir una exposición ocupacional son aquellas que están relacionadas directamente con la manufacturación, formulación y/o mezcla de productos agroquímicos, transporte, distribución y venta además de los operarios que están a cargo de la aplicación de plaguicidas a las siembras, o bien del cultivo y cosecha. Finalmente, el personal de limpieza y socorristas en industrias de plaguicidas también pueden sufrir este tipo de exposición.¹⁹

La exposición pública general también puede ser llamada exposición no ocupacional, y es la que pueden sufrir personas que entren en contacto con una fuente de plaguicidas, como vegetales comestibles contaminados, carnes de animales, leche o aguas contaminadas. Las personas que viven en sectores aledaños a las grandes plantaciones también pueden sufrir este tipo de exposición. La exposición no laboral generalmente es accidental cuando el producto agroquímico de uso doméstico no está bien almacenado en el hogar o no está con la rotulación adecuada. También es frecuente la aplicación descuidada del producto, cerca de los alimentos, sin la protección adecuada o el contacto de las manos con la boca durante la aplicación de éstos.⁸

El tipo de toxicidad causada por cada tipo de exposición será de tipo aguda o crónica dependiendo principalmente de la dosis de exposición y el tiempo durante el cual el individuo está expuesto.²⁰

Toxicocinética de plaguicidas organoclorados en el humano

Existen principalmente tres vías por las cuales los plaguicidas pueden entrar al organismo, para luego pasar al torrente sanguíneo y desde ahí a los diversos órganos blanco, que son la vía oral, la vía dérmica y la vía inhalatoria.²¹⁻²²

La llegada de plaguicidas organoclorados a través de la vía oral es una de las principales y más importantes debido a la presencia de compuestos organoclorados en los alimentos en cantidades traza.²¹ Los residuos de plaguicidas organoclorados representan para el hombre un gran riesgo, debido a su toxicidad crónica por la ingestión de pequeñísimas cantidades presentes en los alimentos, principalmente de origen animal, como lácteos y cárnicos.²³

La vía dérmica constituye una buena vía de entrada para muchos plaguicidas altamente liposolubles. Existen los llamados plaguicidas de contacto, altamente hidrofóbicos, cuya forma de entrar al organismo del insecto es atravesando la quitina. Esta propiedad les permite atravesar también la piel humana.²⁴ La OMS considera que la piel es una de las vías de exposición más frecuente, puesto que suele pasar inadvertida. El plaguicida puede atravesar la epidermis y dermis y llegar así a la sangre, proceso que se ve facilitado cuando la temperatura es alta o cuando la piel está húmeda y con heridas.²⁵

Puede decirse que la efectividad de la absorción de cualquier compuesto químico a través de las vías respiratorias depende de la solubilidad en la sangre, del tamaño de partícula y de la volatilidad del compuesto. Mientras más pequeño sea el tamaño de partícula del compuesto, más probable es que llegue a los alvéolos pulmonares, donde la irrigación y la superficie son lo suficientemente extensas como para permitir la absorción.²⁶

En general, la mayoría de los plaguicidas se distribuyen y se almacenan en el tejido adiposo en su forma no metabolizada ²⁷ debido a su gran lipofilia y su lento metabolismo en el organismo, alcanzando concentraciones un poco más bajas en otros tejidos como las glándulas adrenales y otros con alto contenido de grasa. Algunos plaguicidas organoclorados pueden acumularse en el cerebro, el riñón y el hígado, causando toxicidad en estos tejidos. ²⁸

Tanto los plaguicidas sin metabolizar como sus metabolitos, son excretados no tan sólo en la orina, sino también a través de la bilis y heces, además de la leche materna y así pasar directamente a los lactantes.²⁹

Características de los plaguicidas a determinar en la seroteca.

DDT:

Efectos en el Ambiente: No se descompone y se encuentra presente en casi todos los seres vivos. Es contaminante de fuentes de agua subterránea. Presenta grave peligro para las aves y algunas especies.

En el ser humano:

a.-Envenenamiento agudo, casi no se ha encontrado envenenamientos fatales con DDT, pero cuando se acumula en dosis altas dentro del cuerpo puede producir parálisis de la lengua, parálisis de los labios y cadera, apresión, irritabilidad, mareo, temblores y convulsiones.

b.-Envenenamiento Crónico, el DDT se acumula en la grasa del organismo humano y en cantidades elevadas y peligrosas en la leche materna. Produce lesiones en el cerebro y el sistema nervioso.

Lindano:

Nombre Común: Gamexane (gamesán)

Efectos en el Medio ambiente: El HCH y el lindano persisten en el ambiente durante largo tiempo acumula en la cadena alimenticia. Puede ser encontrado en aguas subterráneas. El lindano es extremadamente tóxico para los peces.

En el Ser Humano:

a.-Envenenamiento agudo: afecta los nervios, produce convulsiones y alteraciones. El envenenamiento más severo puede presentar espasmos musculares, convulsiones y dificultades respiratorias.

b.-Envenenamiento Crónico: afecta al hígado y los riñones. El lindano esta siendo revisado por causar defectos en los bebes y producir cáncer.

Los Drines:

Nombre Común: aldrin, dieldrín, endrín.

Efectos en el ambiente: dura mucho en el ambiente, se encontraron en aguas de lluvia, subterráneas y de la superficie. El aldrin y el dieldrin son altamente movibles y una vez que se encuentran en el ambiente su expansión es incontrolable.

En el Ser humano:

a.-Envenenamiento Agudo: Los síntomas leves o moderados pueden incluir mareos, náuseas, dolor de estómago, vómito, debilidad, irritabilidad excesiva.

b.-Envenenamiento Crónico: se asocian con los malestares propios del nacimiento de un bebé. Se han asociado algunos daños al cerebro y al sistema nervioso en los seres vivos con la explosión del Adrin.

Endosulfan:

Nombre Común: Endosulfan

Efectos en el Medio ambiente: No tiende a contaminar ecosistemas acuáticos, pero ha sido encontrado en aguas de escorrentía agrícola, ríos (áreas industrializadas donde se produce o formula), aguas superficiales y subterráneas (de sitios de desechos peligrosos). Es muy tóxico para organismos acuáticos.

En el Ser Humano:

a.-Envenenamiento agudo: afecta los nervios, produce convulsiones y alteraciones. Puede presentar espasmos musculares, convulsiones y dificultades respiratorias.

b.-Envenenamiento Crónico: Neurotoxicidad colinérgica, disminución de la cantidad de espermatozoides, nefrotóxico, hepatotóxico y paratiroidea

Biomarcadores de exposición a plaguicidas organoclorados.

Se han dedicado diversas investigaciones a evaluar la exposición externa a pesticidas, mediante el estudio de estos productos químicos en diversos constituyentes como por ejemplo en aire, agua, suelo y alimentos. La evaluación del riesgo humano de la exposición a plaguicidas generalmente se basa en dicho monitoreo y sigue el enfoque clásico de estimación de la exposición externa y la comparación con los valores de referencias de normas o reglamentos.

Aparte de este enfoque convencional para evaluar la exposición, hay un interés creciente en realizar dicha evaluación utilizando datos de biomonitoreo, por lo tanto actualmente se están realizando esfuerzos para evaluar la presencia de estos compuestos en muestras biológicas (orina, sangre, leche materna) ³⁰

El biomonitoreo humano se ha convertido en una herramienta cada vez más relevante para evaluar los riesgos potenciales para la salud asociados con la exposición a sustancias químicas ambientales, identificando nuevas exposiciones químicas, evaluar tendencias y cambios en la exposición, estableciendo distribución de la exposición entre la población general, grupos vulnerables y poblaciones con mayor exposición, determinar si los cambios tecnológicos pueden afectar la exposición humana, realizar estudios epidemiológicos y evaluar la eficacia de las acciones reguladoras ³¹

Debido a la extensa vida biológica de los plaguicidas organoclorados, los niveles de estas sustancias o sus metabolitos en muestras biológicas pueden representar no solo las exposiciones actuales sino también las pasadas.³² Hasta la fecha, las matrices más utilizadas para la biomonitorización de los pesticidas son la sangre y la orina. De hecho, la sangre es una matriz ideal para la mayoría de los productos químicos porque el plasma sanguíneo está en contacto con todos los tejidos del cuerpo y está en estado estable con todos los órganos.[14] Las muestras de suero sanguíneo constituyen una buena matriz para los estudios que evalúan las concentraciones de contaminantes³³

La principal desventaja del uso de sangre en el biomonitoreo humano es que es una matriz invasiva, y su colección necesita la participación de personal calificado. En general, se necesita aproximadamente 1 ml de sangre, y se requiere una limpieza extensa. Por lo tanto, para el análisis de contaminantes en sangre debe realizarse una extracción adecuada, que garantice una buena exactitud y precisión en los resultados, para lo cual se eligió utilizar la técnica de micro extracción líquido-líquido dispersiva (MELLD), la cual es una técnica muy útil, económica, rápida y segura que, permite la extracción de analitos orgánicos a microescala. Consiste en separar los interferentes presentes en un pequeño volumen de matriz líquida empleando un agente dispersante y en retirar los analitos utilizando pequeños volúmenes de un agente extractante^{34, 35}

ANTECEDENTES

Antecedentes Internacionales.

Los niveles séricos de pesticidas organoclorados (PCO) y bifenilos policlorados (PCB) se midieron en una población coreana de mediana edad e investigaron las asociaciones con la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), el síndrome metabólico (EM), la diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), y hábitos dietéticos. Las concentraciones medias de 22 plaguicidas organoclorados y 34 PCB en las muestras de suero fueron de (483 y 216) ng de lípidos g⁻¹, respectivamente. El compuesto más abundante fue p, p'-DDE, seguido de PCB 153, β-HCH, PCB 118 y PCB 180. Los resultados de la regresión lineal múltiple y otros análisis estadísticos revelaron que los niveles séricos de plaguicidas organoclorados y PCB eran más altos en mujeres y se correlacionaron positivamente con la edad.³⁶

En España en las Islas Canarias en 2004 se realizó un estudio para determinar la exposición inadvertida a plaguicidas organoclorados (DDT y DDE) en la población de las Islas Canarias observando que el más frecuentemente detectado el DDE. Encontraron que existe una clara asociación entre los niveles de DDE, la carga total de DDT y la edad, de manera que, en la población canaria, a medida que incrementa la edad aumenta la cantidad de estos residuos. También afirma que las mujeres presentan mayores niveles de residuos que los hombres. Y dentro de las mujeres, las de mayor edad presentan mayores niveles de DDE, mientras que las más jóvenes presentan mayores niveles de DDT.³⁷

