

# **UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA**



## **FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICA**

**DETERMINACIÓN DE ALDICARB POR CROMATOLOGRAFIA LÍQUIDA  
ACOPLADA A MASAS LC/MS EN FRESAS OBTENIDAS DE  
LOS PRINCIPALES MERCADOS DE ABASTO DE LIMA  
METROPOLITANA**

**Tesis para optar el Título Profesional de  
QUÍMICO FARMACÉUTICO Y BIOQUÍMICO**

### **TESISTAS:**

**ABAL INTI, HENRYS ALAIN**

**DIETZ MARAVI, ROBERT ANTHONY**

### **ASESOR:**

**Mg. QF. MONTELLANOS CABRERA, HENRY SAM**

**LIMA – PERÚ**

**2019**

## DEDICATORIA

A mi Alma Mater, la Universidad Inca Garcilaso de la Vega.

A mis padres, amigos y compañeros que me acompañaron durante la carrera.

A mis docentes de la Universidad, por su paciencia, conocimientos transmitidos a lo largo de estos años.

Robert

A Dios.

A mi Alma Mater, Universidad Inca Garcilaso de la Vega y sus docentes, por hacerme el profesional de hoy.

A mis padres y a mis hermanos, por estar a mi lado en este arduo camino para obtener el título de Químico Farmacéutico

Henrys

## **AGRADECIMIENTO**

A nuestro asesor, Mg. Q.F. Henry Montellanos Cabrera, quien nos orientó acertadamente a resolver nuestras dudas durante la elaboración y corrección de nuestra tesis.

Al Ing. Julio Ramos, por brindarnos las instalaciones de la Policía Nacional del Perú, y por guiarnos en el análisis, ya que con su dedicación nos ayudó con los conocimientos que requeríamos para mejorar el trabajo de tesis.

Robert y Henrys

## **ABREVIATURAS**

SENASA: Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria

DS: Decreto Supremo

LC: Cromatografía líquida

MS: Espectrometría de masas

MINAM: Ministerio de Ambiente

UPLC-MS: Cromatografía líquida de ultra performance acoplada a espectrometría de masa

DL: Dosis Letal

OMS: Organización Mundial de la Salud

HCH: Hexaclorociclohexano

EPA: Agencia de Protección Ambiental

IARC: Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura

DNOC: Dinitro Orto Cresol

## ÍNDICE

	Pág.
Acta de sustentación	I
Dedicatoria	II
Agradecimiento	III
Abreviaturas	IV
Índice de tablas	V
Índice de figuras	VI
Índice de anexos	VII
Resumen	VIII
Abstract	IX
Introducción.....	1
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>2</b>
1.1. Descripción de la realidad problemática.....	2
1.2. Formulación del problema .....	2
1.2.1. Problema general .....	2
1.2.2. Problemas específicos.....	3
1.3. Objetivos .....	3
1.3.1. Objetivo general.....	3
1.3.2. Objetivos específicos .....	4
1.4. Justificación.....	4
1.5. Limitaciones metodológicas .....	5
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>6</b>
2.1. Estado del arte .....	6
2.1.1. Antecedentes nacionales.....	6
2.1.2. Antecedentes extranjeros .....	8
2.2. Bases teóricas.....	10
2.2.1. Plaguicidas.....	10
2.2.2. Carbamatos .....	18
2.2.3. Aldicarb.....	22

2.2.4. Legislación sobre control de plaguicidas en alimentos en el Perú ...	26
2.2.5. Signos y síntomas de intoxicación por inhibidores de la colinesterasa (plaguicidas).....	27
2.2.6. Tratamiento de la intoxicación por plaguicidas .....	28
2.2.7. Matriz biológica: fresas .....	31
2.2.8. Cromatografía líquida acoplada a masas.....	34
2.2.9. Espectrometría de masas .....	35
2.3. Hipótesis.....	36
2.3.1. Hipótesis general .....	36
2.3.2. Hipótesis específicas .....	36
2.4. Definición de términos básicos .....	37
<b>CAPÍTULO III: METODOLOGÍA .....</b>	<b>39</b>
3.1. Tipo y diseño de investigación.....	39
3.2. Población y muestra .....	39
3.3. Equipos, materiales y reactivos .....	39
3.4. Procedimientos.....	40
3.5. Procesamiento de datos .....	41
<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS .....</b>	<b>42</b>
4.1. Presentación.....	42
4.2. Discusiones .....	43
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>44</b>
5.1. Conclusiones .....	44
5.2. Recomendaciones .....	44
<b>REFERENCIAS</b>	
<b>ANEXOS</b>	

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación de los plaguicidas según su toxicidad, expresada en DL50 (mg/kg)

Tabla 2: Clasificación de los plaguicidas, según su familia química

Tabla 3: Clasificación de los plaguicidas de acuerdo a su uso

Tabla 4: Plaguicidas usados en las Provincias de Concepción y Chupaca

Tabla 5: Lista de técnicas para el análisis de plaguicidas y tipo de muestra

Tabla 6: Clasificación de los carbamatos, según su tipo

Tabla 7: Signos y Síntomas de intoxicación por plaguicidas

Tabla 8: Tratamiento farmacológico con atropina en intoxicación por plaguicidas

Tabla 9: Composición química de la fresa por cada 100g

Tabla 10: Taxonomía de la especie vegetal *Fragaria ananassa* (fresa)

Tabla 11: Operacionalización de variables

Tabla 12: Código, origen y resultado de las muestras

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estructura química general de los carbamatos

Figura 2: Estructura química del aldicarb

Figura 3: Rutas de metabolismo del aldicarb

Figura 4: Resultado de los valores de aldicarb por cada muestra



## ÍNDICE DE ANEXOS

- Anexo 1: Resultado de la muestra TF-001 (1 de 2)
- Anexo 2: Resultado de la muestra TF-001 (2 de 2)
- Anexo 3: Resultado de la muestra TF-002 (1 de 2)
- Anexo 4: Resultado de la muestra TF-002 (2 de 2)
- Anexo 5: Resultado de la muestra TF-003 (1 de 2)
- Anexo 6: Resultado de la muestra TF-003 (2 de 2)
- Anexo 7: Resultado de la muestra TF-004 (1 de 2)
- Anexo 8: Resultado de la muestra TF-004 (2 de 2)
- Anexo 9: Resultado de la muestra TF-005 (1 de 2)
- Anexo 10: Resultado de la muestra TF-005 (2 de 2)
- Anexo 11: Fresas del mercado de abasto Santa Anita
- Anexo 12: Fresas del mercado de abasto MINKA
- Anexo 13: Compra de fresas por el investigador Robert Dietz
- Anexo 14: Compra de fresas por el investigador Henrys Abal
- Anexo 15. Rotulado de cada muestra de fresas
- Anexo 16. Almacenamiento en frio de las muestras
- Anexo 17. Conservación en cadena de frio de las muestras
- Anexo 18: Matriz de consistencia

## RESUMEN

La investigación realizada tuvo como objetivo determinar los niveles de aldicarb en fresas en los principales mercados de abastos de Lima. Para llevar a cabo la determinación de aldicarb, se llevaron las muestras recolectadas en distintos centros de abastos de Lima, se obtuvo 10 muestras aleatorias de las cuales cada una de ellas contenían 1kg por cada muestra, provenientes de las provincias de Huaral y de Huaraz; seguidamente, luego de obtener las muestras, se almacenaron a 0 – 8°C, como requerimiento de cadena de frío, donde se mantuvieron durante una semana a la misma temperatura. Luego del almacenamiento, se llevaron las muestras mediante cadena de frío a los laboratorios de SENASA, donde se procedió a determinar las concentraciones de aldicarb en las 10 muestras de fresas mediante la técnica de cromatografía líquida acoplada a masas LC/MS, donde no se detectaron niveles de aldicarb excedentes, concluyendo, por lo tanto, que el uso de aldicarb en los cultivos de fresas y agricultura se encuentra dentro de los rangos permitidos por el Decreto Supremo N°015-2015-MINAM, el cual establece la modificación de los estándares nacionales de calidad ambiental para agua y establecen disposiciones complementarias para su aplicación.

**Palabras clave:** aldicarb, carbamato, fresa

## **ABSTRACT**

The research was aimed at determining the levels of aldicarb in strawberries in the main supply markets of Lima. To carry out the determination of aldicarb, were the samples collected at different centres of supplies in Lima, we obtained 10 random samples which each of them contained 1kg for each sample, from the provinces of Huaral and Lima; then, after obtaining the samples, they were stored at 0 – 8 ° C, as requirement of cold chain, where they remained for a week at the same temperature. After the storage, were the samples by means of cold chain to the laboratories of SENASA, where we proceeded to determine the concentrations of aldicarb in the 10 samples of strawberries using the technique of liquid chromatography coupled to mass LC/MS, where no detectable levels of aldicarb surpluses, concluding, therefore, that the use of aldicarb in strawberry crops and agriculture is located within the ranges allowed by the Supreme Decree N°015-2015-MINAM, it establishes the modification of National Environmental Quality Standards for water and establishes complementary provisions for their application.

Keywords: aldicarb, carbamate, strawberry

## INTRODUCCIÓN

La agricultura, constituye una alta actividad económica en el Perú, con miras cada vez a hacerse más exportadora, a la gran variedad de microclimas que hace que el territorio peruano presente una gran diversidad de especies vegetales, siendo esta, a su vez una demanda alta por el consumo interno de la población y cada vez dirigida a convertirse en un gran exportador de productos de agrícolas<sup>1</sup>.

