

**UNIVERSIDAD MAYOR DE ANDRÉS  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIDAD DE POST GRADO**



**TESIS DE POST GRADO PARA OPTAR EL TITULO DE  
MAGÍSTER SCIENTIARUM EN SALUD PÚBLICA,  
MENCIÓN: SALUD AMBIENTAL Y OCUPACIONAL**

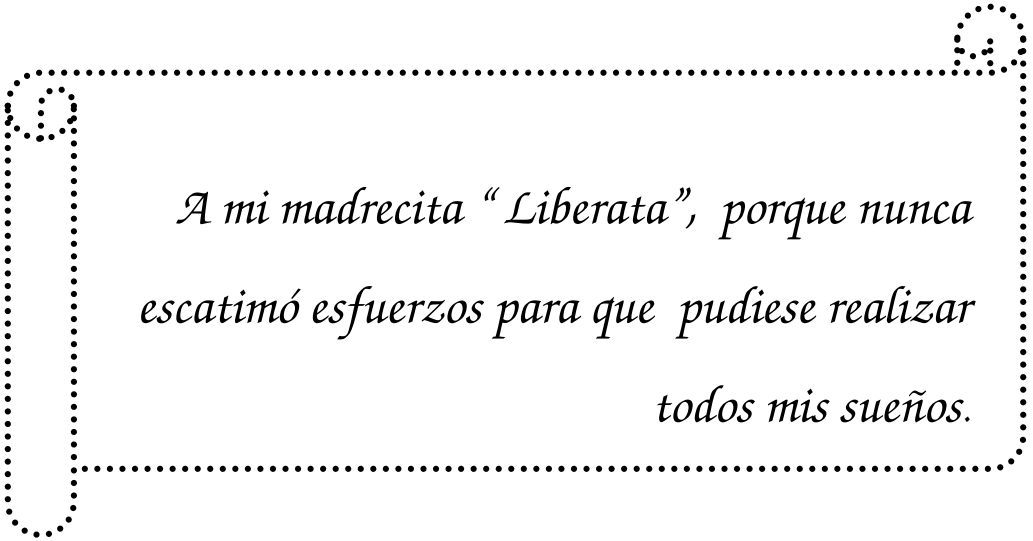
**“EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE GENOTOXICIDAD  
PRODUCIDOS POR PLAGUICIDAS APLICADOS EN CULTIVOS DE  
TOMATE DE LA LOCALIDAD DE CARANAVI - LA PAZ”**

**ELABORADO POR: LIC. ARACELI PILLCO TITO**

**TUTORES: PhD. EDUARDO GONZALES DÁVALOS**

**PhD. ANA MARIA PALERMO**

**LA PAZ – BOLIVIA  
2006**



*A mi madrecita “Liberata”, porque nunca  
escatimó esfuerzos para que pudiese realizar  
todos mis sueños.*

# AGRADECIMIENTOS

---

*Mis sinceros agradecimientos:*

*Al Dr. Eduardo González Dávalos, del laboratorio de Farmacología por darme su confianza desde el proceso inicial y por su apoyo constante velando siempre mi bien profesional.*

*A la Dra. Ana María Palermo de CITEFA - Argentina por su gran poder de colaboración y sus grandiosos consejos que discernieron todas las dudas que se presentaron en el transcurso de este trabajo.*

*A mis hermanos Roberto y Danitza y a todos los miembros de mi familia por estar a mi lado en todo momento, por su cariño, y sencillamente por ser unas personas maravillosas.*

*A Marco Catacora, porque fue un pilar fundamental en este trabajo.*

*A Pseydí y Mónica mis compañeras y amigas que me apoyaron y colaboraron en esta nueva experiencia.*

*Al Dr. Eduardo de la Peña (CSIC - MADRID) por que fue un impulsor en este trabajo.*

*A la Dra. Paulina Benito de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid por su apoyo incondicional.*

*Al Dr. Rafael Cervantes e Ing. Omar Huici del Proyecto Plaguicidas Bolivia (PLAGBOL)*