En México en 2012, se realizó un estudio transversal incluyendo niños de Potam (alta exposición) y niños de Obregón (baja exposición). Se analizaron muestras de sangre para determinar éstos plaguicidas mediante cromatografía de gases. El 100% de las muestras tuvo niveles detectables de p,p'-DDE, en un rango de 0,3-4,3 µg/L, lindano sólo estuvo presente en el 33,33% de los niños de Potam con valores entre 0,7±0,2 µg/L. El endosulfán se encontró en ambas comunidades, pero los niveles más altos fueron para los niños de Potam en el rango de no detectable (ND) hasta 2,8 µg/L. La concentración en suelo para el DDT total estuvo en el rango de ND hasta 36,60 µg/Kg. La presencia de estos agroquímicos en ambas comunidades muestra la alta residualidad y biodisponibilidad de éstos compuestos en el ambiente a través de diferentes rutas de exposición a la población.³⁸

En Chile se tomó suero proveniente de 39 madres gestantes del hospital de la comuna de Lanco extraídas en el año 2008, se logró detectar la presencia de los isómeros del hexaclorociclohexano α-HCH en el 64,1%, β-HCH en 30,77% y γ-HCH en 87,18%. De la familia de los ciclodienos pudo constatare la presencia de endosulfán sulfato en 7,69% y heptacloro en 28,21%. También se observó la presencia de p,p'-DDT en 25,64% y su metabolito p,p'-DDE en 23,08% de las muestras.⁵

En Argentina se evaluó la exposición ambiental de la población general, midiendo las concentraciones de muestras de sangre de 100 voluntarios sanos (35 mujeres y 65 varones, de edades comprendidas entre 18 y 82 años) del área metropolitana

de la ciudad de Buenos Aires. El DDT fue el que apareció con mayor frecuencia (71%) y correspondió a su metabolito pp'-DDE el 69 %. Le siguen el HCB (70 %), ΣHCH (57%), heptacloro y su epóxido (49%), aldrin–dieldrin (19%), clordano (11%), lindano (10%), endosulfán (8 %), Mirex (6%) y endrin (3%). El rango de concentraciones estuvo comprendido entre no detectable y 9,8 ng/mL.³⁹

Antecedentes Nacionales.

En El Salvador no se usan los plaguicidas organoclorados investigados en este estudio debido a que fue prohibido el uso del DDT en salud pública a partir del año 1973 y en agricultura en 1980. Luego en el año 2000 se adhiere al tratado de la Convención de Estocolmo, en el cual se prohíbe el registro, importación, fabricación, comercialización y distribución de dieldrin y aldrin. A partir del año 2011 se incluyó el lindano en la lista. Solamente el endosulfan se continúa utilizando.

Según el inventario de plaguicidas realizado por el Ministerio de Medio Ambiente y Recursos Naturales a partir de la información de empresas importadoras y distribuidoras de plaguicidas (usando los años 2007 y 2008 como referencia), sitios de almacenamiento de empresas y bodegas, instituciones publicas que contenían plaguicidas y sitios previamente identificados con existencia de desechos de plaguicidas, dio como resultado la existencia de los siguientes desechos de plaguicidas organoclorados:⁴⁰

- 7,80 toneladas de hexaclorobenceno.
- 6,20 toneladas de toxafeno con imidaclor.

- 4,67 toneladas de DDT.
- 1,81 toneladas de aldrin.
- 0,232 toneladas de lindano.
- El endosulfan está siendo importado y distribuido por algunas empresas distribuidoras de agroquímicos, contabilizando un total de 11 930 litros de este contaminante.

También tienen tres sitios identificados como lugares contaminados con POC.⁴⁰

- Explanta formuladora de Plaguicidas Maduya S.A. de C.V., carretera panamericana a la unión, cantón el papalón, departamento de San Miguel.
- MINSAL, bodega de artefactos sanitarios, San Salvador y Bodegas del Plantel El Matazano.
- Explanta formuladora Quimagro S.A. Km 50 carretera del Litoral, caserío Loma de Gallo, San Luis Talpa departamento de La Paz.

En el año 2010 el MINSAL denunció un delito ambiental ya que en las instalaciones de la Fábrica de Artefactos Sanitarios del MINSAL, localizada en San Salvador, se encuentran almacenadas seis toneladas de DDT desde el año 1995 y en el año 2008, fueron depositadas aproximadamente doce toneladas adicionales, entre Toxafeno y DDT.⁴¹ Por lo tanto se hace necesario realizar análisis al DDT para determinar si se ha degradado a alguno de sus metabolitos, así como la realización de análisis ambientales y al personal que labora y habita en los alrededores de dichas instalaciones.

La mayoría de investigación de residuos de plaguicidas en El Salvador se realizó entre los años 1980 a 1999. Durante estos años, se realizaron análisis a través de toda la cadena alimentaria desde suelo, agua, vegetales, hasta el humano incluyendo determinación de residuos de plaguicidas en sangre, tejido adiposo y leche materna. En su mayoría fueron financiados por el Proyecto Medio Ambiente y Salud en el Istmo Centroamericano (OPS/OMS/MASICA/PLAGSALUD).

Tabla 1. Resumen de residuos de plaguicidas encontrados en hortalizas en el Salvador en el año 2011. ⁴²

Organoclorados	Organofosforados	Carbamatos	Otros
DDT y metabolitos en especial DDE	Dipterex	Metomil	Deltametrina
Aldrin	Diazinon		Paraquat
Dieldrin	Metamidofos		
Heptacloro Epoxido	Folidol		
Endosulfan 2	Volaton		

Fuente: Zamorano. (2011)

Novoa y Zambrana en el año 2003 determinaron residuos de endosulfán en el cultivo de repollo en época lluviosa utilizando cromatografía de gases en la localidad e Las Pilas, Chalatenango. Las concentraciones promedias residuales encontradas de endosulfán en las muestras analizadas fueron menores de 0.0075 mg/kg, las cuales fueron inferiores al límite máximo permitido de 1.0 mg/kg. ⁴³

Calderón, Meléndez en el año 2000 determinaron plaguicidas organoclorados con énfasis en DDT en suero de personas de zonas ex - algodonerías de El Salvador; encontraron valores máximos de endosulfán 1 en hombres de 6,59 mg/kg mujeres 6,77 mg/kg, endosulfán 2 en hombres de 6,01mg/kg en mujeres 1,06 mg/kg, endosulfán sulfato en hombres de 4,96 mg/kg en mujeres 3,20 mg/kg. endosulfán 1 y 2 se detectaron en edades de 25 y 26 años sin importar el sexo. ¹⁴

En la figura 1 se pueden observar los lugares donde se utilizó con mayor frecuencia el DDT ya sea como plaguicida para el cultivo de algodón o para el combate del vector de la malaria.

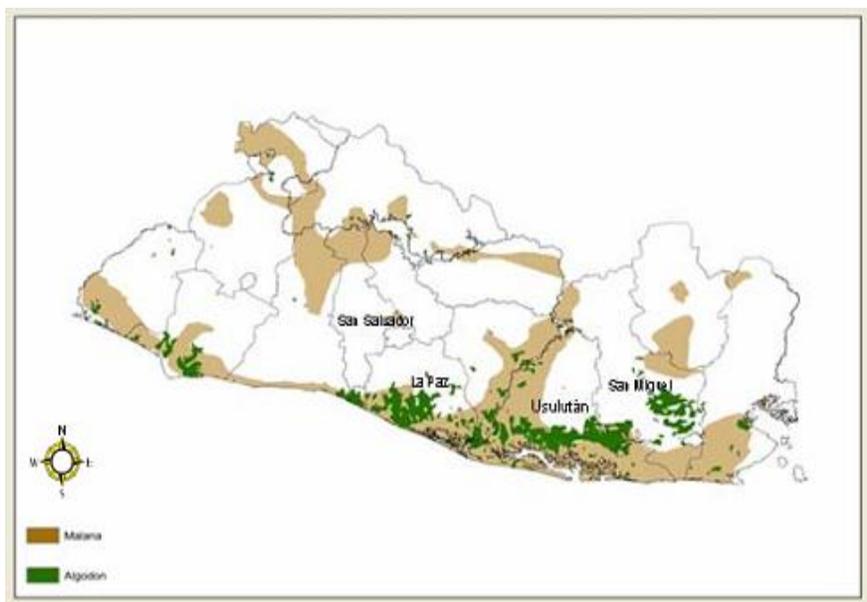


Figura 1: Mapa de áreas epidemiológicas de Malaria y cultivo de algodón en los años 70.
Fuente. Laboratorio de SIG de la UCA con información de Rodríguez M. 2001 ^{44, 45}.

En el caso de alimentos, algunos de estos plaguicidas, sobrepasaron los Límites Máximos Regulatorios, lo que provocó el rechazo de embarques hacia EEUU. En la base de datos USA/FDA: Operational and Administrative System for Import Support (OASIS) se encuentran productos salvadoreños que en años anteriores han sido rechazados por la presencia de residuos de plaguicidas prohibidos, en especial en los denominados Nostálgicos o Productos no Tradicionales de Exportación. Estos productos generalmente son reimportados y comercializados en El Salvador. ¹⁴

MATERIAL Y METODO

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño de la Investigación:

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal para identificar la presencia de residuos de plaguicidas organoclorados en muestras de la seroteca del LNR, procedentes de los bancos de sangre del sistema nacional de salud del periodo de enero a octubre de 2018.

Contexto del estudio:

El LNR cuenta con una seroteca ubicada en la sección de inmunología, la cual se alimenta de los Bancos de Sangre del Sistema Nacional de Salud. Dichas muestras son referidas para que se les realice el control de calidad para la confirmación de agentes infecciosos y también sueros para controles positivos, los cuales son almacenadas en caso que necesiten realizarles nuevas pruebas confirmativas u otro tipo de análisis con fines de investigación científica. Según los registros de ingreso de muestras de la sección de bancos de sangre, en el periodo de enero a octubre de 2018 se recibieron 1288 muestras.

Universo y muestra:

Para el muestreo de los 1288 sueros sanguíneo disponibles en la seroteca del LNR, se tomó un margen de error del 10% y un intervalo de confianza del 95%. Debido a que no se conoce la prevalencia de los plaguicidas organoclorados en estas muestras, se asignó una probabilidad del 50%, al realizar el cálculo se estableció que el tamaño mínimo de sueros para el estudio es de 90.

$$\text{Tamaño de la muestra} = \frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2} \div \left(1 + \left(\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2 N} \right) \right)$$

Se realizó un muestreo aleatorio sistemático, tomando 1 de cada 12, recolectando un total de 100. De esos sueros se obtuvieron 96 muestras efectivas. 3 se rechazaron por tener un volumen insuficiente para realizar el análisis y 1 porque su procedencia era de Honduras.

Criterios de inclusión

- Muestras de la seroteca del LNR con registro de recepción entre los meses de enero a octubre del año 2018.
- Muestras con registro adecuado de cadena de frío ($-20^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$).
- Muestras que el formulario de control de calidad de donantes de sangre adecuadamente llenado, sin vacíos de información geo-demográfica.

Criterios de exclusión

- Muestras que contienen menos del volumen requerido de suero 200 uL.
- Muestras lipémicas.
- Muestras con tubos dañados
- Muestra correspondiente a un mismo paciente

Técnicas y Procedimientos para la obtención de la información.