Debido a esta importancia, se requiere que cada siembra tenga una elevada cantidad y calidad en sus productos agrícolas, de esta forma evitar que no se dañe la siembra por organismos no deseados, que aparte de transmitir enfermedades pueden hacer pérdida importante de la cantidad del cultivo, por lo que se hace necesario el uso continuo de plaguicidas<sup>2</sup>.

Los plaguicidas, como los carbamatos, son de uso continuo para mitigar las plagas no deseadas y así contrarrestar las pérdidas de la producción. Los carbamatos actúan de forma no selectiva, intoxicando a cualquier especie, incluyendo el hombre. Las causas más frecuentes de intoxicación por carbamatos y otros plaguicidas como organofosforados son: la exposición directa a los plaguicidas, su sencilla obtención, el uso por personas no calificadas y por no tomar las correctas medidas de bioseguridad para disminuir las intoxicaciones agudas por estos plaguicidas<sup>3</sup>.

Los efectos tóxicos de los plaguicidas y sus usos se han convertido en problemas sanitarios a nivel mundial, debido a su gran uso y en esto, los carbamatos que son inhibidores de la acetilcolinesterasa, uno de los más usados a nivel mundial y altamente tóxicos<sup>4</sup>.

Cuando el organismo sufre la intoxicación de los inhibidores de la acetilcolinesterasa como los carbamatos, se produce una elevación del neurotransmisor acetilcolina haciendo efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central<sup>5</sup>.

# CAPÍTULO I

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1. Descripción de la realidad problemática

La situación actual en el cual se hace uso continuo de plaguicidas debido a la alta demanda de especies vegetales, frutos como materia exportadora, se hace indispensable tener límites controlados de plaguicidas como carbamatos y aldicarb, en fuentes de agua y la agricultura. Esto, debido a casos clínicos donde los agricultores presentan síntomas por una intoxicación por plaguicidas; para ello debemos conocer y controlar los niveles permisibles de residuos de estos mencionados a fin de disminuir la exposición y el contacto prolongado en agricultores expuestos, dando a conocer los síntomas, tratamiento y la metodología para determinar las concentraciones encontradas en residuos vegetales y frutos<sup>6</sup>.

Debido a esta situación problemática, se realiza una recolección en los principales mercados de abasto de Lima Metropolitana, ya que son las fuentes de obtención de especies vegetales para el consumo de la población<sup>1</sup>.

### 1.2. Problemas

#### 1.2.1. Problema general:

¿Cuál es la concentración de aldicarb en fresas obtenidas de los principales mercados de abastos de Lima Metropolitana, mediante la técnica de cromatografía líquida acoplada a masas LC/MS?

### **1.2.2. Problemas específicos:**

1. ¿Las concentraciones de aldicarb serán detectables mediante la técnica de cromatografía líquida acoplada a masas LC/MS en fresas obtenidas en los principales mercados de abasto de Lima Metropolitana?
2. ¿Cuál es la adecuada técnica de recolección y transporte de fresas obtenidas de los principales mercados de abasto de Lima metropolitana para la determinación de aldicarb?
3. ¿Cuáles serían los efectos toxicológicos en la población que consume fresas con residuos de aldicarb obtenidos de los principales mercados de abasto de Lima Metropolitana?
4. ¿Cuáles son los principales metabolitos activos del aldicarb y su implicancia con la toxicidad en organismos vivos?

### **1.3. Objetivos**

#### **1.3.1. Objetivo general:**

Determinar la concentración de aldicarb en fresas obtenidas de los principales mercados de abastos de Lima Metropolitana, mediante la técnica de cromatografía líquida acoplada a masas LC/MS.

#### **1.3.2. Objetivos específicos:**

1. Establecer que la técnica de cromatografía líquida acoplada a masas LC/MS es apropiada para la determinación de concentraciones de

aldicarb en fresas obtenidas de los principales mercados de abasto de Lima Metropolitana.

2. Describir la adecuada técnica de recolección y transporte de fresas obtenidas de los principales mercados de abasto de Lima metropolitana para la determinación de aldicarb.
3. Conocer los probables efectos toxicológicos en la población que consume fresas con residuos de aldicarb obtenidos de los principales mercados de abasto de Lima Metropolitana.
4. Conocer los principales metabolitos activos del aldicarb y su implicancia con la toxicidad en organismos vivos.

#### **1.4. Justificación**

Durante el desarrollo de la industria agrícola, el uso constante de plaguicidas ha sido continuo, desde la década de los ´50 hasta la actualidad, para evitar grandes pérdidas económicas de un país.

Uno de los problemas en la actualidad es el abuso de insecticidas de diversas características químicas, tales como organofosforados, organoclorados y carbamatos (entre ellos el aldicarb) para erradicar plagas en la industria agrícola, y que conlleva a consecuencias graves para la salud, como las intoxicaciones agudas por la exposición directa o indirecta de los mismos, que lo convierte en una problemática nacional e internacional.

Dentro de los plaguicidas se encuentran los carbamatos, que fueron desarrollados principalmente para controlar la plaga de insectos, que afectan al cultivo de diversas especies agrícolas, tales como lechuga, fresas, tomates, zapallo, etc.

El aldicarb es un carbamato de característica solida-cristalina, de color blanco, con un olor sulfuroso, el cual tiene propiedades plaguicidas contra insectos y nematos

principalmente; también tiene uso para erradicar plagas de ratones y ratas (raticida).

Debido al potencial tóxico del aldicarb y su implicancia en la actualidad en eventos accidentales, suicidas u homicidas, es necesario su determinación en matrices biológicas de consumo humano (fresas y otros productos agrícolas), para contribuir desde el área toxicológica la causa de muerte e intoxicaciones.

En esta investigación se determinó las concentraciones, por medio de equipos de alta tecnología, de aldicarb presentes en la matriz (fresa), recolectados de diferentes mercados principales de abasto de Lima Metropolitana. Los resultados obtenidos sirvieron de respaldo para finalizar el estudio.

### **1.5. Limitaciones metodológicas**

Durante el proceso de nuestra investigación se tuvo ciertas limitaciones como la obtención de las muestras biológicas (fresas), por motivo de distancia de los diferentes puntos de los mercados de abasto, además de la espera de la temporada oportuna de cosecha de la misma; también se tuvo limitaciones con respecto a la lectura de las concentraciones de aldicarb por cromatografía líquida acoplada a masas LC/MS, ya que no se encontró con facilidad una institución que realice este tipo de servicio en fresas.



## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO

#### 2.1. Estado de arte

##### 2.1.1. Antecedentes nacionales

**Andrea,<sup>7</sup> (2014)**, al evaluar el Efecto de los plaguicidas utilizados en los cultivos de arroz, sobre las comunidades de microinvertebrados bentónicos y la calidad de las aguas en la cuenca baja del río Piura, Perú, donde se evaluó el efecto de los productos químicos de uso agrícola, empleados en las plantaciones de arroz, la calidad del agua en el río Piura y el manglar de San Pedro de Vice, usando como metodología la recolección de muestras de agua en la localidad de Vice - Piura, en los meses de agosto a diciembre del 2010, donde luego de obtener las muestras se analizó los plaguicidas utilizando la técnica de cromatografía gaseosa, en donde se obtuvo como resultados que el plaguicida carbofuran y el etoprofos se encuentran por encima de los valores permitidos siendo 1 ug/L que es el límite utilizados por SENASA, concluyendo que estos plaguicidas afectaron a las comunidades de microinvertebrados.

**Lizano,<sup>8</sup> (2016)**, en el estudio de Evaluación química toxicológica de los plaguicidas organofosforados en agricultores, y en uvas y manzanas, tuvo el objetivo de determinar los niveles de concentración de plaguicidas organofosforados, aplicando como metodología AOAC Oficial Method 2007.01, en donde se recolectaron 10 muestras de manzanas y 10 muestras de uvas de la localidad de Cañete; la extracción se trató con acetonitrilo en medio tamponado con ácido acético-acetato de sodio, para luego ser llevado al cromatógrafo líquido acoplada con espectrofotómetro de masas en tándem y cromatógrafo de gases acoplada a espectrofotómetro de masas; obteniendo como resultado la nula

concentración de residuos de organofosforados en dichas muestras, concluyendo que los agricultores hacen uso irregular de plaguicidas.

**Janampa, <sup>9</sup> (2015)** realizó el estudio Niveles de actividad de la colinesterasa sérica en un grupo de agricultores expuestos a organofosforados y carbamatos en el distrito de Pichari del departamento de Cuzco. El objetivo fue evaluar la actividad de acetilcolinesterasa sanguínea en personas expuestas a plaguicidas. Como metodología reunió a los participantes voluntarios, donde realizó extracciones consecutivas de sangre de 120 agricultores que se han encontrado de forma directa expuestos a los plaguicidas y seleccionó y también se seleccionó un grupo control. Se extrajo por vía endovenosa del antebrazo tomándose en tres días seguidos, extrayéndose de cada persona 5 ml de sangre sin anticoagulante y trasladándose de 2 a 5 °C de temperatura donde luego serían centrifugadas a 2500 rpm durante 10 minutos para que sean analizados en los Laboratorios de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, seguidamente las lecturas de los diferentes espectros y la determinación de los niveles de acetilcolinesterasa; lo llevaron a efecto en un plazo no mayor a 48 horas; la determinación de la actividad de la acetilcolinesterasa lo realizó por el método de Ellman modificado, obteniendo como resultado que un 34.2% de los expuestos directamente a los plaguicidas registraron que la enzima acetilcolinesterasa a nivel plasmática se encuentra en valores inferiores a los rangos normales, con respecto a su actividad; concluyendo que la exposición a estos tipos de plaguicidas varía en su nivel de funcionalidad de la enzima acetilcolinesterasa sanguínea, en agricultores por contacto de forma directa.