*A la Dra. Heloisa Rodrigues por haber proporcionado las cepas de Drosophila.*

*A todos los que me preguntaron como iba la cosa, a los que se interesaron por cuando acababa, a los que hacian lo que podian por ayudarme, a los que me han hecho pasar momentos agradables, a todos lo que me felicitaron por los pequeños éxitos, a los que han dedicado un tiempo por estar a mi lado, a los que se han preocupado cuando no me sentia bien, a los que han compartido sus sonrisas conmigo, a los que me han escuchado cuando estaba aburrída, a los que estaban ahí cuando todo iba mal, a los que están lejos y a los que están cerca , porque han hecho posible que llegue este día y que me sienta afortunada de haberlos conocido.*

*A todos ustedes gracias.  
Araceli*

*Casi todo lo que hacemos es fundamentalmente una labor colectiva,  
aunque muchas veces los que han contribuido,  
no sean conscientes de ello.*

*Mosthapa Rizki*

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Pag.
<b>Resumen</b>	
1. Introducción	1
2. Planteamiento del problema	4
3. Justificación	6
4. Antecedentes	8
5. Objetivos	17
6. Hipótesis	17
7. Marco teórico	18
7.1 Plaguicidas	18
7.2 Clasificación de los plaguicidas	18
7.2.1 Según la plaga a la que están destinados	18
7.2.2 Según su toxicidad	19
7.2.3. Según su estructura química	19
7.2.3.1 Organoclorados	19
7.2.3.2 Organofosforados	22
7.2.3.3 Carbamatos	26
7.2.3.4 Ditiocarbamatos	29
7.2.3.5 Piretrinas y Piretroides	31
7.3 Plaguicidas analizados en este trabajo	33
7.4 Contaminación de los alimentos por residuos de plaguicidas	35
7.5 Efectos tóxicos de los plaguicidas	36
7.6 Contaminación ambiental por plaguicidas	37
7.7. Leyes de Plaguicidas en Bolivia	38

7.8. La exposición de plaguicidas en Bolivia	38
7.9. Genética toxicológica, Ambiente y Salud	39
7.9.1. La genotoxicología en Bolivia	43
7.9.2 Ensayos de genotoxicidad	44
7.9.3.Transformaciones metabólicas de los xenobióticos	46
7.10 Prueba de Mutación y Recombinación Somática (S.M.A.R.T)	47
7.10.1 <i>Drosophila melanogaster</i> .	48
7.10.2 SMART en alas	53
7.10.2.1 Cruces de <i>Drosophila</i>	53
7.10.2.2 Larvas de tercer estadio, pupa y eclosión	55
7.10.2.3 Análisis microscópico de alas	56
8. Metodología	62
9. Resultados	78
10. Discusión	94
11. Conclusiones	106
12. Bibliografía	108

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Estructura química del Diclorodifeniltricloreto	19
Figura 2.	Estructura básica de los organofosforados.	23
Figura 3.	Estructura básica de los carbamatos	26
Figura 4.	Estructura de los etilenbisditiocarbamatos	29
Figura 5.	Esquema general de las piretrinas	31
Figura 6.	Ciclo de vida de <i>Drosophila melanogaster</i> :	50
Figura 7.	Morfología de linajes empleados en el cruce ST y HB.	55
Figura 8.	Fotografía de un pelo o tricoma normal	56
Figura 9.	Fotografía de pelos con fenotipo <i>mwh</i> ,	57
Figura 10.	Fotografía de pelos con fenotipo <i>Flr<sup>3</sup></i>	57
Figura 11.	Fotografía de la expresión de una Mancha Simple Pequeña de tipo <i>mwh</i>	58
Figura 12.	Fotografía de la expresión de una Mancha Simple Grande de tipo <i>mwh</i> .	59
Figura 13.	Fotografía de la expresión de una Mancha Simple Grande de tipo <i>Flr</i> .	59
Figura 14.	Fotografía de la expresión de una Mancha Gemela.	60
Figura 15.	Esquemas genéticos de acontecen en el cromosoma N° 3 de <i>Drosophila melanogaster</i> .	61
Figura 16.	Esquema del protocolo básico de investigación.	63
Figura 17.	Mapa de Caranavi	65
Figura 18.	Esquema de muestreo para tomates.	66
Figura 19 .	Larvas de tercer estadio de <i>Drosophila melanogaster</i> .	69
Figura 20.	Características fenotípicas de las progenies	72