- Obtención de la información de edad, sexo y lugar de procedencia de cada muestra del formulario de control de calidad de donantes de sangre. (anexo 2)
- Procesamiento de las muestras de la seroteca del LNR para la determinación y cuantificación de plaguicidas organoclorados.

Método de Análisis de Plaguicidas en Suero Sanguíneo.

Tratamiento de las muestras:⁴⁶

Las muestras de suero sanguíneo se descongelaron a temperatura ambiente y se procesaron en el menor tiempo posible. Se tomaron 200 µL de suero y se colocó en agitador Vórtex durante 5 segundos a 2500 rpm, luego se adicionó 200 µL de metanol grado HPLC como agente dispersante y se colocó en agitador Vórtex durante 30 segundos.

Posteriormente se adicionaron 3 mL de n-hexano grado cromatográfico como agente extractante. Después de agitar en un Vórtex durante 2 min, el extracto se colocó en ultrasonido durante 10 min con el fin de asistir la disolución de los plaguicidas, luego se centrifugó a 3500 rpm durante 3 min para romper las emulsiones, favorecer la extracción y evitar interferencias en el extracto, después se separaron las fases con pipeta Pasteur de vidrio.

A la muestra se le adicionó de nuevo 3 mL del agente extractante y se repitió el proceso hasta unir las dos fases líquidas finales y obtener un extracto limpio. Por último, al extracto se le adicionó 1 g de sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4) para eliminar posibles interferentes de la fase líquida. Luego se colocó en Vórtex durante 30 segundos, se centrifugó a 3500 rpm durante 3 minutos y luego se colocó en viales para cromatografía de gases.

Preparación de Curva de Calibración.

A partir de estándares independientes de 8 plaguicidas organoclorados, se prepararon soluciones de 1000 µg/mL, en metanol, se preparó una solución madre de 100 µg/mL. Las soluciones de calibración se prepararon a partir de la solución madre utilizando n-hexano MERCK grado cromatográfico como solvente final. Se empleó suero sanguíneo libre de plaguicidas como blanco matriz que fue fortificado con las soluciones patrón.

Tabla 2: Concentración de estándares de curva de calibración (ppb)

Analito	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	Nivel 4	Nivel 5
Lindano	0,623	0,935	1,246	1,557	15,575
Heptaclor	0,548	0,822	1,096	1,370	13,702
Aldrin	0,143	0,214	0,285	0,357	3,567
Endosulfan 1	0,407	0,611	0,814	1,018	10,175
4,4'-DDE	0,540	0,809	1,079	1,349	13,486
Dieldrin	0,518	0,777	1,036	1,295	12,952
4,4'-DDD	0,534	0,800	1,067	1,334	12,338
Endosulfan 2	0,175	0,263	0,351	0,438	4,384

Condiciones cromatográficas.⁴⁷

Se utilizó un cromatografo de gases marca Agilent 7890A, con detector de microcaptura de electrones (µECD). El automuestreador se configuró para inyectar 2 µL de muestra. Las temperaturas del inyector y del detector se programaron a 250 y 330 °C respectivamente. La temperatura del horno se programó a 60 °C por 1 minuto y se calienta hasta 180°C a razón de 30 °C/min (durante 5 min). Calentar a 250 °C a 5 °C/min por 5 minutos. Calentar a 280 °C a 3 °C/min por 10 minutos. Se utiliza un flujo de gas nitrógeno de 1,2 mL/min y una presión de 13,5 psi.

Definición y Operacionalización de variables

Variable	Descripción	Tipo de Variable	Categorías	Indicador	Fuente
Edad	Edad en años del donante	Cuantitativa discreta	18 – 28 años 29 – 40 años > a 40 años	Porcentaje de presencia de plaguicidas por edad	Hoja: Control de Calidad Indirecto de Donantes
Sexo	Sexo del donante	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino	Porcentaje de presencia de plaguicidas por sexo	Hoja: Control de Calidad Indirecto de Donantes
Concentración de plaguicidas en suero.	Es la cuantificación de plaguicidas en suero que superen 1 ug/L	Cuantitativa continua	Plaguicida encontrado y concentración en ug/L	Concentración de cada uno de los plaguicidas encontrados por donante.	Análisis de laboratorio
Plaguicida Organoclorado encontrado	Es el plaguicida detectado en la muestra.	Cualitativa nominal polifónica	aldrin, dieldrin, lindano, heptaclor, endosulfan 1, endosulfan 2, DDT, DDD, DDE	Porcentaje (proporción) por tipo de plaguicida involucrado.	Análisis de Laboratorio.
Ubicación geográfica de residencia del paciente	Lugar de residencia.	Cualitativa nominal politómica	Departamento/ Municipio	Porcentaje de presencia de plaguicidas según el departamento de residencia.	Hoja: Control de Calidad Indirecto de Donantes

Los datos se consolidaron en la ficha de captura de datos (anexo 3), los cuales se utilizaron para calcular los siguientes indicadores:

Indicador	Como se construye	Como se Interpreta
Porcentaje de presencia de plaguicidas por edad	Número de muestras que presentaron plaguicidas según el rango de edad dividido entre el número total de muestras del mismo rango de edad x 100.	Porcentaje de presencia de plaguicidas por rango de edad.
Porcentaje de presencia de plaguicidas por sexo	Número de muestras que presentaron plaguicidas según el rango de edad dividido entre el número total de muestras del mismo rango de edad x 100.	Porcentaje de hombres o mujeres con presencia de plaguicidas.
Concentración de cada uno de los plaguicidas encontrados por muestra.	Concentración en microgramos de plaguicida por mililitro de sangre de cada uno de los plaguicidas encontrados.	La cantidad de plaguicida organoclorado que se encuentra por mililitro de sangre.
Porcentaje por tipo de plaguicida involucrado.	Número de casos positivos por tipo de plaguicida en sangre dividido entre el número total de casos positivos x 100	Porcentaje de casos positivos por tipo de plaguicida.
Porcentaje de muestras con presencia de plaguicidas según el departamento de residencia.	Número de casos positivos de plaguicidas en el departamento de residencia dividido entre número total de muestras x 100.	Departamentos con mayor porcentaje con presencia de plaguicidas según lugar de residencia de los donantes.

Procesamiento y Análisis de la Información

El análisis de la información se realizó en los programas Libre Office y Epidat versión 4.2, los cuales son software libre. Se elaboraron tablas de frecuencias absolutas y relativas para el análisis univariado. El análisis bivariado incluye la relación entre presencia de plaguicidas con ubicación geográfica, edad y sexo.

Limitaciones:

- No es posible generalizar nuestros resultados a la población adulta de El Salvador, dado que los donantes de sangre son individuos más sanos que la población general y por el tamaño de muestra.
- Las concentraciones de plaguicidas organoclorados no fueron ajustados por el contenido de lípidos séricos. Las concentraciones séricas ajustadas en lípidos dan una mejor estimación de la exposición interna a los plaguicidas organoclorados, dado que un cambio en el contenido de lípidos en la sangre altera el equilibrio entre la distribución de los plaguicidas en los lípidos y lípidos séricos en los tejidos corporales.⁴⁹
- No es posible determinar el lugar y tiempo de exposición a la contaminación, el lugar de trabajo o la presencia de enfermedades previas, ya que se utilizó una fuente secundaria de datos para registrar esta variable.
- No se pudo contar con estándar de HCB, ya que dicho compuesto ocupa entre el segundo y tercer lugar de prevalencia en otros países de Latinoamérica y Europa.
- Debido a que no existe una normativa que establezca los niveles máximos permisibles en sangre humana, no es posible establecer si estos resultados son perjudiciales a la salud,

Aspectos Éticos

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Salud mediante el acta de evaluación CEINS/2019/01, el cual no presenta riesgo para los sujetos de quienes proceden las muestras.

Se utilizaron las muestras de sangre que están almacenadas en la seroteca de la sección de inmunología del LNR procedentes de los bancos de sangre y se utilizó el consentimiento informado que utilizan los bancos de sangre durante la entrevista a los donantes de sangre, los cuales deben de firmarlo antes de realizar el proceso de donación. Dicho consentimiento informado establece lo siguiente: “Declaro que he sido informado sobre todo el proceso de donación de sangre, así como de las razones de exclusión y que estos no me afectan, además considero que no tengo riesgos asociados para transmitir el VIH u otros agentes infecciosos transmisibles por la vía sanguínea. Afirmo que la información que he dado es verídica y que dono mi sangre en forma voluntaria y gratuita para que sea utilizada para uso terapéutico o de investigación científica” (Anexo 1)

Las identidades de los donantes se mantuvieron en confidencialidad en todo momento, el analista y el investigador no tuvieron contacto directo con la hoja de recolección de datos del Banco de Sangre (Anexo 1) ni con el formulario de control de calidad de donantes de sangre. (Anexo 2), sino que el personal del área de inmunología compartió únicamente las muestras en crioviales numerados del 1 al 100 y los datos de edad, sexo y dirección del paciente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Este es el primer estudio en El Salvador en medir los niveles séricos de plaguicidas organoclorados en una amplia muestra de la población adulta, y el primero en explorar las relaciones entre la edad, sexo y lugar de residencia con el fin de establecer nuevas líneas de investigación en el área de toxicología clínica.

Se logró comprobar que los donantes de sangre representan una valiosa oportunidad para que los investigadores evalúen exposición a sustancias químicas ambientales en una población específica debido a la practicidad de la toma de muestras de sangre y su buena predisposición a colaborar.

De las 96 muestras 73 pertenecían al sexo masculino y 23 al sexo femenino. Los rangos de edad se encuentran entre 18 a 64 años con una mediana de 35 años y una moda de 30 años. Con el monitoreo realizado se obtuvieron muestras en 13 de los 14 departamentos de El Salvador, solamente de Chalatenango no se lograron obtener muestras. De los 13 departamentos monitoreados, en 11 se obtuvieron presencia de plaguicidas organoclorados.

Se logró determinar presencia de plaguicidas en el 34,4% (33) de las muestras, encontrando un plaguicida en el 18,8% (18) de las muestras y dos plaguicidas en el 15,6% (15) de las muestras. En ningún caso se detectó presencia de más de dos plaguicidas. Los plaguicidas encontrados en las muestras fueron DDE, lindano, dieldrin y endosulfan 1 y los resultados obtenidos se pueden observar en la tabla No. 3.

Objetivo Especifico 1: Cuantificar la concentración de compuestos organoclorados aldrin, dieldrin, lindano, endosulfan 1, endosulfan 2, diclorodifeniltricloroetano (DDT), diclorodifenildicloroetano (DDD), diclorodifenildicloroetileno (DDE) en muestras de suero de la seroteca del Laboratorio Nacional de Referencia.

Tabla 3: Frecuencia de Plaguicidas Organoclorados encontrada en la seroteca el LNR en el año 2018.