### 2.1.2. Antecedentes extranjeros

**Zambonino**<sup>10</sup> (2015), en el trabajo Determinación de los niveles de colinesterasa y evaluación de la presencia de efectos neurotóxicos en trabajadores expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos de la Parroquia San Luis. Tuvo como objetivo cuantificar los valores de la enzima acetilcolinesterasa y evaluar la neurotoxicidad que se percibe en los trabajadores con exposición a plaguicidas en la parroquia de San Luis, aplicando como metodología la selección y preguntas de manera directa a los agricultores expuestos, obteniendo muestras sanguíneas de 92 pacientes mediante punción venosa del antebrazo, recolectando 5ml en tubos mediante el método vacutainer, siendo llevadas a laboratorio y determinando mediante la técnica de espectrofotometría. Obtuvo como resultado que los pacientes presentan valores elevados según el uso en pacientes hombres y mujeres. Llegó a la conclusión que el 50% de los pacientes presenta alteraciones.

**Cunalata**<sup>5</sup> (2016), en el trabajo Determinación del nivel de colinesterasa sérica y enzimas del perfil hepático (AST, ALT, APL, bilirrubinas y GGT) en los agricultores de la comunidad Guaslan Grande del Anton Riobamba que están expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, tuvo como objetivo cuantificar los niveles de acetilcolinesterasa sanguínea, así como las enzimas del perfil hepático para determinar el funcionamiento del hígado en horticultores, aplicó como metodología el muestreo probabilístico estratificado de forma aleatoria simple que constituye de dos grupos, siendo un grupo expuesto a plaguicidas organofosforados y carbamatos, y otro no fue expuesto a plaguicidas y organofosforados y carbamatos. Del grupo expuesto obtuvo sangre por punción venosa sin anticoagulante; las muestras se refrigeraron a una temperatura de entre 6° y 8°C y analizaron de forma clínica en el laboratorio de Escuela Superior Politécnica Chimborazo. Centrifugó la muestra a 300 RPM durante 10 minutos y colocó en el equipo de espectrofotometría Chemwell para determinar los niveles de acetilcolinesterasa y las enzimas del perfil hepático, obteniendo como resultado

valores que reflejan que en 50 y 77 agricultores presentan una disminución en su nivel de colinesterasa; tanto el rango de ALT, AST, ALP, y bilirrubina conjugada se ven influenciados directamente por el tiempo de exposición y la frecuencia de fumigación, concluyendo que el uso cotidiano de plaguicidas incide negativamente en el nivel de colinesterasa y puede causar anomalías en las enzimas hepáticas.

**Zamudio<sup>3</sup> (2017)**, en el trabajo Evaluación de residuos de plaguicidas y metales tóxicos en miel de abejas producidas en zonas de cultivos de fresa y cítricos, tuvo como uno de sus objetivos evaluar los niveles y concentración de restos de plaguicidas y metales de riesgo para la salud en miel de abejas elaboradas en los cultivos de fresa y cítricos, aplicando como metodología para cuantificar plaguicidas por técnicas cromatograficas líquidas y metales que sean nocivos, mediante un proceso de digestión y su valoración por espectrofotometría de absorción atómica, siendo recolectadas 62 muestras de miel, en Cundinamarca; el objetivo es evaluar el nivel de contaminación medioambiental por la presencia de agentes tóxicos para la salud. Donde se Obtuvieron como resultados los plaguicidas de dimetomorf, tebuconazol, pirimicarb, metalaxilo y carbofuran, en niveles inferiores con respecto a su límite de detección, y la presencia diversos metales nocivos, también se encontró la presencia de mercurio (0,22mg/kg para cítricos y 0,25mg/kg en fresa) en niveles superiores a los límites que se registran como máximos permitidos (0.05mg/kg). Se llegó a la conclusión que la presencia de plaguicidas en los cultivos de fresa y cítricos es baja, mientras que la presencia de metales de mercurio, origina una alerta de peligro de contaminación hacia el medio ambiente en los consumidores de miel y sobre la supervivencia de las abejas, siendo determinante que las abejas tiene mayor riesgo de presentar reacciones frente a diferentes metales pesados, que frente a los plaguicidas, siendo estos últimos degradables con el tiempo según sea el plaguicida; en tanto que los metales tienen efecto acumulativo.

## **2.2. Bases teóricas**

### **2.2.1. Plaguicidas**

#### **2.2.1.1. Conceptos generales**

Según el Decreto 1843 (1991), la definición de PLAGUICIDA: es aquel agente de diversa naturaleza, que puede estar solo o en combinación con otras sustancias de igual naturaleza, y se utiliza para prevenir, reprimir, atraer o controlar diversos organismos nocivos para los animales, especies vegetales, a sus derivados y la salud en general. Este concepto también abarca a otros productos que a idea propia de los Ministerios de Salud o Agricultura se estimen como tales<sup>2</sup>.

La definición de La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), con respecto a plaguicida es: Toda molécula o mezcla de moléculas que tiene como fin prevenir, destruir o controlar cualquier plaga y que altere la producción o algún punto del mismo de los alimentos y productos agrícolas. Esta definición incluye a las sustancias destinadas para disminuir la proporción del vegetal u otros componentes para controlar el descenso prematuro, aplicados antes o después de la cosecha, en los cultivos, con el fin de proteger el producto contra el deterioro<sup>11</sup>.

#### **2.2.1.2. Clasificación**

Puede realizarse según su función, toxicidad, tiempo de eliminación, la estructura química y uso. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estipuló una clasificación en relación al nivel de toxicidad aguda<sup>12</sup>.

En las tablas 1 y 2, se muestran la clasificación de los plaguicidas, según su toxicidad y estructura química, respectivamente:

**Tabla 1:** Clasificación de los plaguicidas según su toxicidad, expresada en Dosis letal media (mg/kg)

Clase	Toxicidad	Ejemplos
<b>Clase IA</b>	Altamente inseguro	Paratión, dieldrín
<b>Clase IB</b>	Elevada inseguridad	Eldrín, diclorvos
<b>Clase II</b>	Parcialmente inseguros	DDT, clordano
<b>Clase III</b>	Ligeramente peligrosos	Malatión

Fuente: Ramirez J. y Lacasana M. (2001)

**Tabla 2:** Clasificación de los plaguicidas, según su familia química <sup>12</sup>

Familia química	Ejemplos
Organoclorados	DDT, aldrín, endosulfán, endrín
Organofosforados	Bromophos, diclorvos, malatión
Carbamatos	Carbaryl, methomyl, propoxur, aldicarb
Tiocarbamatos	Ditiocarbamato, mancozeb, maneb
Piretroides	Cypermethrin, fenvalerato, permetrín
Derivados bipyridilos	Cloromequat, diquat, paraquat
Derivados del ácido fenoxiacético	Dicloroprop, picram, silvex
Derivados cloronitrofenólicos	DNOC, dinoterb, dinocap
Derivados de triazinas	Atrazine, ametryn, desmetryn, simazine
Compuestos orgánicos del estaño	Cyhexatin, dowco, plictrán
Compuestos inorgánicos	Arsénico pentóxido, obpa, fosfito de magnesio, cloruro de mercurio, arsenato de plomo, bromuro de metilo, antimonio, mercurio, selenio, talio y fósforo blanco
Compuestos de origen botánico	Rotenona, nicotina, aceite de canola

Fuente: Ramirez J. y Lacasana M. (2001)

### **2.2.1.3. Propiedades que definen un plaguicida**

Según Ortega I. (2014)<sup>13</sup>, para establecer que una sustancia es plaguicida, debe tener las siguientes propiedades:

- Toxicidad
- Persistencia o estabilidad (residualidad)
- Rango de acción
- Modo de acción
- Mecanismo de acción
- Movilidad en la planta (sistémico)
- Dinámica y destino ambiental.

### **2.2.1.4. Toxicidad de los plaguicidas**

En los plaguicidas, la toxicidad va de acuerdo a la cantidad que se administra y al tiempo que se está expuesto a ella. Estas sustancias afectan de forma directa a organismos biológicos provocando el descenso por toxicidad aguda (exposición menor a 24 horas en animal de laboratorio), afectando otros factores o funciones con respecto a su toxicidad crónica; también pueden afectar de forma indirecta a otros seres vivos, ya sea por su alimentación o habitat<sup>13</sup>.

El Bromuro de Metilo, solo debe ser usado para tratamientos cuarentenarios, según lo manifiesta el protocolo de Montreal. Así como las recomendaciones de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), que el herbicida glifosato, diazinón y malatión, están entre los productos nocivos que podrían producir algún tipo de cáncer en el ser humano<sup>6</sup>.



### 2.2.1.5. Usos

Según Cruz A. (2017), los plaguicidas son utilizados en la actualidad en diversas aplicaciones como agrícolas, comerciales, residenciales e industriales, favoreciendo a la humanidad a controlar ciertas enfermedades, así como también mejorar la productividad agrícola; sin embargo, al ser transportados por diversas vías y usadas un sin número de veces, pueden poner en riesgo el ecosistema y la salud humana; este último de gran interés, por ser una complicación global, debido a que la exposición a estas sustancias suele pasar de muchas formas y afectar al ser humano o animales<sup>6</sup>.