Figura 21. Forma en la que se colocan las alas de <i>D. melanogaster</i> , para analizarlas a microscopio.	73
Figura 22. Secciones del ala de <i>D. melanogaster</i> en las que se analiza la presencia de mutaciones de tricomas.	74
Figura 23. Porcentaje de preferencia de insecticidas aplicados a cultivos de tomate de la localidad de Caranavi.	80
Figura 24. Porcentaje de preferencia de fungicidas aplicados a cultivos de tomate de la localidad de Caranavi	80
Figura 25. Porcentaje de sobrevivencia de larvas de tercer estadio expuestas a Metamidofos.	82
Figura 26. Porcentaje de sobrevivencia de larvas de tercer estadio expuestas a Mancozeb.	83
Figura 27. Porcentaje de sobrevivencia de larvas de tercer estadio expuestas a Cihalotrina.	84
Figura 28. Frecuencia de manchas observadas en los tratamientos con plaguicidas. Cruce Estándar.	90
Figura 29. Frecuencia de manchas observadas en los tratamientos con plaguicidas. Cruce Alta bioactivación.	91
Figura 30. Frecuencia de manchas observadas en los tratamientos con extractos de tomates. Cruce Estándar.	94

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características generales de Metamidofos	33
Tabla 2. Características generales de Mancozeb	34
Tabla 3. Características generales de Cihalotrina	35
Tabla 4. Clasificación de los principales ensayos de genotoxicidad.	45
Tabla 5. Principales sistemas enzimáticos implicados en la biotransformación de xenobióticos	47
Tabla 6. Grupos y tratamientos para evaluación de genotoxicidad.	71
Tabla 7. Proporción de hembras y machos analizados	75
Tabla 8. Plaguicidas identificados por el proyecto Plagbol	78
Tabla 9. Preferencia de insecticidas y fungicidas aplicados en cultivos de tomate	79
Tabla 10. Porcentaje de sobrevivencia de larvas de Drosophila sometidas a diferentes concentraciones de Metamidofos.	82
Tabla 11. Porcentaje de sobrevivencia de larvas de Drosophila sometidas a diferentes concentraciones de Mancozeb.	83
Tabla 12. Porcentaje de sobrevivencia de larvas de Drosophila sometidas a diferentes concentraciones de Cihalotrina.	84
Tabla 13. Niveles de genotoxicidad generados por los plaguicidas. Cruce Estándar	88
Tabla 14. Niveles de genotoxicidad generados por los plaguicidas. Cruce Alta bioactivación.	89
Tabla 15. Análisis estadístico del efecto genotóxico generado por tomates producidos en la localidad de Caranavi.	93

## Resumen

---

### 1. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los niveles de genotoxicidad generados por plaguicidas aplicados en cultivos de tomate de la localidad de Caranavi - La Paz, durante el segundo trimestre de la gestión 2005?

### 2. Objetivos

#### Objetivo General

- ◆ Evaluar los niveles genotóxicos producidos por plaguicidas aplicados en cultivos de tomate de la localidad de Caranavi – La Paz en el segundo trimestre de la gestión 2005, utilizando a la mosca *D. melanogaster* como organismo centinela.

#### Objetivos Específicos

- ◆ Identificar los plaguicidas más utilizados en cultivos de tomate.
- ◆ Determinar las concentraciones subtóxicas de los plaguicidas seleccionados.
- ◆ Determinar los niveles de genotoxicidad generados por cada tipo de plaguicida seleccionado.
- ◆ Identificar el efecto genotóxico generado por tomates cultivados en la localidad de Caranavi.