Plaguicida	Frecuencia	Porcentaje en los positivos*	Porcentaje en la población total**	Rango de Concentración en ng/mL	Concentración promedio (ng/mL)
DDE	27	82%	28%	5,0 a 18,3	8,2
Lindano	17	51%	18%	5,7 a 9,2	7,1
Dieldrin	3	9%	3%	9,3 a 10,1	9,8
Endosulfan 1	1	3%	1%	3,6	3,6

* N = 33.

** N = 96

Fuente: Resultados obtenidos del Laboratorio de Control de Calidad de Alimentos y Toxicología. Ministerio de Salud.

El porcentaje de presencia de estos plaguicidas en la población total es comparable con un estudio realizado en Brasil en 2017 en donantes de sangre, donde se encontró una presencia de 32% de DDE, 20% de lindano y 3.7% de endosulfan 1.⁴⁸

Análisis de los resultados de los plaguicidas encontrados.

Con los resultados obtenidos detallados en la tabla No. 3, se confirma la presencia de los plaguicidas organoclorados DDE, lindano, endosulfan 1 y dieldrin en las muestras de sangre de la seroteca del laboratorio nacional de referencia, siendo el más frecuentemente detectado el DDE con 27 casos, lo cual era esperado dado su extensa vida media y alto potencial de bioacumulación. En cambio el DDT es difícilmente metabolizado por el hombre, mientras que el resto de los seres vivos

lo metabolizan de forma relativamente rápida a DDE. Por esta razón se suelen emplear los niveles de DDE como marcador de exposición crónica al DDT y se asume que el DDE presente en la población procede de fuentes exógenas⁴⁹, por ejemplo exformuladoras de DDT, lugares de almacenamiento y suelo contaminado que luego pasa a las plantas y luego a los animales, siguiendo la cadena trófica hasta los seres humanos.

En 17 casos se encontró presencia de lindano, se observa que el 82% de los pacientes son menores de 40 años, lo que no coincide con la teoría debido a que se espera que al estar prohibido su uso, se presente con mayor frecuencia en personas mayores, ya sea por exposición previa o por bioacumulación, lo que hace sospechar que todavía se está utilizando este plaguicida, ya sea para actividades agrícolas o como medicamento para el combate de ectoparásitos en humanos y animales.

El endosulfan 1 solo se encontró en una muestra. Este compuesto se esperaba encontrarse en mayor frecuencia ya que es un componente del endosulfan, el cual es un plaguicida que aún se utiliza para el combate de la broca del café. Cabe mencionar que en el año 2004 se prohibió que se utilizara para aplicaciones aéreas y también no se podrá aplicar a menos de veinte metros de las fuentes de agua. Además, desde el 2014 el Ministerio de Agricultura y Ganadería está realizando esfuerzos dando capacitaciones para la implementación de las buenas prácticas agrícolas como alternativa al endosulfan para el control de plagas, lo cual podría favorecer a que se esté disminuyendo el uso de dicho plaguicida.

El dieldrin se encontró en tres pacientes de sexo masculino de 34, 37 y 59 años, procedentes de Cabañas, La Paz y Santa Ana. El dieldrin al ser un producto muy residual fue muy utilizado en casas contra mosquitos, chinches, cucarachas, etc.

Análisis de los plaguicidas no encontrados.

No se encontraron DDT, DDD, aldrin y endosulfan 2, lo que se puede deber a diversos factores como por ejemplo los sujetos estudiados, el tamaño de la muestra y la degradación de los plaguicidas como se explica a continuación:

El DDT se degrada a DDE y DDD, el DDD es más común encontrarlo en el ambiente o en vegetales.

El aldrin fue muy utilizado para el combate de las termitas, en el ambiente al estar en contacto con la luz solar y las bacterias, puede transformarse a dieldrin, por lo que su exposición es limitada, principalmente en las viviendas que en el pasado fueron tratadas con aldrin para controlar las termitas.

El endosulfan de calidad técnica es una mezcla de isómeros 1 y 2 en una proporción aproximada de 2 a 1, teniendo una semivida estimada para la combinación de residuos tóxicos que fluctúa entre alrededor de 9 meses y 6 años, tiene baja movilidad en el suelo a pesar de la lluvia, por lo que los cambios realizados en la forma de aplicación del compuesto puede disminuir la exposición a las personas.

Objetivo Especifico 2: Describir la presencia de plaguicidas según las características geo-demográficas de los sueros de la seroteca del Laboratorio Nacional de Referencia. De las muestras recolectadas se obtuvieron los siguientes resultados:

Según la edad y el sexo de los pacientes.

En la tabla No. 4, para la variable edad se observa que a medida aumenta la edad aumenta la presencia de DDE lo cual es comparable con la investigación realizada en Túnez en 2012 donde demostraron que existe correlación entre la concentración de DDE y la edad ^{36,37, 50,51} y a la teoría que indica que a medida pasa el tiempo se va acumulando los plaguicidas en el organismo. En el caso del lindano no se observa esta tendencia en este estudio ni en el de Tunez.⁵¹

En el total de la población se encontró una presencia de plaguicidas de 29% en hombres y de 5% en mujeres. En la tabla No. 4, al evaluar el sexo por grupo, se puede observar una mayor frecuencia de presencia de plaguicidas en hombres de 38% (28/73) y 22% (5/23) en mujeres. La mayoría de estudios realizados han encontrado mayor frecuencia de presencia de plaguicidas en mujeres, pero en este estudio se encontró mayor presencia en hombres posiblemente a un sesgo de selección, porque la mayoría de donantes de sangre son hombres, y las muestras obtenidas fueron 76% hombres y 24% de mujeres.

En la tabla No. 4 se muestra el porcentaje de cada plaguicida encontrado y las veces que fue encontrado en cada una de las variables en estudio

Tabla No. 4: Características geo-demográficas de las muestras tomadas de la seroteca del LNR en el año 2018, porcentaje y concentración de plaguicidas encontrados.

Variables	N	% de presencia	Porcentaje de plaguicidas encontrados			
			DDE	Lindano	Dieldrin	Endosulfan 1
Sexo						
Masculino	73	38% (28)	32% (23)	18% (13)	4% (3)	0
Femenino	23	22% (5)	22% (5)	17% (4)	0	4% (1)
Edad (años)						
18 a 28	24	25% (6)	25% (6)	21% (5)	0	0
29 a 40	45	36% (16)	24% (11)	20% (9)	4% (2)	4% (2)
Mayor a 40	27	41% (11)	37% (10)	11% (3)	4% (1)	0
Departamento			Concentración de Plaguicidas en ng/mL			
Ahuachapán	2	50% (1)	10,7	7,4	ND	ND
Cabañas	4	50% (2)	5,5	ND	10,1	ND
Cuscatlán	19	16% (3)	6,9 – 7,8	6,6 – 6,9	ND	ND
La Libertad	21	33% (7)	5,6 – 14,7	6,4 – 7,2	ND	ND
La Paz	8	50% (4)	5,0 – 9,3	7,3 – 7,6	9,8	ND
La Unión	2	50% (1)	5,9	6,7	ND	ND
Morazán	3	0%	ND	ND	ND	ND
San Miguel	1	0%	ND	ND	ND	ND
San Salvador	18	33% (6)	5,0 – 18,3	6,1 – 7,8	ND	ND
San Vicente	5	60% (3)	5,6 – 10,4	6,5 – 7,2	ND	3,6
Santa Ana	2	50% (1)	ND	ND	9,3	ND
Sonsonate	5	20% (1)	6,6	5,7	ND	ND
Usulután	6	67% (4)	6,3	11,2	ND	ND
Chalatenango	0	0%	ND	ND	ND	ND

ND: No detectado.

Fuente: Resultados obtenidos del Laboratorio de Control de Calidad de Alimentos y Toxicología. Ministerio de Salud.

En cuanto a la concentración promedio de plaguicidas según sexo, se ha identificado una mayor concentración de DDE en mujeres (9,9 ng/mL) que en hombres (7.9 ng/mL), estos resultados son comparables con estudios realizados en Korea 2018,³⁶ España 2004,³⁷ Rumania 2006,⁵⁰ Tunez 2012,⁵¹ y Brasil 2017⁴⁸ se identificaron mayores concentraciones de DDE en mujeres en comparación a las concentraciones identificadas en hombres. En el caso del lindano se observa la misma tendencia de mayor concentración en mujeres (7,5 ng/mL) que en hombres (6,9 ng/mL).⁵⁰

Según el lugar de procedencia.

Haciendo el análisis por departamento se puede observar que se encontraron mayor frecuencia de plaguicidas en cinco de ellos: la Libertad, San Salvador, La Paz, San Vicente y Usulután. Se obtuvo una mayor presencia de plaguicidas en la región oriental de El Salvador (42%) y en la región central y occidental se obtuvo el mismo porcentaje (33%). Los resultados anteriores coinciden con el estudio realizado por Calderón en 1981, donde se determinó presencia de DDT en mujeres lactando de 17 a 35 años en los departamentos de San Vicente, La Paz y Usulután.

En 2001 el MINSAL y OPS encontraron niveles de DDT (0,07 a 0,168) mg/Kg y de DDE (0,103 A 0,682) mg/Kg en suelos en los departamentos de La Paz, La Libertad y Usulután. En el mismo estudio se analizó agua de pozo encontrando DDT, DDD y DDE en la Paz y únicamente DDE en Sonsonate. También se analizó maíz tierno encontrando endosulfan 1 y endrin en Usulután y únicamente endosulfan 1 en la Paz.

Se lograron obtener muestras de 66 municipios lo cual representa el 25% de los 262 municipios de El Salvador. De los 66 municipios se detectaron por lo menos la presencia de un plaguicida en el 42% (28) de ellos. La distribución de los municipios positivos se evidencia en la figura 2, los cuales están resaltados en color rojo.

EL SALVADOR
MUNICIPIOS

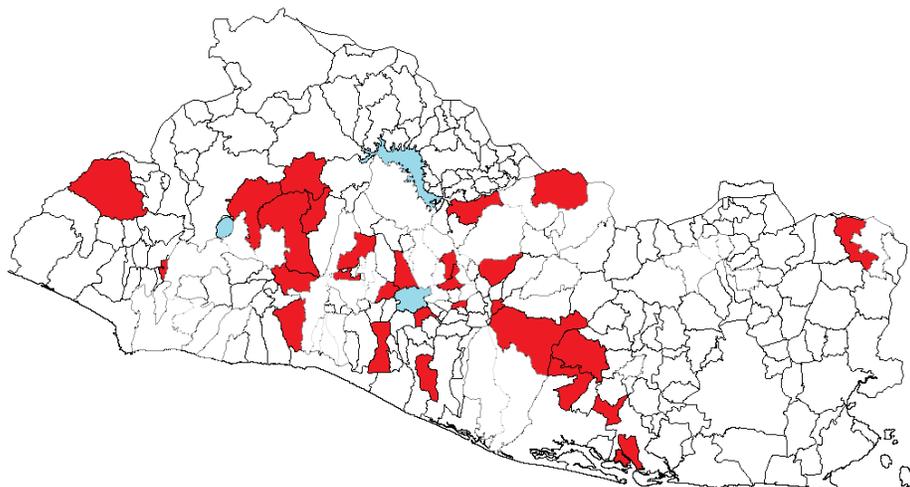


Figura 2: Distribución de plaguicidas por municipio.