**Tabla 3:** Clasificación de los plaguicidas de acuerdo a su uso <sup>14</sup>

Tipo de Plaguicida	Uso
<b>Agrícola</b>	Áreas de producción agrícola, productos y derivados de fuente vegetal
<b>Forestal</b>	En bosques y maderas
<b>Urbano</b>	En áreas urbanas, industriales, áreas no cultivadas, áreas de drenaje, canales de riego, lagos, presas, lagunas y en vías de comunicación.
<b>Pecuario</b>	En animales o instalaciones de producción intensiva o extensiva, en donde el producto es para consumo humano o de utilidad industrial. También es incluido en el uso en animales domésticos.
<b>Doméstico</b>	En el hogar
<b>Industrial</b>	Es usado también como materia prima en el proceso de industrialización en el desarrollo de plaguicidas o productos de uso directo

Fuente: Ortiz L, Sanchez E, Folch J, Olivera A y Dantan E (2014)

### 2.2.1.6. Plaguicidas en el Perú

En el PERÚ, el Servicio Nacional de Sanidad Agraria (SENASA), es el ente que se encarga de monitorizar el uso de venenos en los alimentos y hallar pesticidas no permitidos en éstos. Según la Ley de Inocuidad de Alimentos, DL 1062 mediante sus estatutos DS No. 034-2008-AG y DS No. 04-2011- AG, amparan las actividades de dicha institución<sup>15</sup>.

Según el SENASA (2015), existe prohibición y restricción de uso de algunos plaguicidas, tales como: Paraquat, Metamidofos, Dicloruro de etileno, óxido de etileno, Hexaclorobenceno, Compuestos de mercurio, Lindano, Fosfamidon y Clordano<sup>6</sup>.

**Tabla 4:** Plaguicidas usados en las Provincias de Concepción y Chupaca

	Concepción	Chupaca
Uso de plaguicidas	86%	89%
Tamaron ® (metamidofos)*	44.6%	39.5%
Monitor ® (metamidofos) *	-	5.8%
Furadan ® (carbofuran) *	15.6%	15.1%
Caporal ® (cipermetrina)	5.2%	14.7%
Sherpa ® (cipermetrina)**	9.2%	14.2%
Antracol ® (propineb)**	-	5.3%
Parathion ® (parathion etílico)***	4.9%	4.5%

\* Altamente y extremadamente peligrosos

\*\* Ligeramente peligrosos \*\*\* Producto prohibido<sup>16</sup>.

Fuente: Montoro Y, Moreno R, Gomero R y Reyes M (2009)

### 2.2.1.7. Plaguicidas agrícolas restringidos y prohibidos en el Perú

#### a) Plaguicidas agrícolas restringidos:

- Paraquat
- Metamidofos

#### colas prohibidos:<sup>17</sup>

- Aldicarb
- Aldrin
- Arseniato de plomo
- HCH
- Binapacril
- Canfecloro/Toxafeno
- Captafol
- Clordano
- Clordimeform
- Clorobencilato
- Compuestos de mercurio
- DDT
- Dibromuro de etileno
- Dieldrin
- Dinoseb
- DNOC (dinitro orto cresol)
- Endosulfan
- Endrin
- Fluoroacetamida
- Fosfamidon
- Heptacloro
- Hexaclorobenceno
- Lindano
- Mirex

- Monocrotofós
- Óxido de etileno Dicloruro de etileno
- Parathion etílico
- Parathion metílico
- Pentaclorofenol
- Sales de dinoseb

### 2.2.1.8. Técnicas para el análisis de plaguicidas

En la tabla 5, se mencionan las diversas técnicas para el ensayo analítico «multirresiduos», que son usados en la vigilancia del empleo de plaguicidas.

**Tabla 5:** Lista de técnicas para el análisis de plaguicidas y tipo de muestra

Prueba de laboratorio	Tipo de muestra ambiental
Cromatografía de gases	Agua, aire tierra, alimentos
Cromatografía líquida	Tierra
Cromatografía de columnas	Aire
Detección por electrón captura	Agua, aire, tierra, alimentos
Detección específica de halógenos	Tierra
Determinación de nitrógeno fósforo	Tierra, alimentos
Determinación fotométrica de flama	Tierra, alimentos
Determinación flama ion Espectroscopia de masas	Tierra, alimentos
Espectroscopia de masas de alta resolución	Agua, tierra, alimentos
Ionización química	Alimento

Fuente: Ramirez J. y Lacasana M. (2001)

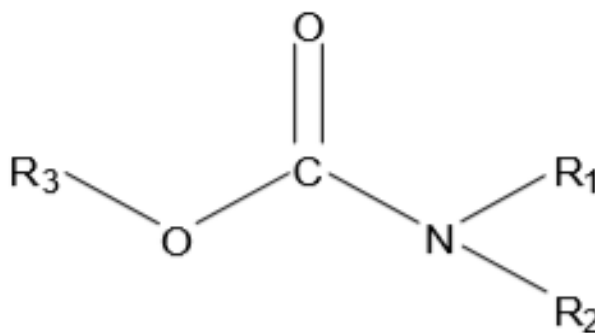
## 2.2.2. Carbamatos

### 2.2.2.1. Conceptos generales

En 1923, se descubrió por vez primera la estructura química de la eserina o fisostigmina, y con ella la actividad biológica de los carbamatos.

En 1929, se obtuvieron derivados de fisostigmina y luego se logró conseguir análogos del ácido ditiocarbámico.

En 1947, se empezó a obtener los primeros productos de propiedades insecticidas.



Fuente: Moreno D (2013)

**Figura 1:** Estructura química general de los carbamatos

Los carbamatos presentan numerosas acciones, y están en función a la sustitución de sus átomos de oxígeno por azufre, esto causa que tengan una disminución de la actividad insecticida.

Los esteres simples o análogos del ácido carbámico, por lo general en condiciones alcalinas son compuestos inestables, mientras que las sales y esteres tienen mayor estabilidad que el mismo ácido. Este aumento del equilibrio de estos compuestos está relacionado a la obtención de muchos derivados que ejercen una acción como plaguicidas.

La solubilidad de los esteres de carbamatos es variable, pero frecuentemente tienen baja hidrosolubilidad.

Son ligeramente miscibles en disolventes orgánicos como benceno, tolueno, xileno, cloroformo, diclorometano. En general, en disolventes apolares son poco solubles, pero muy solubles en metanol, etanol, acetona, etc<sup>19</sup>.

### 2.2.2.2. Clasificación

Existen 3 tipos principales de carbamatos, y se clasifican según su uso:

- a. Insecticidas, carbamatos derivados de esteres carbamatados.
- b. Fungicidas, carbamatos análogos del ácido tiocarbámico.
- c. Herbicidas, carbamatos en su totalidad <sup>19</sup>.

**Tabla 6:** Clasificación de los carbamatos, según su tipo

TIPO	SUSTITUYENTES	ACCION
Metilcarbamatos	R1 grupo metilo, R2 hidrógeno y R3 grupo aromático o alifático	Insecticida
Carbamatos	R1 grupo aromático, R2 hidrógeno y R3 grupo aromático o alifático	Fungicida
Ditiocarbamatos	R1 grupo aromático, R2 hidrógeno y R3 grupo aromático o alifático, los dos oxígenos se reemplazan por azufre	Fungicida
Tiocarbamatos	R1 grupo aromático o alifático, R2 hidrógeno y R3 grupo benzimidazol; uno de los dos oxígenos se puede reemplazar por azufre	Herbicida
Fenilcarbamatos	R1 grupo aromático o alifático, R2 hidrógeno y R3 grupo benzimidazol	Herbicida

Fuente: Moreno D (2016)

### **2.2.2.3. Toxicocinética**

#### **a) Absorción**

Los carbamatos tienen muy buena absorción por vía tópica, respiratoria y digestiva. La característica lipofílica de estas moléculas y que la gran mayoría de sus formulaciones vienen en forma de suspensiones, y en conjunto con solventes orgánicos, mejoran la absorción dérmica hasta llegar a nivel circulatorio. Además, el aumento de las condiciones medioambientales, mejoran su difusión, ya que los carbamatos presentan baja presión de vapor <sup>11</sup>.

A nivel gastrointestinal, su absorción es muy rápida, debido al vehículo utilizado para su suministro o formulación <sup>11</sup>.

En los cultivos, la exposición de carbamatos en frutas y vegetales, en bajas concentraciones, está influenciada por la regularización de los mismos <sup>11</sup>.

Los casos de intoxicaciones accidentales, usado en casos de homicidas o suicidas, la absorción de carbamatos en altas concentraciones está asociada al uso de la vía oral, como medio de administración <sup>11</sup>.

#### **b) Distribución**

Los carbamatos ingresan fácilmente al sistema circulatorio, una vez allí, se transportan y fijan a los tejidos. No se acumulan <sup>18</sup>.

Mariño D. (2013), añade que una vez que los carbamatos se encuentran en el sistema circulatorio, se distribuyen a los diferentes tejidos para ser metabolizados por ellos, y por su particularidad lipofílica, son excretados con dificultad o metabolizados a componentes más apolares <sup>11</sup>.

### **c) Metabolismo**

Según Janampa D. (2015), los carbamatos sufren mecanismos de hidrólisis, oxidación y conjugación como medios de biotransformación <sup>18</sup>.

Además, Mariño D. (2013), añade que la dependencia de las reacciones que sufren los carbamatos es de acuerdo a los grupos sustituyentes de la molécula; y que las enzimas responsables del metabolismo en fase II, son las transferasas <sup>6</sup>.

### **d) Eliminación**

Según el autor Janampa D. (2015), los carbamatos se eliminan principalmente por vía urinaria y en menor proporción por las heces<sup>18</sup>.

#### **2.2.2.4. Toxicodinámica**

Los carbamatos tienen un mecanismo de acción, el cual es, inhibir de forma transitoria a la enzima acetilcolinesterasa, según Janampa D. (2015) <sup>18</sup>.