### 3. Tipo de Estudio

Estudio experimental: ensayo genotoxicológico “*in vivo*” de Mutación y Recombinación Somática (versión alas) en *Drosophila melanogaster*.

### 4. Zona de Estudio

Localidad de Caranavi perteneciente a la Provincia Caranavi, a 184 Km (Norte) del departamento de La Paz

## 5. Método

Los plaguicidas Metamidofos (0.1, 0.2 y 0.5  $\mu$ M), Karate (0.01, 0.03, y 0.05 mM), Mancozeb (0.5, 1.0, 1.5 mM), extractos de tomate producido en la localidad de Caranavi y extracto de tomate orgánico fueron evaluados para determinar su genotoxicidad mediante la prueba de Mutación y Recombinación Somática (SMART). Se realizaron 2 tipos de cruzamientos: (1) Estándar (ST), en el que hembras vírgenes de la cepa *flr<sup>3</sup>* se cruzan con machos del linaje *mwh*; (2) de Alta bioactivación (HB) donde hembras *ORR* se cruzan con machos *mwh*. Larvas de tercer estadio procedentes de estos cruces fueron alimentadas con las soluciones a evaluar. Posteriormente se analizaron las mutaciones inducidas por los diferentes tratamientos en las células somáticas que dan origen a la formación de las alas.

## 6. Resultados

Los resultados según el estadístico de Kastenbaum y Bowman indican que en el caso del insecticida Metamidofos, no se evidencia genotoxicidad detectada por el cruce ST, pero en el cruce de HB sufre un proceso de activación metabólica que ocasiona la aparición de Manchas Simples Pequeñas (MSP) con una frecuencia que oscila entre 0.75 y 1.40 (MSP/mosca) originadas principalmente por procesos de aneuploidogénesis, siendo este evento el que le da su carácter genotóxico. El insecticida piretroide Karate ha demostrado ser genotóxico solo en el cruce de HB a partir de la concentración 0.05 mM, la frecuencia de mutación observada fue de 0.70 (MSP/mosca). El ditiocarbamato Mancozeb fue genotóxico en los cruces ST y HB, en el primer caso la genotoxicidad se observa a partir de la concentración de 1.5 mM y en el cruce HB es genotóxico en las tres concentraciones evaluadas. La evaluación de tomates que se producen en esta zona agrícola demostraron que tienen niveles de genotoxicidad positiva con una frecuencia de mutación que oscila entre 0.75 y 1.75 MSP/mosca.

## 7. Conclusiones

- 1) Los plaguicidas Metamidofos, Mancozeb y Cihalotrina son los que mayor preferencia poseían para fumigar cultivos de tomate en la localidad de Caranavi durante el segundo trimestre de la gestión 2005.
- 2) Las concentraciones subtóxicas para *Drosophila melanogaster* de los plaguicidas son:
  - 0.1uM, 0.2uM y 0.5 uM para el Metamidofos.
  - 0.5mM, 1mM y 1.5mM para el Mancozeb.
  - 0.01mM, 0.03mM y 0.05 mM para la Cihalotrina.
- 3) El plaguicida que ha demostrado mayor nivel de toxicidad es el Metamidofos, seguido de la Cihalotrina y finalmente el Mancozeb.
- 4) El nivel de genotoxicidad del Metamidofos se evidencia solo en el cruce de Alta bioactivación a las concentraciones de 0.1, 0.2 y 0.5 uM.
- 5) El nivel de genotoxicidad del Mancozeb se evidencia en el cruce Estándar a la concentración de 1.5 mM y en el cruce de Alta bioactivación a las concentraciones de 0.5, 1 y 1.5 mM.
- 6) El nivel de genotoxicidad de la Cihalotrina se evidencia solo en el cruce de Alta bioactivación a partir de 0.03 y 0.05 mM.
- 7) Los diferentes extractos de tomates de la colonia Manchego han demostrado poseer efectos genotóxicos en los cruces Estandar y Alta bioactivación.
- 8) El extracto de tomate cultivado orgánicamente evidencia resultados genotóxicos no concluyentes.