Fuente: Resultados obtenidos del Laboratorio de Control de Calidad de Alimentos y Toxicología. Ministerio de Salud.

Se observa que los casos donde se encontraron presencia de plaguicidas del departamento de La Libertad, siguen el cauce del rio Sucio. En el caso del departamento de Usulután se observa que sigue el cauce del rio lempa.

No se puede comparar la distribución de los plaguicidas con estudios previos en el país, pero en virtud de lo anterior es probable que la población se encuentre expuesta indirectamente a estos plaguicidas, principalmente por fuentes alimenticias, debido a que se van acumulando en el organismo por la biomagnificación, proceso mediante el cual, el plaguicida se incorpora a la cadena trófica, pasando a cada eslabón hasta llegar al ser humano, corriendo el riesgo de absorber las sustancias contaminantes magnificadas.

Principalmente en los alimentos con alto contenido de grasa es más probable obtener esta contaminación, ya que en un estudio realizado en 2007 por Chacón en Venezuela para determinar plaguicidas organoclorados en mantequilla, se determinó que el 58,92% de las muestras presentó residuos plaguicidas y se encontró en mayor concentración el DDE con valores entre (1,2 a 8,8) $\mu\text{g}/\text{Kg}$ y endrin con valores entre (3.8 a 13.6) $\mu\text{g}/\text{Kg}$.⁵²

La prohibición del DDT y otros plaguicidas caracterizados como contaminantes orgánicos persistentes (COP) llevaron a una disminución esencial en la carga corporal de estos tóxicos en la población general, lo que se refleja en la baja concentración en individuos más jóvenes. Sin embargo, las concentraciones circulantes de COP, incluso a niveles como los encontrados en este estudio, siguen siendo motivo de preocupación.

Investigaciones recientes, sugieren que los niveles de exposición que se observan en la población general podrían estar relacionados con diversos efectos en la salud, con muchos estudios centrándose en los efectos metabólicos y enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2⁵³ y la insuficiencia renal crónica de causas no tradicionales en El Salvador.⁵⁴

Además, todavía se están investigando los efectos de la exposición prenatal de fondo a los POC. Los niveles séricos a nivel prenatal de DDE y HCB se asociaron con un exceso de adiposidad y niveles más altos de presión arterial en la primera infancia, en un estudio de madre-hijo recientemente publicado en Creta, Grecia⁵⁵.

Los mecanismos más plausibles de toxicidad de plaguicidas organoclorados. Entre otras implican alteración endocrina, estrés oxidativo y modificaciones epigenéticas.⁵⁶

Dados los resultados de este estudio se comprueba que la exposición crónica a los plaguicidas organoclorados existe en El Salvador. Esto es de gran importancia para la salud pública debido a que la presencia de residuos de estos compuestos en fluidos corporales y tejidos puede ser un factor de riesgo para varios problemas de salud y despierta una especial preocupación que se detectaron niveles de plaguicidas en sujetos aparentemente sanos.

Con esto se demuestra la utilidad de utilizar biomarcadores para determinar la exposición a los plaguicidas organoclorados en la población en general, por lo que se debe profundizar las investigaciones para la evaluación de riesgos toxicológicos, lo que permitiría en estudios posteriores identificar la ruta de exposición de estos contaminantes, poder actuar en las fuentes de exposición y prevenir los daños a la salud.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos se puede concluir lo siguiente:

1. Existe presencia de plaguicidas organoclorados (DDE, lindano, dieldrin y endosulfan 1) en las muestras de suero de la seroteca del Laboratorio Nacional de Referencia, comprobando que los plaguicidas organoclorados aún persisten en el ambiente del territorio de El Salvador a pesar que se han dejado de utilizar desde casi 40 años.
2. Se encontró que a medida que aumenta la edad mayor es la frecuencia de presencia de plaguicidas en las muestras de la seroteca del LNR.
3. Se encontró mayor frecuencia de presencia de plaguicidas en muestras procedentes de hombres pero mayor concentración promedio de plaguicidas en muestras procedentes de mujeres.
4. En el departamento de la libertad se encontró mayor frecuencia de presencia de plaguicidas organoclorados. Pero a nivel de zonas, fue mayor presencia de plaguicidas organoclorados en la zona oriental de El Salvador que en la zona central y occidental.

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

1. Se sugiere reforzar al Laboratorio de Control de Calidad de Alimentos y Toxicología para que lleve a cabo estudios y controles de plaguicidas en alimentos para disminuir la exposición crónica a dichos compuestos.
2. Se propone crear un programa de vigilancia a nivel nacional para mejorar la comprensión del patrón de exposición y distribución a dichos compuestos en la población salvadoreña.
3. Se recomienda establecer diversas líneas de investigación para desarrollar el campo de la toxicología clínica en El Salvador:
 - Analizar el suelo de la Fábrica de Artefactos Sanitarios del Ministerio de Salud y muestras biológicas de los empleados de dicha dependencia, con el fin de determinar si hay exposición al DDT almacenado en dicha zona.
 - Establecer controles de análisis de plaguicidas en sangre como parte de la seguridad ocupacional de los agricultores, así como a los trabajadores de las empresas de fumigación.
 - Realizar análisis de muestras ambientales y de alimentos de la zona que recorre el río Sucio y el río Lempa para determinar si se encuentra contaminada por plaguicidas organoclorados y si existe alguna fuente que genere dicha contaminación.
 - Desarrollar análisis de plaguicidas en alimentos según lo establezcan las diferentes Normas Salvadoreñas, Reglamentos Técnicos Centroamericanos y normas del CODEX como parte de los análisis para otorgar el registro sanitario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fait A, Iversen B, Tiramani M, Visentin S, Maroni M, He F, et al. Prevención de los riesgos para la salud derivados del uso de plaguicidas en la agricultura. Serie protección de la salud de los trabajadores. 2004;1.
2. Waliszewski S, Caba M, Arroyo SG, Pietrini RV, Martínez A, Quintana RV, et al. Niveles de plaguicidas organoclorados en habitantes de México. Revista Internacional de Contaminación Ambiental. 2013; 29:121-31.
3. Arbeláez MP, Henao H, Samuel. Vigilancia sanitaria de plaguicidas: experiencia de PLAGSALUD en Centroamérica. 2004. Disponible en: http://cidbimena.desastres.hn/filemgmt/files/RA_VigilanciaSanitaria.pdf
4. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs evaluate DDT, lindane, and 2,4-D Guidelines on pesticide advertising. France. 2015.
5. Renato RO "Determinación De Plaguicidas Organoclorados En Suero Sanguíneo De Mujeres Gestantes Del Hospital De Lanco Por Cromatografía De Gases Acoplada A Espectrometría De Masas Con Ionización Química Negativa" Valdivia. Chile. 2011
6. Ramírez JA, Lacasaña M. Plaguicidas: clasificación, uso, toxicología y medición de la exposición. ArchPrev Riesgos Labor. 2001; 4(2), 67-75.
7. FAO, Editor. International Code of Conduct on the Distribution and Use of Pesticides: Revised Version; adopted by the hundred and twenty-third session of the FAO Council in November 2002. Rev. ed. Rome; 2005. 36 p.
8. Rodríguez MA, Suárez S, Palacio DE. Efectos de los plaguicidas sobre el ambiente y la salud. Diciembre de 2014; 52:372-387.

9. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. Problemática ambiental y la utilización de agroquímicos en la producción de coca. Informe analítico; Octubre 2010 Vienna, Austria. Disponible en:
http://www.unodc.org/documents/peruandecuador//Informes/Informes-Analiticos/Informe_Analitico_Agroquimicos.pdf
10. El-Shahawi MS, Hamza A, Bashammakh AS & Al-Saggaf WT. An overview on the accumulation, distribution, transformations, toxicity and analytical methods for the monitoring of persistent organic pollutants. *Talanta*, 2010. 80, 1587-1597.
11. Paul M, Rosenblatt P. Occupational and environmental reproductive hazards: a guide for clinicians. Baltimore: Williams and Wilkins; 1993. 426 p.
12. Prieto V. Los plaguicidas. Su comportamiento en el ambiente. Material docente sobre contaminantes químicos ambientales. En: Diplomado de Toxicología ambiental, Microbiología y Química Sanitaria. La Habana: INHEM; 2011.
13. Barrientos, A. Presencia de residuos de plaguicidas organoclorados en leche cruda de plantas lecheras de la IX y X regiones. Escuela de Ingeniería en alimentos. Facultad de Ciencias Agrarias. Univ. Austral de Chile. 2005. 65pp.
14. Calderón GR. Introducción a los conceptos de plaguicidas. Impacto en Salud y Ambiente. Taller de procedimientos de Certificación para Aplicadores. Proyecto Prosanidad Agropecuaria e Inocuidad Alimentaria. Proyecto USAID/PROSAIA. S. S. El Salvador. 2004.
15. Botello, AV, Rendón J, Gold G, Agraz C, Golfo de México, Contaminación e Impacto Ambiental: Diagnóstico y Tendencias. 2da Edición. Universidad.

- Autónoma de Campeche, Universidad. Nacional Autónoma. de México, Instituto Nacional de Ecología. México. 2005. 696 p.
16. Comisión Intersecretarial para el Control del Proceso y Uso de Plaguicidas, Fertilizantes y Sustancias Tóxicas (CICOPLAFEST) Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos. Secretaría de Desarrollo Urbano y Ecología. Secretaría de Salud. Secretaría de Comercio y Fomento Industrial. México, D.F., 2004
 17. Organización Mundial de la Salud. División Salud y Ambiente. Plaguicidas y salud en las Américas. Washington: OMS/OPS; 1993.
 18. Ballantyne B & Marrs T. Pesticides: an overview of fundamentals. In Pesticide toxicology and international regulation. John Wiley & Sons. 2004. pp. 1-23.
 19. Calva L, Torres M. Plaguicidas organoclorados. *Contacto S*, 1998. 30, 35-46
 20. James, R, Roberts, S & William, P. General principles of toxicology. In Principles of toxicology: environmental and industrial applications. John Wiley & Sons. 2000. pp. 3-34.
 21. Chhabra RS. Intestinal Absorption and Metabolism of Xenobiotics. *Environmental Health Perspectives*. 1979; 9.
 22. Haley T. The insecticides: The hazard in industry and in the home. *California Medicine*. 1956. 84, 258-264.
 23. Costabeber I, Emanuelli T. Influencia de hábitos alimentarios sobre las concentraciones de plaguicidas organoclorados en tejido adiposo. *Cien. Technol. Aliment, Campinas*. 2002. 22, 54-59.
 24. Fernícola N. Toxicología de los insecticidas organoclorados. *Bol Of Sanit Panam*, 1985. 98, 10-19.