#### **2.2.2.5. Presentaciones**

Janampa D. (2015) <sup>18</sup>, indica que la presentación en polvo es la más común, ya que es soluble en disolventes orgánicos, y que los carbamatos más trascendentales son:

- Carbaryl (Dicarban<sup>®</sup>): Es un polvo cristalino coloreado ligeramente, sin olor, hidrófobo y miscible en disolventes orgánicos.
- Propoxur (Baygon<sup>®</sup>): Es un polvo cristalino de color blanco y de olor a fenol ligeramente.
- Dimetam (Dimetan<sup>®</sup>), isolam (Primina<sup>®</sup>), pirolam (Pirolam<sup>®</sup>)
- Metomilo (Lannate<sup>®</sup>)
- Carbofurano (Furadan<sup>®</sup>)
- Aldicarb (Temik<sup>®</sup>)



### **2.2.2.6. Usos**

Según Moreno D. (2013) <sup>19</sup>, existen más de 50 carbamatos y son utilizados como insecticidas, fungicidas y herbicidas; su elevada toxicidad, baja estabilidad y la no acumulación en tejidos son sus características principales.

Entre ellos los insecticidas metilcarbamatos y dimetilcarbamatos, que además son utilizados como miticidas, rodenticidas y nematicidas; que de acuerdo su mecanismo de acción se agrupan en:

- a. Inhibidores de la acetilcolinesterasa
- b. Inhibidores de la butilcolinesterasa

Además, Moreno D. (2015), añade que producen alteración en los sistemas endocrino y reproductivo, al afectar concentraciones plasmáticas de las hormonas relacionadas al metabolismo y reproducción<sup>19</sup>.

### **2.2.3. Aldicarb <sup>11</sup>**

#### **2.2.3.1. Conceptos generales**

Es un carbamato de alta eficacia y actividad que se emplea para las plagas en los campos de cultivo. En 1962 fue presentado por la Union Carbide Corporation con el nombre de Temik®.

La Agencia de Protección Ambiental (EPA) lo ha categorizado como un componente de elevada toxicidad. La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer IARC no lo ha categorizado, debido a que no puede ser categorizado por su carcinogenicidad para el ser humano.

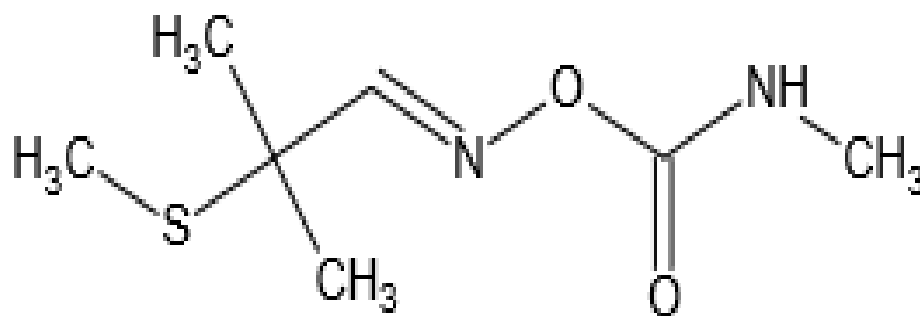
El aldicarb es un insecticida de acción sistémica y tiene un amplio uso de aplicación directamente sobre el terreno durante el sembrado; y hace difusión a través de las raíces de los vegetales y se conduce por todo el vegetal. Así de esta forma ejerce su acción en los nematodos mediante contacto directo y

absorción en el terreno, así cuando una plaga lo ingiere como alimento en el terreno se presenta la rápida acción sistémica del aldicarb. Concretamente tiene elevada toxicidad contra la lombriz de tierra, acción que también comparte junto con el carbofuran y el carbaril.

Es también toxico contra las arañuelas, arañas rojas, lygus, chinches y larvas de hojas en muchos de cultivos de frutas y vegetales.

El aldicarb por su estructura química corresponde al grupo de N-metil carbamato, debido a que como análogo del ácido carbámico presenta un grupo metilo y una oxima.

En sus características físicas se observa como cristales incoloros, con olor sulfuroso leve. Es un componente con estabilidad, con excepción de algunas soluciones alcalinas fuertes; no presenta acción inflamable ni corrosiva. El Aldicarb y sus componentes son inestables al calor y medianamente polares.



Fuente: Mariño D (2013)

**Figura 2:** Estructura química del aldicarb

### 2.2.3.2. Toxicocinética

#### a) Absorción

El aldicarb presenta muchas vías para poder ingresar al sistema biológico humano, siendo estas formas de exposición: vía oral, vía dérmica o también por vía inhalatoria. El aldicarb y sus componentes que presentan actividad (aldicarb sulfóxido y sulfona) se difunden de forma eficaz en el recorrido gastroentérico, y presenta baja absorción a través de la piel.

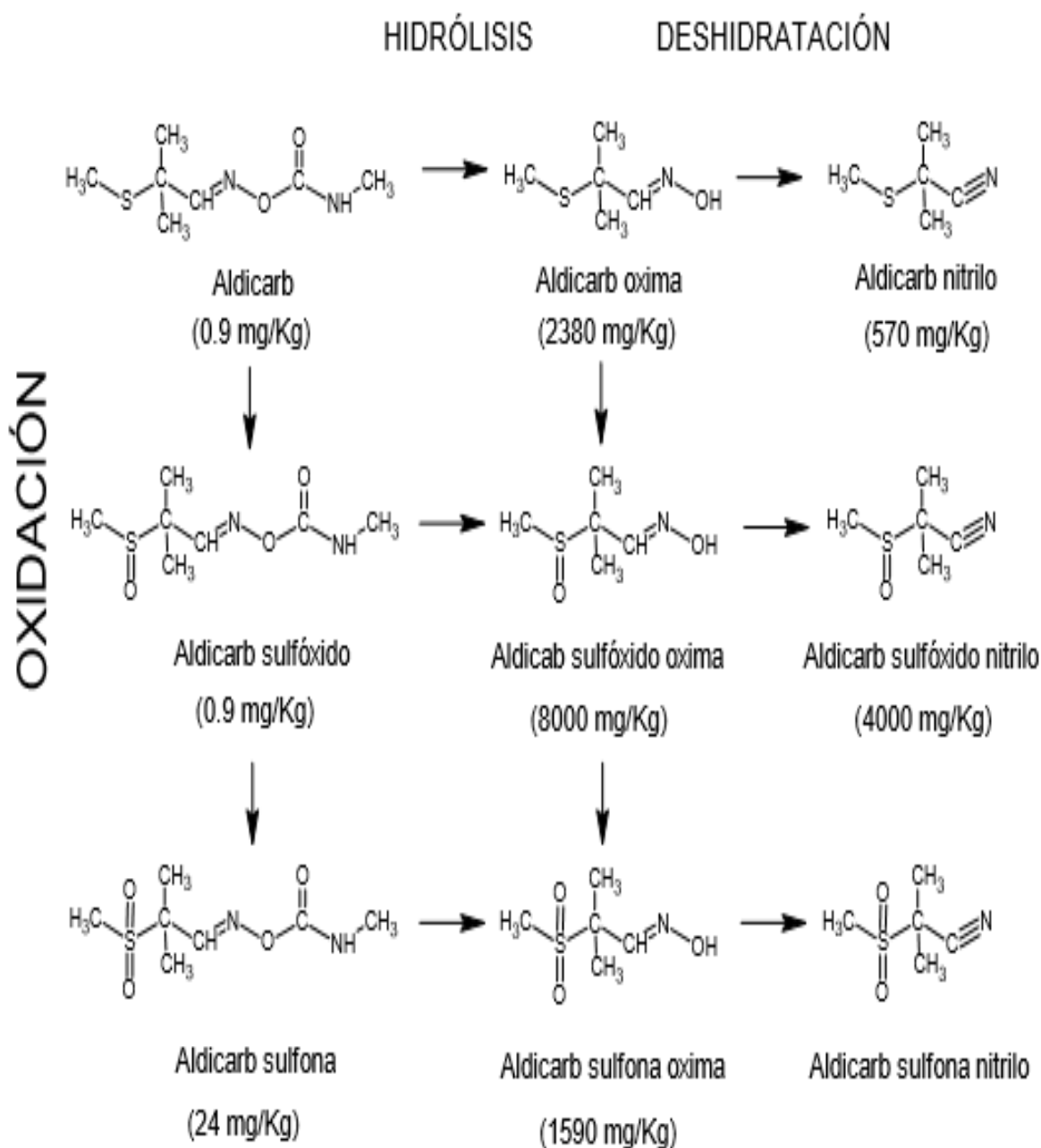
#### b) Distribución

El aldicarb se transporta hacia todos los tejidos del organismo humano, pero presenta dificultad para difundir la barrera hematoencefálica. Sin embargo, el aldicarb al ser transformado rápidamente, esta fijación a los tejidos se mantiene de forma momentánea.

#### c) Metabolismo

El metabolismo, es llevado a nivel hepático y compromete las reacciones de hidrólisis del grupo éster de la estructura del carbamato como la oxidación del azufre hacia sulfóxido y sulfona.

Los resultantes del metabolismo de la reacción hidrólisis, son componentes que presentan poca o nula actividad insecticida y tóxica en el organismo; los metabolitos activos del aldicarb (sulfóxido y sulfona) son ambos componentes con actividad tóxica, debido a que presentan una actividad biológica de inhibir el funcionamiento de la acetilcolinesterasa. Los dos metabolitos de la transformación pueden ser eliminados mediante reacciones de hidrólisis a oximas y nitrilos.