25. Wistuba S. Determinación de residuos de plaguicidas organoclorados en leche materna provenientes de las comunas de Lanco y San José de la Mariquina. Escuela de agronomía. Facultad de Ciencias Agrarias, Univ. Austral de Chile. 1991. 67p.
26. Patnaik P. A comprehensive guide to the hazardous properties of chemical substances. 3rd ed. Hoboken, NJ: John Wiley; 2007. 1059 p.
27. Kawasaki S, Tadano J. Biological Matrices: Pesticides Content Sampling, Sample Preparation and Preservation. En: Encyclopedia of Analytical Chemistry [Internet]. American Cancer Society; 2006. Consultado el 26 de Julio de 2018. Disponible en: <https://doi/abs/10.1002/9780470027318.a1703>
28. Smith AG. Toxicology of Organochlorine Insecticides. Current Toxicology Series. Chichester, UK. 2003 p. 25-87. Consultado el 26 de Julio de 2018. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/0470091673.ch2>
29. ATSDR. Resúmenes de Salud Pública - DDT, DDE y DDD [Internet]. Consultado el 16 de Agosto de 2018. Disponible en: https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs35.html
30. Yusa V, Millet M, Coscolla C, Roca M. Analytical methods for human biomonitoring of pesticides. Analytica Chimica Acta. 2015; 891:15-31.
31. Needham L L, Calafat AM, Barr DB, Uses and issues of biomonitoring, Int. J. Hyg. Environ. Health. 210 (2007) 229-238.
32. Koureas M, Karagkouni F, Rakitskii V, Hadjichristodoulou C, Tsatsakis A, Tsakalof A. Serum levels of organochlorine pesticides in the general population of Thessaly, Greece, determined by HS-SPME GC-MS method. Environmental Research. 2016; 148:318-21.

33. Wang HS, Chen ZJ, Wei W, Man YB, Giesy JP, Du J, et.al. Concentrations of organochlorine pesticides (OCPs) in human blood plasma from Hong Kong: Markers of exposure and sources from fish. *Environ. Int.* 2013. 54, 18-25.
34. Fernández J. A novel dispersive liquid-liquid micro extraction (DLLME) gas chromatography mass spectrometry (GC-MS) method for the determination of eighteen biogenic amines in beer. *J. Food Control.* 2012. 25: 380-388.
35. Cortada, C. Nuevas metodologías y aplicaciones de las técnicas de microextracción líquido-líquido para la determinación de contaminantes orgánicos. Tesis doctoral. 2012. p. 17-22.
36. Kim J-T, Kang J-H, Chang Y-S, Lee D-H, Choi S-D. Determinants of serum organochlorine pesticide and polychlorinated biphenyl levels in middle-aged Korean adults. *Environmental Science and Pollution Research.* 2018; 5(1):249-59.
37. Zumbado M, Goethals M, Álvarez E, Luzardo O, Serra L, Cabrera F, Domínguez L. Exposición inadvertida a plaguicidas organoclorados (DDT y DDE) en la población de las Islas Canarias. *Ecosistemas [Internet].* 2004; XIII(3):0. Consultado el 26 de Julio de 2018. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=54013309>
38. Cejudo AL, Meza MM, Balderas JJ, Mondaca I, Rodríguez R, Renteria A, Félix A. Exposición a Plaguicidas Organoclorados en Niños Indígenas de Potam, Sonora, México. *Ra Ximhai.* 2012;8(2.):121-127. Consultado el 26 de Julio de 2018. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=46123333012>

39. Álvarez G, Perea C, Rodríguez ME, Ridolfi A, Villaamil EC. Niveles plasmáticos de plaguicidas organoclorados en población adulta expuesta ambientalmente en Argentina. Acta Toxicol. Argent. 2009.17, 2.
40. Ministerio de Medio Ambiente y Recursos Naturales. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo. Plan de Implementación sobre Contaminantes Orgánicos Per-sistentes (COP). El Salvador. 2012.
41. Ministerio de Salud :: MINSAL :: El Salvador - [13-05-2010] Ministerio de Salud denuncia delito ambiental [Internet]. Disponible en: <http://w2.salud.gob.sv/novedades/noticias/noticias-ciudadanas/102-mayo2010/390--13-05-2010-ministerio-de-salud-denuncia-delito-ambiental.html>
42. Zamorano. (2011). Resultados del monitoreo de residuos de plaguicidas en frutas y hortalizas. Consultado el 19 de Julio de 2018. Disponible en: <https://bdigital.zamorano.edu/bitstream/11036/2952/2/02.pdf>
43. Novoa W. y colaboradores. Determinación de residuos de Endosulfán en el cultivo de repollo (Brassica oleracea var. capitata) en época lluviosa mediante cromatografía de gases, las pilas, chalatenango. Plaguicidas y salud en El Salvador, aproximación a la problemática. Organización Panamericana de la Salud. El Salvador.2003.
44. UCA – FIAES. “Determinación de la contaminación por plaguicidas en agua, suelo, sedimentos y camarones en los Cantones Salinas del Potrero y Sisiguayo de la Bahía de Jiquilisco”. El Salvador. 2008.

45. Rodríguez M. “Diagnóstico situacional del uso de DDT en los Programas de Control de Vectores en El Salvador”. Ministerio de Salud Pública y Asistencia social, Programa de Acción Integral (PAI).2001
46. Bedoya S, García A, Londoño AL, Restrepo B. Determinación de residuos de plaguicidas en suero sanguíneo de trabajadores de cultivo de café y plátano. Rev Colomb Quim. 2014. 43(3): 11-16.
47. Argueta Hidalgo JE, Beltetón Martínez W. Implementación de cromatografía de gases para cuantificación de plaguicidas organoclorados en agua potable. Revista ALERTA [Internet]. 2018;1(2). Disponible en: <http://alerta.salud.gob.sv/?p=1895>
48. Freire C, Koifman RJ, Koifman S. Serum levels of organochlorine pesticides in blood donors: A biomonitoring survey in the North of Brazil, 2010–2011. Science of the Total Environment 598 (2017) 722–732
49. Glynn AW, Granath F, Aune M, Atuma S, Darnerud PO, Bjerselius R, Vainio H y Weiderpass E. Organochlorines in Swedish women: determinants in serum concentrations. Environmental Health Perspectives. 2003. 111: 349
50. Dirtu AC, Cernat R, Dragan D, Mocanu R, Van Grieken R, Neels H, et al. Organohalogenated pollutants in human serum from lassy, Romania and their relation with age and gender. Environment International. agosto de 2006;32(6):797-803.
51. Ben Hassine S, Hammami B, Ben Ameer W, El Megdiche Y, Barhoumi B, El Abidi R, et al. Concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human serum and their relation with age, gender, and BMI for the

- general population of Bizerte, Tunisia. *Environmental Science and Pollution Research*. 2014;21(10):6303-13.
52. Chacón B, Izquierdo P, Allara M, Sánchez E, García A, Torres G. Residuos de insecticidas organoclorados en mantequilla de cuatro marcas comerciales, elaboradas en Venezuela. *Revista Científica*. 2014;XXIV(5):399-407.
 53. Salihovic, S., et al. The metabolic fingerprint of p,p'-DDE and HCB exposure in humans. *Environ. Int.* 2016. 88, 60–66.
 54. Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Núñez L, Alvarado NP et al. Epidemiology of chronic kidney disease in adults of Salvadoran agricultural communities. *MEDICC*. 2014. review 16(2):23–30
 55. Vafeiadi, M., et al.. Association of prenatal exposure to persistent organic pollutants with obesity and cardiometabolic traits in early childhood: The rhea mother–child cohort (Crete, Greece). *Environ. Health Perspect.* 2015. 123 (10), 1015–1021.
 56. Mrema, E.J., et al. Persistent organochlorinated pesticides and mechanisms of their toxicity. *Toxicology*. 2013. 307, 74–88.
 57. Ministerio de Salud. Manual de Promoción, Capacitación y Selección de Donantes de Sangre, 1ª Edición. San Salvador. Octubre. 2010.

ANEXOS

(REVERSO)

REGISTRO DE DONACIÓN

(Para ser completado por el personal encargado de la entrevista)

<p>ANTECEDENTES DE DONACIONES</p> <p>Nº TOTAL DE DONACIONES _____ Nº DE DONACIONES POR AÑO _____</p> <p>DONANTE 1º. VEZ SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DONANTE CONVERTIDO A VOLUNTARIO. SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>DONANTE HABITUAL SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>LUGAR DONDE DONÓ _____</p>	
<p>EVALUACIÓN FÍSICA</p> <p>PESO _____ PRESIÓN ARTERIAL _____ PULSO _____ Tº _____</p> <p>HEMOGRAMA: Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/></p> <p>HEMOGLOBINA: Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> HEMATOCRITO _____ %</p> <p>Inspección de los brazos _____ ¿Ha comido algo hoy? SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>Observaciones _____</p>	
<p>Resultado de la entrevista: APTO _____ DIFERIDO _____ NO APTO _____</p> <p>Motivo de exclusión _____ Tiempo de Exclusión _____</p> <p>Firma y sellos JVPLC del entrevistador _____</p>	
<p>EXTRACCIÓN</p> <p>Unidad completa SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Hora de inicio _____ Hora que finaliza _____</p> <p>Reacciones adversas posdonación: Ninguna <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> severa <input type="checkbox"/></p> <p>Observaciones _____</p> <p>_____</p> <p>Firma y sellos JVPLC del responsable de la venopunción _____</p>	

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Declaro que he sido informado sobre todo el proceso de donación de sangre, así como de las razones de exclusión y que éstos no me afectan, además considero que no tengo riesgos asociados para transmitir el VIH u otros agentes infecciosos transmisibles por la vía sanguínea. Afirmo que la información que he dado es verídica y que dono mi sangre en forma voluntaria y gratuita para que sea utilizada para uso terapéutico o de investigación científica.

Firma _____ o huellas digitales _____

NOTA: A los donantes con baja escolaridad se les deberá leer y explicar el consentimiento informado.

Anexo 2



MINISTERIO DE SALUD
 LABORATORIO NACIONAL DE REFERENCIA
 CONTROL DE CALIDAD INDIRECTO DONANTES
 SECCIÓN BANCO DE SANGRE

ESTABLECIMIENTO _____ PRUEBA REALIZADA _____ FECHA DE ENVIÓ DE NIVEL LOCAL _____

MARCA DE REACTIVO UTILIZADO _____ FECHA RECEPCIÓN LNR _____ TIPO DE MUESTRA QUE ENVIA: SUERO ___ PLASMA ___

No. EXPEDIENTE	NOMBRE DEL DONANTE O PACIENTE	EDAD	SEXO	DIRECCIÓN	NIVEL LOCAL			CUTOFF D.O.M.*	RESULTADO ESTABLECIMIENTO
					FECHA TOMA MUESTRA	FECHA PROCESAMIENTO	FECHA DE RESULTADO		

D.O.M.* = Densidad óptica de la muestra.

NOMBRE Y FIRMA DEL RESPONSABLE _____

SELLO DEL ESTABLECIMIENTO

Anexo 4

Tabla 5: Plaguicidas encontrados en la seroteca del LNR en el año 2018 distribuida por municipio y rango de concentraciones.