Fuente: Mariño D (2013)

**Figura 3:** Rutas de metabolismo del aldicarb

#### **d) Eliminación**

El aldicarb y sus componentes provenientes de su metabolismo, son eliminados vía renal y biliar. En estudios realizados en animales han evidenciado que el 90% de la dosis administrada por vía oral, es secretada a través de la vía renal en su totalidad, así de la misma forma los otros componentes activos en el plazo de 10 días.

Entre un 2% al 5% es excretado mediante las heces durante las 24 horas, después de ser administrado el aldicarb en ratas.

#### **2.2.4. Legislación sobre el control de residuos de plaguicidas en alimentos en el Perú <sup>20</sup>**

- Ley N° 26842, Ley General de Salud.
- Ley N° 29571, Código de Protección y Defensa del Consumidor.
- Decreto Legislativo N° 1062, Ley de Inocuidad de los Alimentos.
- Decreto Legislativo N° 1059, Ley General de Sanidad Agraria
- Decreto Supremo N° 034-2008-AG, que aprueba el Reglamento de la 'Ley de Inocuidad de los Alimentos.
- Decreto Supremo N° 018 2008-AG, que aprueba el Reglamento de la Ley General de Sanidad Agraria.
- Decreto Supremo N° 007-98-SA, que aprueba el Reglamento sobre Vigilancia y Control Sanitario de Alimentos y Bebidas y su modificatorias.
- La NTS N° 128 - MINSAs/2016/DIGESA "Norma Sanitaria que establece los Límites Máximos de Residuos (LMR) de plaguicidas de uso agrícola en alimentos de consumo humano".

## 2.2.5. Sintomatología en intoxicaciones por inhibidores de la acetilcolinesterasa (plaguicidas)

### Síndromes clínicos

- Toxidromo colinérgico
- Síndrome intermedio

**Tabla 7.** Signos y síntomas de intoxicación por plaguicidas<sup>4</sup>

Muscarínicos	Nicotínicos	Sistema nervioso central
Sialorrea	Debilidad muscular	Ansiedad
Lagrimeo	Calambres musculares	Nerviosismo
Incontinencia urinaria	Fasciculaciones	Confusión
Diarrea, tenesmo	Parálisis	Cefalea
Espasmos y secreciones bronquiales, sibilantes	Disminución del esfuerzo respiratorio	Convulsión generalizada
Hipotensión	Taquicardia	Ataxia
Bradycardia	Exceso de sudoración	Disartria
Náuseas	Aumento de la presión arterial	Labilidad emocional
Vómitos	Hipoglucemia	Respiración de Cheyne Stokes
Cólicos	Palidez	Depresión del centro respiratorio
Sudoración	Cianosis	Bradycardia
Miosis	Dilatación pupilar	Coma
Visión borrosa		Trastornos del sueño

Fuente: Viru M (2015)

## **2.2.6. Tratamiento de la intoxicación por plaguicidas**

Si se evidencia algunos síntomas o síndromes en relación a la intoxicación por plaguicidas, se debe empezar el tratamiento empírico, y de inmediato, si se evidencian signos de severidad. Por ninguna condición se debe aguardar los resultados de laboratorio.

### **2.2.6.1. Medidas iniciales de soporte**

Asistencia rápida por vía respiratoria. La oxigenoterapia no es una medida preliminar para administrar el antimuscarínico, atropina.

En caso se dé la administración de oxígeno, éste se debe administrar conjuntamente con atropina en personas con poca oxigenación u otra evidencia de falta de oxígeno, sialorrea o secreciones bronquiales. La terapia conjunta de oxígeno y el antimuscarínico (atropina), no ha evidenciado una elevación de la cardiotoxicidad.

### **2.2.6.2. Descontaminación**

Este es un proceso de primer paso, el cual es una prioridad a seguir. Algunos pacientes pueden presentar absorción percutánea por el contacto directo y en prendas, de estos tóxicos en forma líquida. De una forma u otra esta contaminación por aldicarb genera un peligro para todo personal sanitario a cargo, debido al contacto. Se debe retirar de forma rápida y oportuna todas las prendas al paciente, además de proceder al lavado de forma eficaz y segura la piel con agua y jabón. Al retirar la vestimenta se elimina entre 85 a 90% de contaminación.

### **2.2.6.3. Medidas que no han demostrado ser efectivas o están contraindicadas**

- El vómito inducido no es adecuado, debido a que presenta un aumento del riesgo de absorción y convulsiones

- Se ha recomendado el cambio de pH de la orina (alcalina), pero no ha demostrado un resultado claro y eficaz que esta medida revierta el cuadro.
- La factibilidad de la eliminación gastroentérica es polémica. Los organofosforados estimulan el nervio vago; donde la mayoría de pacientes han presentado vómitos antes de la presentación de los signos y síntomas más severos.

#### 2.2.6.4. Medidas farmacológicas

##### a) Atropina

**Tabla 8:** Tratamiento farmacológico con atropina en intoxicación por plaguicidas

<b>Dosis a utilizar</b>	
<b>Regímenes</b>	2 a 6 mg cada 2 a 30 minutos (adultos) o 0,05 a 0,1 mg/kg cada 2 a 30 minutos (niños).
	1 a 6 mg Endovenosa cada 3 a 5 minutos (adultos) o 0,05 a 0,1 mg/kg, cada 5 a 10 minutos (niños), según sea necesario, volviendo a administrar la misma concentración si no se observan mejoras. Sostener la terapia con atropina colocando concentraciones repetidas según sea oportuno por 2 a 12 horas observando la repetición de los síntomas. Si por lo menos existe la presencia de un signo de severidad, se debe colocar 3 dosis de 2 mg de forma rápida. Infusión endovenosa: Solo en personas que han necesitado atropina. Luego de la terapia con atropina, colocar 10% a 20% de la concentración total de carga requerida para facilitar la acción de la atropina a manera de infusión continua Endovenosa por hora, dosificando según sea necesario para sostener una acción uniforme de la atropina
	2 a 5 mg Endovenosa (adultos) o 0,05 mg/kg Endovenosa (niños); si no se observan efectos, se debe aumentar la dosis al doble de



concentración cada 3 a 5 minutos, hasta que se observe mejoría de los músculos lisos bronquiales.
2 a 6 mg Endovenosa cada 5 a 60 minutos (adultos) o 0,05 mg/kg Endovenosa cada 10 a 30 minutos (niños).
1 a 5 mg Endovenosa (adultos) o 0,02 mg/kg Endovenosa (niños); aumentar la dosis al doble, cada 5 minutos hasta observar la disminución de sibilancias e hipersecreciones pulmonares.
Cuando existen ruidos respiratorios y exceso de secreciones bucales, se debe hacer la terapia con la colocación rápida de atropina, que se basa en colocar hasta 2 mg Endovenosa inicial, aumentando al doble de dosis cada 5 minutos y llegando a un total de 25 mg Endovenosa en 20 minutos

#### **b) Pralidoxima**

La mayoría de textos en estados unidos indican administrar pralidoxima de 1 a 2 g endovenosa o intramuscular continuada de 1 g cada 6 a 12 horas.

La OMS ha sugerido una concentración al inicio, de 30 mg/kg de pralidoxima endovenosa seguida de infusión endovenosa de 8 mg/kg/h o de 500 mg/h; y de 20 a 50 mg/kg en bolo inicial para pacientes intoxicados niños, según el cuadro de intoxicación y recurrencia de la sintomatología, seguido de una infusión endovenosas de 10 a 20 mg/kg/h.

#### **c) Glicopirrolato**

Se ha indicado como una opción a la administración de atropina.

Se ha indicado al glicopirrolato a dosis de 1 a 2 mg o de 0,5 a 2 mg endovenosa (0,025 mg/kg en niños) como otra opción a la atropina, donde se puede aumentar la concentración al doble cada 5 minutos de la misma forma que con la administración de atropina.

**d) Benzodiazepinas**

La aparición de convulsiones debe ser tratadas con un fármaco benzodiazepínico. El uso preventivo del diazepam disminuye los problemas cognitivos luego de la intoxicación por organofosforados.

**e) Otros medicamentos**

Mientras otros fármacos de acción similar a la atropina como los antimuscarínicos (ejemplo: hioscina) pueden contrarrestar las acciones de los inhibidores de la acetilcolinesterasa, su toxicidad en pacientes que no tienen intoxicación por estos carbamatos ha hecho que no sean usados en estos procesos siendo la atropina la primera opción de fármacos<sup>4</sup>.

## **2.2.7. Matriz biológica: Fresas**

### **2.2.7.1. Descripción**

La fresa (*Fragaria x ananassa Duch*) es una especie que se ha ido cultivando durante siglos en el continente Europeo, Asiático y en los Estados Unidos de América, llegando a ser una de las frutas con mayor consumo por la población mundial.

En el Perú, el cultivo de fresa se ha visto incrementado, principalmente en dos departamentos, Lima y La Libertad; el Perú ocupó el 26º lugar de producción a nivel mundial en el año 2007 (FAO); gracias a las condiciones favorables del ambiente y del terreno adecuado para el cultivo de fresas<sup>20</sup>.

Dentro de su taxonomía la fresa pertenece al orden rosales, de la familia *Rosaceae*, la sub familia *Rosoideae*, del género *Fragaria* con más de veinte especies y 1,000 variedades.