Departamento	Municipio Positivos	Concentración de Plaguicidas en ng/mL			
		DDE	Lindano	Dieldrin	Endosulfan 1
Ahuachapán	Ahuachapán	10,7	7,4	ND	ND
Santa Ana	Coatepeque	ND	ND	9,3	ND
Sonsonate	Sonzacate	6,6	5,7	ND	ND
San Salvador	Apopa	5,0 - 5,3	ND	ND	ND
	Ilopango	6,6	ND	ND	ND
	Mejicanos	6,4 - 18,3	6,1 - 7,8	ND	ND
	San Martín	5,0	ND	ND	ND
La Libertad	Colon	ND	7,2	ND	ND
	Comasagua	10,4	6,5	ND	ND
	San Juan Opico	7,9 - 11,7	8,5	ND	ND
	San Matías	14,7	ND	ND	ND
	San Pablo Tacachico	5,6	6,4	ND	ND
Cabañas	Jutiapa	5,5	ND	ND	ND
	Victoria	ND	ND	10,1	ND
Cuscatlán	Monte San Juan	7,8	ND	ND	ND
	Cojutepeque	6,9	6,6 - 6,9	ND	ND
La Paz	Olocuilta	6,8	7,6	ND	ND
	El Rosario	9,3	ND	ND	ND
	Jerusalén	5,0	7,3	ND	ND
	San Miguel Tepezontes	ND	ND	9,8	ND
San Vicente	San Sebastián	10,4	7,2	ND	ND
	San Vicente	ND	6,5	ND	3,6
	San Cayetano Istepeque	5,6	ND	ND	ND
La Unión	Nueva Esparta	5,9	6,7	ND	ND
Usulután	Berlín	6,4	6,6	ND	ND
	Ozatlán	6,3	ND	ND	ND
	San Agustín	11,2	9,2	ND	ND
	San Dionisio	9,0	ND	ND	ND

ND: No detectado. Límite de detección 3 ng/mL.

Fuente: Resultados obtenidos del Laboratorio de Control de Calidad de Alimentos y Toxicología. Ministerio de Salud.

Anexo 5

Tabla 6: Municipios de procedencia de las muestras de la seroteca del LNR del año 2018.

Municipio Positivos	Frecuencia	Municipio Negativos	Frecuencia
Ahuachapán	2	Ciudad Delgado	2
Apopa	2	Cuisnahuat	1
Berlín	1	Cuscatancingo	2
Coatepeque	1	El Carmen	1
Cojutepeque	3	El Congo	1
Colon	3	El Rosario	1
Comasagua	1	Gualococti	1
Ilopango	2	Huizucar	2
San Cayetano Istepeque	1	Ilobasco	1
Jerusalén	1	Izalco	2
Jutiapa	1	Nejapa	2
Mejicanos	3	Polorós	1
Monte San Juan	2	Nuevo Cuscatlán	1
Nueva Esparta	1	San Bartolomé Perulapia	1
Olocuilta	1	San Cristóbal	1
Ozatlán	1	San José Villanueva	1
El Rosario	1	San Pedro Perulapan	6
San Agustín	1	San Salvador	1
San Dionisio	1	San Simón	1
San Juan Opico	4	Santa Clara	1
San Martín	1	Santa Cruz Nichapa	1
San Matías	2	Santiago de María	2
San Miguel Tepezontes	2	Zaragoza	2
San Pablo Tacachico	1	Sensuntepeque	1
San Sebastián	1	Sonsonate	1
San Vicente	1	Soyapango	3
Sonzacate	1	Suchitoto	1
Victoria	1	Tecoluca	1
Municipio Negativos	Frecuencia	Tenancingo	1
Candelaria	1	Teotepeque	1
Chilanga	1	Zacatecoluca	3
Ciudad Arce	3		
Ciudad Barrios	1		

Anexo 6

Cromatogramas con valores más altos de plaguicidas obtenidos en el estudio.



Data file: C:\Chem32\1\Data\Vigilancia2017\090119CLORADOS SUERO1-30 2019-01-09 09-41-34\080119CL-20.D

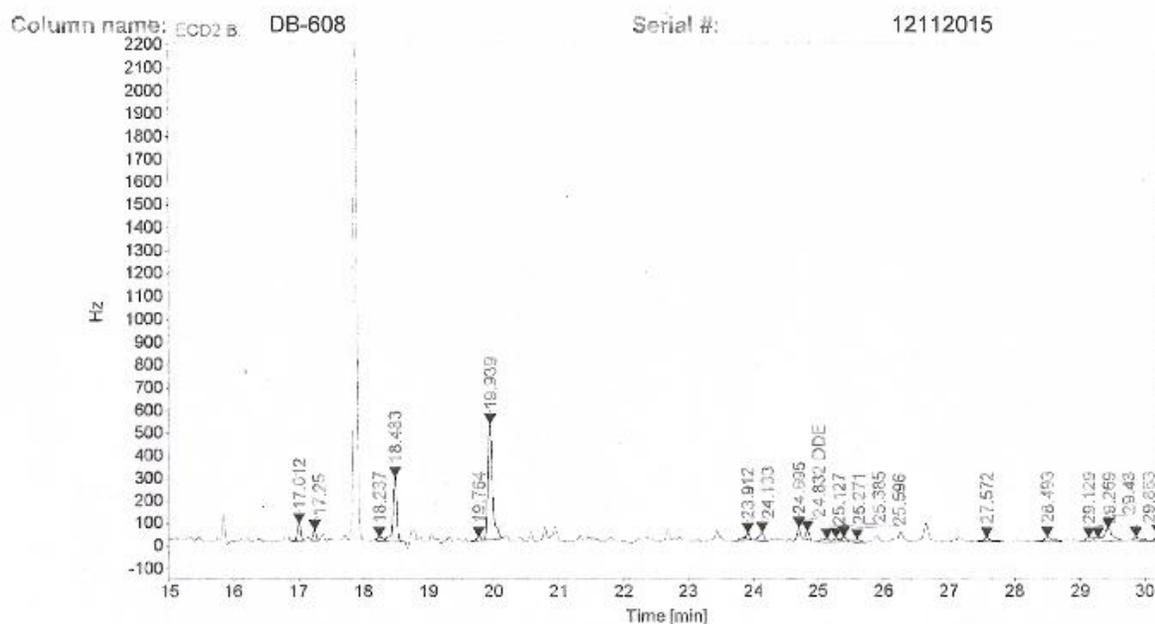
Sample name: 080119CL-20 Location: 24

Instrument: 6890N Injection: 1 of 1

Injection date: 1/10/2019 9:58:27 AM Injection volume: 2.000

Acq. method: PGC AGUAMzSUERO HUMANO.M

Analysis method: PGC AGUAMzABC.M



Signal: ECD2 B,

Name	RT [min]	RF	Area	Amount [mcg/L]
Lindano				0.00000
Heptaclor				0.00000
Aldrin				0.00000
Endosulfan Alfa				0.00000
DIELDRIN				0.00000
DDD				0.00000
Endosulfan Beta				0.00000
DDT				0.00000
DDE	24.832	0.00356	137.3642	0.48847

ANÁLISIS DE PLAGUICIDAS. ORGANOCLORADADOS



Data file: C:\Chem32\11\Data\Vigilancia2017\090119CLORADOS SUERO1-30 2019-01-09 09-41-34\100119CL-32.D

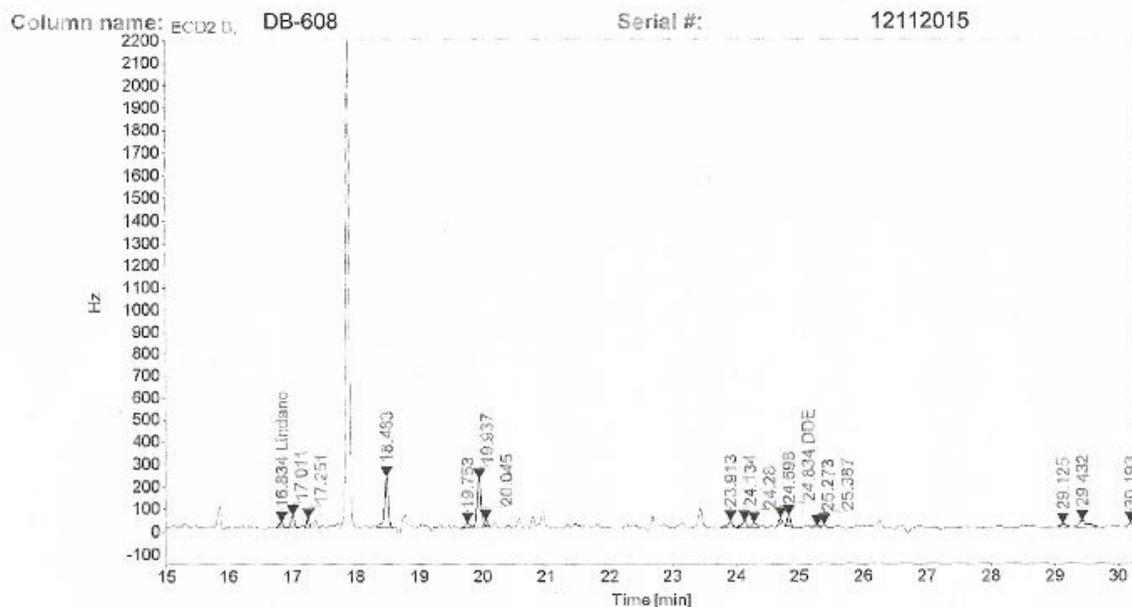
Sample name: 100119CL-32 Location: 38

Instrument: 6890N Injection: 1 of 1

Injection date: 1/10/2019 11:39:56 PM Injection volume: 2.000

Acq. method: PGC AGUAMzSUERO HUMANO.M

Analysis method: PGC AGUAMzABC.M



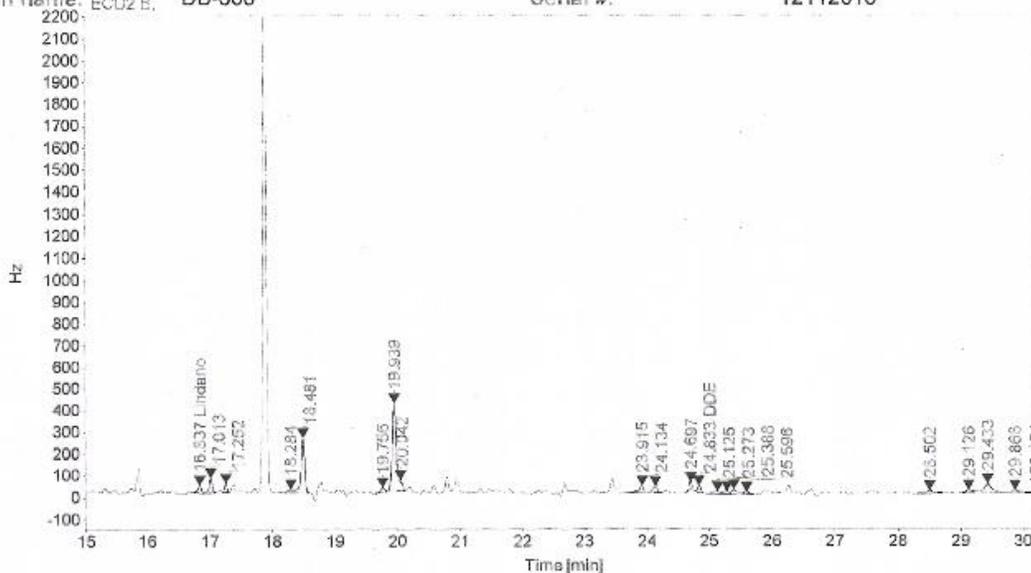
Signal: ECD2 B,

Name	RT [min]	RF	Area	Amount [mcg/L]
Heptaclor				0.00000
Aldrin				0.00000
Endosulfan Alfa				0.00000
DIELDRIN				0.00000
DDD				0.00000
Endosulfan Beta				0.00000
DDT				0.00000
Lindano	16.834	0.00220	92.9939	0.20416
DDE	24.834	0.00356	171.0887	0.60840