La fresa presenta actividades terapéuticas: presenta componentes antineoplásicos, es antiinflamatorio, es astringente, tiene minerales (Potasio, fósforo, calcio, hierro y sodio); también presenta actividad laxante, por su concentración en fibra, de característica soluble con lo cual ayudan a facilitar

el recorrido entérico y están indicadas en cuadros de constipación. Ayudan a la regulación del funcionamiento hepático con la limpieza y depuración de por parte del cuerpo de la actividad de las toxinas fijadas en el organismo y se indican en caso de hepatitis; intervienen en la normalización de la presión arterial alta por su baja concentración en grasa y sal.

Debido a su alto contenido en fibra, restringe la acumulación de colesterol en la luz de las arterias, y que, junto a la actividad de los antioxidantes, facilitan la disminución del riesgo de aterosclerosis <sup>21</sup>.

Presentan propiedades diuréticas, elevan el volumen de micción y la excreción del ácido úrico mediante la alcalinización de la orina, debido a estas propiedades resultan muy eficaces en tratamientos de artritis y gota<sup>1</sup>.

#### 2.2.7.2. Metabolitos secundarios y composición

Tienen en su composición: flavonoides, taninos, catequina, quercetina, kaempferol y ácidos orgánicos<sup>21</sup>.

En comparación con otras frutas, la fresa contiene una cantidad moderada de hidratos de carbono y un aporte bajo en calorías. Resalta su contribución en vitamina C, componentes de acción antioxidante y una elevada presencia de ácidos orgánicos, como el cítrico (de acción desinfectante) <sup>22</sup>.

**Tabla 9:** Composición química de la fresa por cada 100g

Agua	80 - 90 %	Tiamina	0,03 mg
H. de Carbono	5 - 10 %	Riboflavina	0,03 mg
Proteínas	0,5 - 0,9 %	Niacina	0,6 mg
Grasas	0,1 - 0,4 %	Hierro	1 mg
Cenizas	1 - 3 %	Sodio	1 mg
Nº de calorías	37	Potasio	164 mg
Vitamina A	60 UI	Calcio	21 mg
Vitamina C	20 - 70 mg	Fósforo	21 mg

Fuente: Almenar E. (2015)

### 2.2.7.3. Características

Es una especie vegetal de característica botánica herbácea, perenne, crece en forma espontánea en el mundo, corresponde a la familia de las Rosáceas y al género *Fragariae*. Es un vegetal que presenta una elevación alrededor de 50cm, las raíces son de características fibrosas y poco profundas, presenta tallos cortos, hojas ovaladas, con pedúnculo largo, sus flores son blancas hermafroditas, asociadas en ramas de 3 a 11 flores.

Generan tallos al nivel del suelo denominados estolones que dan paso a nuevas plantas. El fruto es el receptáculo de la flor, presentándose al inicio con coloración verde y posteriormente con la maduración total adquiere el color rojo que la caracteriza.

Es importante mencionar que lo conocido como fresa, es un falso fruto, el fruto real de esta planta son las semillas pequeñas que se encuentran en el exterior del falso fruto llamados aquenios<sup>23</sup>.

**Tabla 10:** Taxonomía de la especie vegetal *Fragaria ananassa* (fresa)<sup>24</sup>

Superreino:	Eukaryota
Reino:	Plantea
Subreino:	Embryobionta
División:	Magnoliophyta
Clase:	Magnoliopsida
Subclase:	Rosidae
Orden:	Rosales
Familia:	Rosaceae
Subfamilia:	Rosoideae
Tribu:	Potentilleae
Subtribu:	Fragariinae
Género:	<i>Fragaria</i>
Especie:	<i>F. ananassa</i>

Fuente: Bonet J. (2010)

## **2.2.8. Cromatografía líquida acoplada a masas**

La técnica espectrométrica de masas asociada a cromatografía líquida es una de las muchas técnicas analíticas la cual se ha extendido y se ha introducido en los últimos diez años dentro de la química analítica, siendo introducido en el medio ambiente, áreas de alimentación y la gran área de la salud.

El auge y la consagración de su manipulación es el resultado de la unión de una técnica que consiste en separar (LC), que genera una gran versatilidad y la capacidad de la espectrometría de masas

La espectrometría de masas ha demostrado generar la posibilidad analítica de llegar a una elevada detección y sensibilidad, permitiendo llegar hasta niveles de pg/L (picogramos/litro), ya que cuenta con elevada especificidad <sup>25</sup>.

### **2.2.8.1. Cromatografía líquida**

La cromatografía líquida es la técnica que consiste en separar mediante las polaridades de sus componentes químicos poseen entre dos fases no miscibles; esta consta de una fase móvil que está en contacto sobre otra fase estacionaria solida dentro de una columna de separación.

La fase móvil está compuesta mayoritariamente de una mezcla de distintos disolventes con distintas polaridades. La separación es un resultado de los distintos coeficientes de distribución entre los componentes de una muestra, y esto genera etapas continuas de adsorción y desorción de los componentes mediante la fase estacionaria <sup>26</sup>.

### 2.2.9. Espectrometría de masas

Se define el funcionamiento de la espectrometría de masas mediante los pasos siguientes:

- a. Ionización, en el cual los componentes de los analitos cambian a un estado gaseoso por medio de un proceso de ionización, donde se adiciona o elimina un electrón o un protón. La generación de fragmentos iónicos puede producirse por el exceso energético, que a su vez puede convertirse en una fragmentación de la molécula.
- b. El proceso siguiente es el análisis y separación de la masa atómica de los iones moleculares y sus fragmentos iónicos apoyándose en su relación masa/carga.
- c. El último proceso es la medición, amplificación y generación de espectros de masas.

Para que el segundo proceso se lleve a cabo, se debe trabajar con alto vacío, y que esto permita el libre transporte de los iones, sin la interrupción de otras moléculas con las que puedan impactar. El impacto tiene la probabilidad de fragmentar los iones moleculares y/o provocar nuevos productos por reacciones ión-molécula. Este último efecto generaría una disminución de la sensibilidad y resolución del análisis, dando resultados no confirmatorios o un error en la interpretación <sup>25</sup>.

## **2.3. Hipótesis**

### **2.3.1. Hipótesis general:**

Las concentraciones determinadas de aldicarb por cromatografía líquida acoplada a masas LC/MS en fresas obtenidas de los principales mercados de abasto en Lima Metropolitana están en los niveles permitidos por el SENASA.

### **2.3.2. Hipótesis específicas**

1. La técnica de la cromatografía líquida acoplada a masas LC/MS es apropiada en la determinación de concentraciones aldicarb en fresas obtenidas de los principales mercados de abasto de Lima Metropolitana.
2. La adecuada técnica de recolección y transporte de fresas obtenidas de los principales mercados de abasto de Lima metropolitana es importante para la determinación aldicarb.
3. Los efectos toxicológicos son principalmente de carácter neurológico en la población que consume fresas con residuos de aldicarb obtenidos de los principales mercados de abasto de Lima Metropolitana.
4. Los principales metabolitos productos de la oxidación del aldicarb tienen mayor implicancia con su toxicidad en organismos vivos.

## Variables

- **Variable independiente:** fresas
- **Variable dependiente:** concentración de aldicarb

Tabla 11. Operacionalización de variables

Variable		Definición conceptual	Definición operacional	Indicador
<b>Independiente</b>	Fresas	Matriz obtenida a partir de la cosecha	-	Peso de la matriz: fresas (kg)
<b>Dependiente</b>	Concentración de aldicarb	-	Sensibilidad de concentración frente al peso de fresas	Límite de cuantificación (mg/kg)

### 2.4. Definición de términos básicos

**Toxicidad.** Potencial de un xenobiótico para inferir daño en un organismo, en asociación con la dosis de un componente que se administra o se absorbe; y tiempo necesario para generar el daño al sistema biológico del organismo afectado y otras condiciones que pueden intervenir en el proceso de daño <sup>27</sup>.

**Tóxico.** Cualquier molécula química o agente físico con la capacidad de ejercer un efecto nocivo para el organismo, debido a que su acción esta mediada por la concentración y también por sus características orgánicas individuales y de los factores medioambientales <sup>27</sup>.



**Veneno.** Componente producido y secretado por un animal, insecto, o especie vegetal, que es utilizada para autodefensa, depredación, y es liberada generalmente por mordedura, picadura o ingestión <sup>27</sup>.

**Plaguicida.** Según la FAO, son los componentes o mezclas de sustancias con el fin prevenir, destruir o mitigar cualquier plaga, incluyendo los agentes de patologías humanas y de los animales.

**Organoclorados.** Son potentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, la gran mayoría de ellos tienen uso como insecticidas, plaguicidas y drogas, la forma de absorción en el envenenamiento con esta clase de químicos puede ser por vía oral, vía tópica, vía ocular, vía entérica y por vía respiratoria <sup>29</sup>.

**Organofosforados.** Son clasificados al igual que los carbamatos como inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa, se degradan al medio ambiente, se hidrolizan de forma sencilla en medio húmedo y pH alcalino <sup>30</sup>.

**Aldicarb.** Es un insecticida, nematocida y acaricida; este insecticida se le considera como muy tóxico. El aldicarb y sus principales metabolitos con actividad biológica (aldicarb sulfóxido y aldicarb sulfona) son plaguicidas de acción sistémica que se pueden absorber por vía inhalatoria, a través de la piel y por ingestión <sup>31</sup>.

**Cromatografía líquida.** Es una técnica de separación e identificación compuesta de La fase móvil, que es un disolvente o mezcla de éstos, y la fase estacionaria que es un sólido que interacciona con los componentes que se quiere identificar (cromatografía líquido-sólido), o también un líquido inmisible con la fase móvil, introducido en la superficie de un sólido (cromatografía líquido-líquido) <sup>32</sup>.