Data file: C:\Chem32\1\Data\Vigilancia2017\090119CLORADOS SUERO1-30 2019-01-09 09-41-34\090119CL-23.D

Sample name:	090119CL-23	Location:	28
Instrument:	6890N	Injection:	1 of 1
Injection date:	1/10/2019 1:51:17 PM	Injection volume:	2.000
Acq. method:	PGC AGUAMzSUERO HUMANO.M		
Analysis method:	PGC AGUAMzABC.M		

Column name: ECD2 B, DB-608 Serial #: 12112015



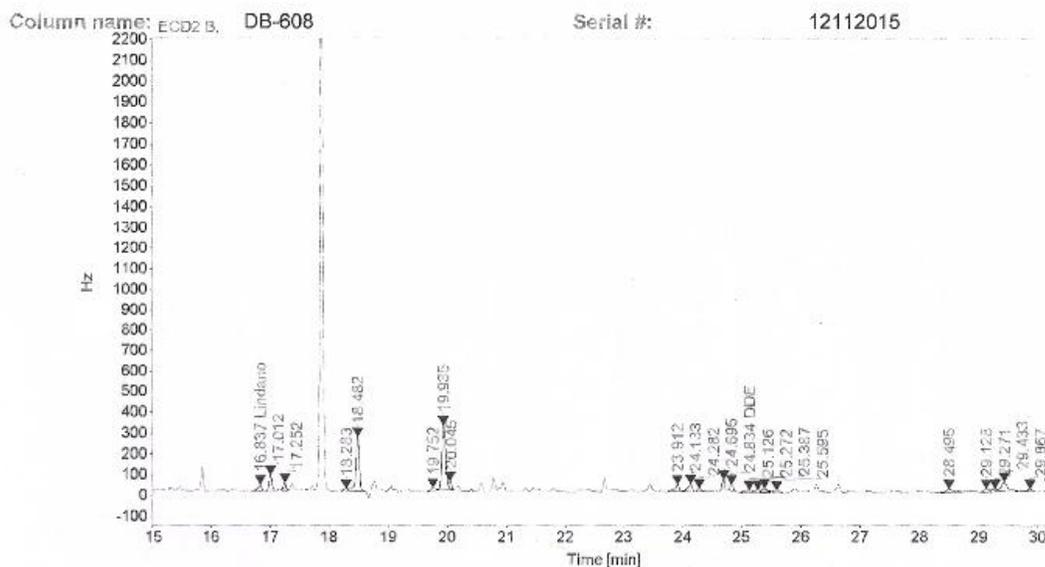
Signal: ECD2 B,

Name	RT [min]	RF	Area	Amount [mcg/L]
Heptaclor				0.00000
Aldrin				0.00000
Endosulfan Alfa				0.00000
DIELDRIN				0.00000
DDD				0.00000
Endosulfan Beta				0.00000
DDT				0.00000
Lindano	16.837	0.00220	140.3474	0.30812
DOE	24.833	0.00356	104.5768	0.37188

Data file: C:\Chem32\1\Data\Vigilancia2017\090119CLORADOS SUERO1-30 2019-01-09 09-41-34\100119CL-34.D

Sample name: 100119CL-34
 Instrument: 6890N
 Injection date: 1/11/2019 1:37:44 AM
 Acq. method: PGC AGUAMzSUERO HUMANO.M
 Analysis method: PGC AGUAMzABC.M

Location: 40
 Injection: 1 of 1
 Injection volume: 2.000



Signal: ECD2 B,

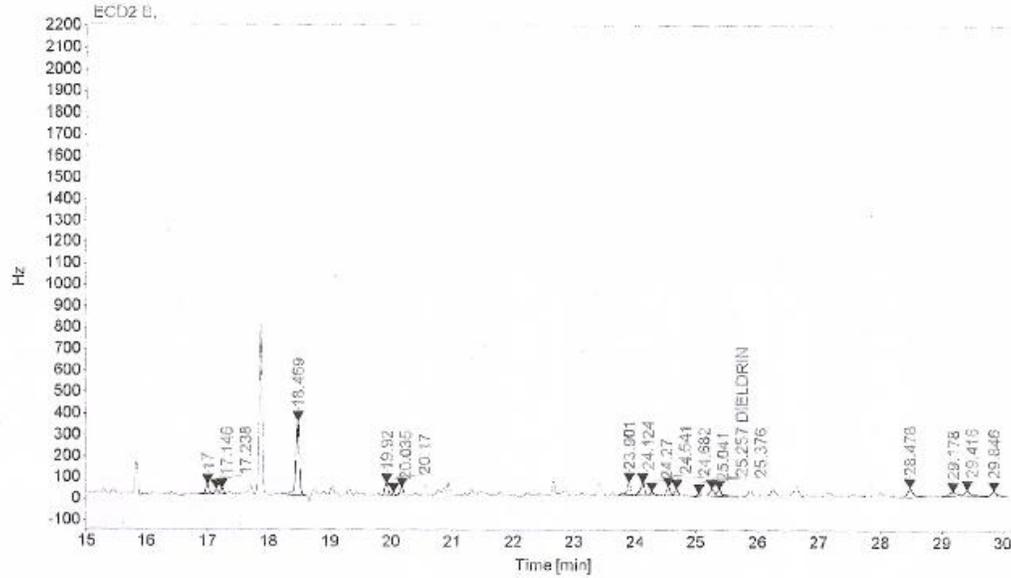
Name	RT [min]	RF	Area	Amount [mcg/L]
Heptaclor				0.00000
Aldrin				0.00000
Endosulfan Alfa				0.00000
DIELDRIN				0.00000
DDD				0.00000
Endosulfan Beta				0.00000
DDT				0.00000
Lindano	16.837	0.00220	128.3533	0.28179
DDE	24.834	0.00356	109.2646	0.38855

Data file: C:\Chem32\1\Data\Vigilancia2017\150119CLORADOS SUERO51-100 2019-01-15 09-28-52
 \180119CL-95--068B.D

Sample name: 180119CL-95
 Instrument: 6890N
 Injection date: 1/18/2019 2:49:28 AM
 Acq. method: PGC AGUAMzABC.M
 Analysis method: PGC AGUAMzABC.M

Location: 52
 Injection: 1 of 1
 Injection volume: 2.000

Column name: DB-608 Serial #: 12112015



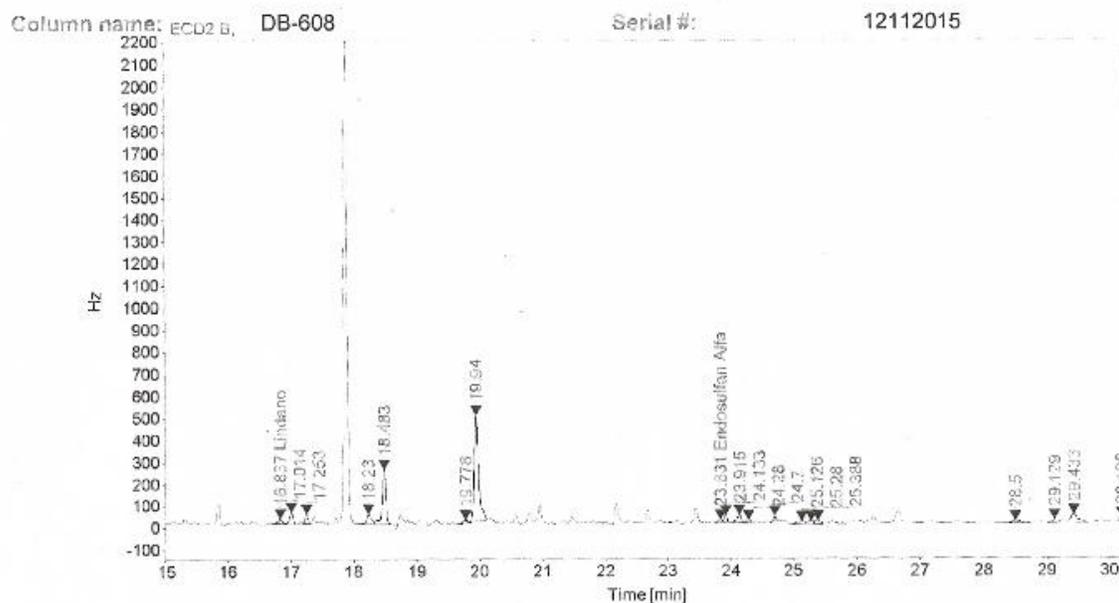
Signal: ECD2 B,

Name	RT [min]	RF	Area	Amount [mcg/L]
Lindano				0.00000
Heptaclor				0.00000
Aldrin				0.00000
Endosulfan Alfa				0.00000
DDE				0.00000
DDD				0.00000
Endosulfan Beta				0.00000
DDT				0.00000
DIELDRIN	25.257	0.00233	144.6818	0.33699

Data file: C:\Chem32\1\Data\Vigilancia2017\090119CLORADOS SUERO1-30 2019-01-09 09-41-34\080119CL-12.D

Sample name: 080119CL-12
 Instrument: 6890N
 Injection date: 1/10/2019 2:12:46 AM
 Acq. method: PGC AGUAMzSUERO HUMANO.M
 Analysis method: PGC AGUAMzABC.M

Location: 16
 Injection: 1 of 1
 Injection volume: 2.000



Signal: ECD2 B,

Name	RT [min]	RF	Area	Amount [mcg/L]
Heptaclor				0.00000
Aldrin				0.00000
DDE				0.00000
DIELDRIN				0.00000
DDD				0.00000
Endosulfan Beta				0.00000
DDT				0.00000
Lindano	16.837	0.00220	98.7912	0.21689
Endosulfan Alfa	23.831	0.00246	48.3704	0.11894