## CAPÍTULO III

### METODOLOGÍA

#### 3.1. Tipo y diseño de investigación

Descriptivo y explicativo, porque se detalla y analiza y cómo se presentan un fenómeno y sus componentes, a través de métodos y procedimientos científicos.

El diseño asumido es experimental, consistente en utilizar procedimientos y equipos científicos dentro de un laboratorio para observar la concentración de aldicarb en una muestra de fresas obtenidas de los mercados de abasto.

#### 3.2. Población y muestra

- **Población:**

Frutos de *Fragaria ananassa Duch* (fresas) que crecen en la provincia de Huaral, Lima (188msnm).

- **Muestra:**

10kg de frutos frescos de *Fragaria ananassa Duch* (fresas)

#### 3.3. Equipos, materiales y reactivos

- Equipo de cromatografía líquida (Agilent 1100)
- Espectrómetro de masas (Varian MAT-250)

### 3.4. Procedimiento:

- a. La recolección de las fresas se hizo en diez mercados de abasto de la ciudad de Lima, se realizó de forma aleatoria y de cada mercado se obtuvo un kilo de muestras de fresas siendo estas transportadas en cadena de frío mediante cajas de tecnopor, Luego de haber obtenido las fresas, estas fueron llevadas para ser almacenadas en frío, en temperatura de 0 a 8°C, según la normativa dada por el SENASA, siendo este el requisito consignado en la ficha técnica para el posterior análisis de aldicarb.
- b. Luego de ser almacenadas en frío 2 días, las fresas se transportaron a cadena de frío en las cajas de tecnopor hacia el SENASA, para la determinación de aldicarb por cromatografía líquida acoplada a masas (LC/MS).
- c. A cada muestra de fresas se le asignó un orden alfanumérico en función a los respectivos distritos y procedencia para luego ser ingresados en los registros de análisis del SENASA.
- d. Realizado el ordenamiento de las muestras, estas fueron ubicadas en las correspondientes cajas de tecnopor, para no alterar la cadena de frío hasta el momento de su análisis.
- e. El tratamiento y extracción de residuos de pesticidas en fresas, fue mediante la técnica Quechers, en la cual se homogeniza 10g de fresas con 50ml de agua, seguidamente se añaden 10ml de acetonitrilo como solvente y se procede a la agitación; seguidamente del siguiente paso en donde se añaden sulfato de magnesio donde se envía a la centrifuga, en el cual se separará del sobrenadante para la limpieza de la muestra.
- f. Se ajusta el pH de las muestras para proteger pesticidas sensibles y mejorar el análisis por LC/MS

- g. Mediante el ensayo de determinación de residuos de plaguicidas (un analito) en alimentos agropecuarios por cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa (LC//MS). En donde se utilizó el método analítico MET-UCCIRT/Res-39. Se procedió a determinar las concentraciones de aldicarb
- h. Posteriormente, en 7 días hábiles se obtuvieron los resultados de análisis por cromatografía líquida acoplada a masas.

### **3.5. Procesamiento de datos**

Para la recolección y análisis de datos se usó una ficha creada para colocar y apuntar los resultados que se obtuvieron durante el proceso de cuantificación y análisis, para posteriormente ingresar los datos al sistema Microsoft Office 2013; utilizando los programas informáticos de EXCEL y WORD para su procesamiento.

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS

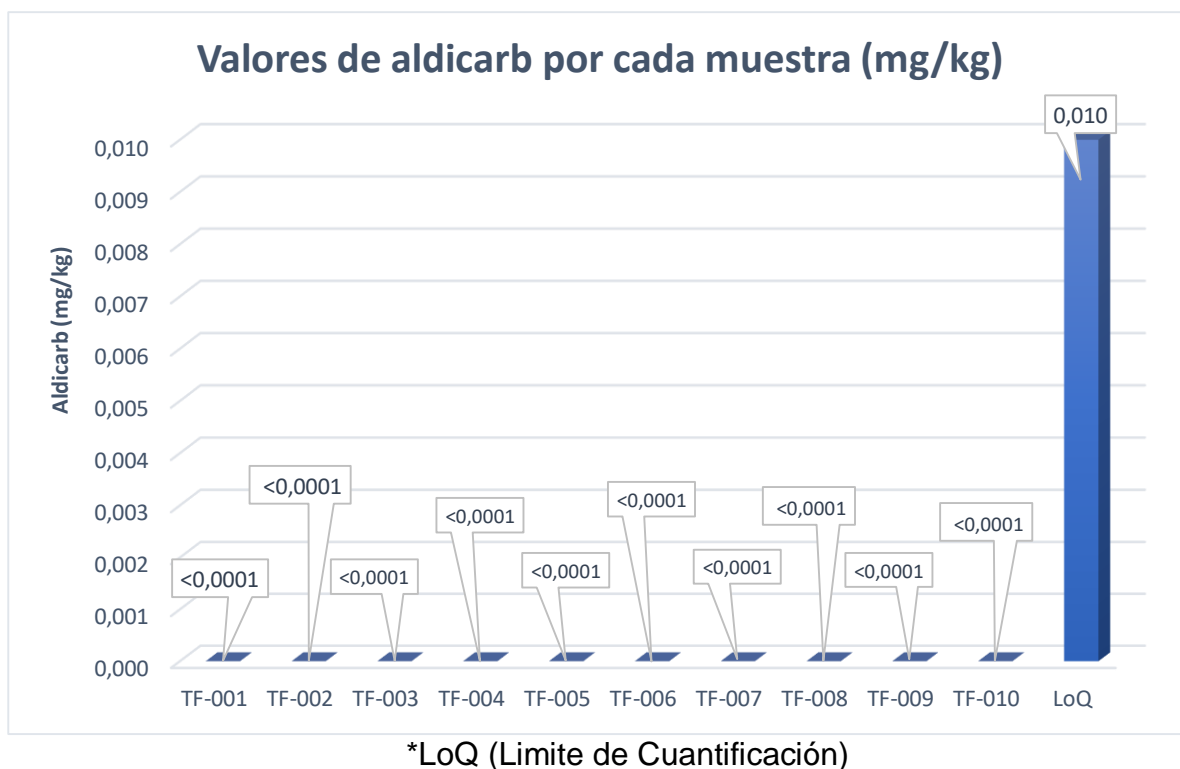
#### 4.1. Presentación

Los resultados, sobre la base de los datos obtenidos mediante las técnicas e instrumentos de medición, se expresan en las tablas y figuras siguientes:

**Tabla 12:** Código, origen y resultado de las muestras

Numero de muestra	Código de muestra	Mercado de abasto-Distrito	Resultado
01	TF-001	Chacra Cerro - Comas	ND
02	TF-002	San José - Jesús maría	ND
03	TF-003	Minka - Callao	ND
04	TF-004	San Hilarion - SJL	ND
05	TF-005	Lobatón- Lince	ND
06	TF-006	Mercado de frutas-San Luis	ND
07	TF-007	Ciudad de Dios- SJM	ND
08	TF-008	Unicachi- VES	ND
09	TF-009	Unicachi-Los olivos	ND
10	TF-010	Productores-Santa Anita	ND

**ND: No detectable**



**Figura 4:** Resultado de los valores de aldicarb por cada muestra

## 4.2. Discusión de resultados

A partir de los resultados obtenidos del análisis de aldicarb en 10 muestras de fresa (1 kilo cada uno), recolectadas de forma aleatorias, en los principales mercados de abasto de Lima Metropolitana, se evidenció que no se encuentran metabolitos detectables. Otros estudios llevados a cabo por Vargas de la Cruz, en un análisis de carbamatos, las muestras fueron tratadas con metanol obteniéndose concentración de 5ppm, siendo esta variante del metanol en la adaptación del tratamiento para la determinación de aldicarb.

En el mismo trabajo por Vargas Cruz, se detecta concentraciones de aldicarb en distintos rangos, según el tratamiento de la muestra, lo cual sugiere que la muestra para determinar aldicarb en frutos es determinarla por UPLC-MS/MS, para la determinación de aldicarb, debido a su alta sensibilidad de detección.

## CAPÍTULO V

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 5.1. Conclusiones:

1. La determinación de las concentraciones de aldicarb en fresas obtenidas de los principales mercados de abasto de Lima Metropolitana es viable mediante la técnica de cromatografía líquida acoplada a masas (LC/MS), detectándose valores por debajo a 0.0001 mg/kg de aldicarb, encontrándose por debajo de los niveles permitidos por SENASA y por la legislación sobre el control de residuos de plaguicidas en alimentos en el Perú
2. La recolección aleatoria, el transporte, el almacenamiento en cadena de frío, el tratamiento y extracción mediante la técnica Quechers, son los procedimientos adecuados, para la determinación de aldicarb por la técnica de cromatografía líquida acoplada a masas (LC/MS).
3. Los efectos toxicológicos que desencadena el aldicarb son principalmente a nivel del sistema nervioso central, muscarínico y nicotínico, compartiendo los efectos con los plaguicidas, organofosforados y carbamatos.
4. Los principales metabolitos con mayor implicancia toxicológica del aldicarb, es el aldicarb sulfoxido y aldicarb sulfona

#### 5.2. Recomendaciones:

1. Según los resultados observados, se recomienda utilizar más muestras aleatorizadas de distintos departamentos para encontrar mayor variedad de usos y residuos de aldicarb.
2. A las siguientes investigaciones se aconseja utilizar como medio de extracción metanol y la técnica de tratamiento Quechers.

3. A futuros profesionales se recomienda utilizar cromatografía líquida de ultra eficacia acoplada a masas en tándem (UPLC-MS/MS) para ver variabilidad en los resultados, variando de matriz para encontrar residuos de aldicarb en aguas, que será el medio para riego de fresas.