

2007-B

206210309

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

**CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y
AGROPECUARIAS**

**CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD AMBIENTAL**



**EVALUACIÓN DEL RIESGO A LA SALUD POR EXPOSICIÓN
CRÓNICA A PLAGUICIDAS EN TRABAJADORES AGRÍCOLAS
DE NEXTIPAC, JALISCO.**

TESIS PROFESIONAL

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD AMBIENTAL**

PRESENTA

ROLANDO ARMANDO PAYÁN RENTERÍA

ZAPOPAN, JALISCO, ENERO DE 2009

DIRECTOR

DR. ALFREDO FERIA VELASCO

ASESORES

**DRA. GUADALUPE GARIBAY CHÁVEZ
M.C. RAÚL RANGEL ASCENCIO**

ZAPOPAN, JALISCO, ENERO DE 2009

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento al director de la tesis, a los asesores así como a los sinodales.

Quiero agradecer de manera muy especial a la Dra. Ruth De Celis por todo su apoyo para la realización de esta investigación y a la determinación de las pruebas toxicológicas, así como a su equipo de trabajo de laboratorio a la Ing. Quím. Verónica Preciado Martínez y la Bióloga Laura Janin Muñoz Islas.

Mi agradecimiento al Dr. Luis Jave Suárez por su apoyo para la realización de las pruebas toxicológicas.

Agradezco también a todos mis maestros de la maestría de salud ambiental, por su tiempo y su dedicación.

A todos mis compañeros por su constante participación, que sin duda alguna hicieron mas interesante cada una de las asignaturas, así como por su apoyo en los momentos difíciles.

Mi agradecimiento para todas las personas que me han apoyado a la realización de este trabajo.

A mi esposa Yolanda, por su amor y su invaluable apoyo para la realización de este estudio

A mis hijos Alejandro y Tannia

A mis hermanos



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias
Centro Universitario de Ciencias de la Salud
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD AMBIENTAL

**COMITÉ DE TESIS
PRESENTE:**

Por medio de la presente nos permitimos informar a Usted(es), que habiendo revisado el trabajo de Tesis que realizó el (la) pasante:

ROLANDO ARMANDO PAYAN RENTERIA

Con el título:

**EVALUACIÓN DEL RIESGO EN LA SALUD POR EXPOSICIÓN CRÓNICA A PLAGUICIDAS EN
TRABAJADORES AGRÍCOLAS DE NEXTIPAC, JALISCO**

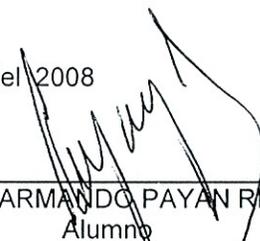
Manifestamos que ha quedado debidamente concluido, por lo que ponemos a su consideración el escrito final para autorización de impresión y en su caso programación de fecha de presentación y defensa del mismo.

Sin otro particular, agradecemos de antemano la atención que se sirva brindar a la presente y aprovechamos la ocasión para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
Las Agujas, Zapopan, Jal. a 04 de Diciembre del 2008



DR. ALFREDO FERIA VELASCO
Director del Trabajo de Tesis



ROLANDO ARMANDO PAYAN RENTERIA
Alumno

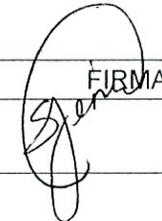
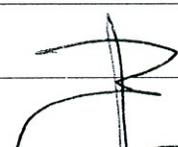
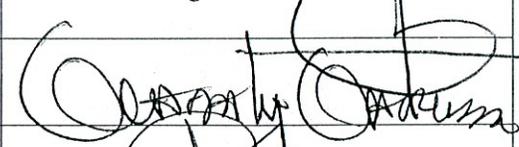
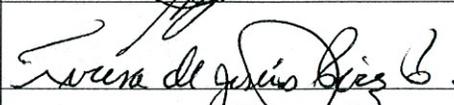
Asesores:



DRA. MA. GUADALUPE GARIBAY CHÁVEZ
Nombre y Firma



M.C. RAUL RANGEL ASCENCIO
Nombre y Firma

SINODALES	FIRMA
DRA. SILVIA GRACIELA LEÓN CORTÉS	
DR. JAVIER GARCÍA VELASCO	
DRA. MA. GUADALUPE GARIBAY CHÁVEZ	
DR. ALFREDO FERIA VELASCO	
MCSA. TERESA DE JESUS PEREZ PATIÑO	
DR. EDUARDO FLORES SALINAS (Suplente)	

ÍNDICE	PAG.
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	4
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
4. OBJETIVOS	12
5. HIPÓTESIS	13
6. MARCO TEÓRICO	14
6.1. Antecedentes	14
6.2. Definición y clasificación de los plaguicidas	18
6.3. Regulación de plaguicidas en México	26
6.4. Vías de ingreso de los plaguicidas al organismo	29
6.5. Metabolismo y degradación de tóxicos en el organismo	34
6.6. Toxicología de los plaguicidas	38
6.7. Genotoxicidad y susceptibilidad de los plaguicidas	40
6.7.1. Reparación de los daños del ADN	48
6.8. Efectos a la salud por plaguicidas	50
6.9. Evaluación de riesgo toxicológico	56
6.10. ADN circulante y Lipoperoxidación	60
7. METODOLOGÍA	66
7.1. Tipo de estudio	66
7.2. Población	66
7.3. Criterios de inclusión y exclusión	66
7.4. Tamaño de la muestra	68
7.5. Consideraciones éticas	69
7.6. Variables	70
7.6.1. Operacionalización de variables	71
7.7. Instrumentos	73
7.8. Descripción de las técnicas de laboratorio	74
7.8.1. Colinesterasa eritrocítica	74
7.8.2. Lipoperoxidación	77
7.8.3. ADN circulante	79
7.9. Análisis estadístico	82

8. DESCRIPCIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO	86
9. RESULTADOS	92
10. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	113
11. CONCLUSIONES	121
12. RECOMENDACIONES	123
13. REFERENCIAS	127
14. ANEXOS	138

ÍNDICE DE TABLAS	PAG.
Tabla 1. Intoxicación por plaguicidas en México	8
Tabla 2. Intoxicación por plaguicidas en Jalisco	8
Tabla 3. Mortalidad por malformaciones congénitas en Jalisco	9
Tabla 4. Competencias de las instituciones gubernamentales en la regulación de plaguicidas	26
Tabla 5. Normas oficiales mexicanas que regulan la fabricación, análisis de laboratorio y comercialización de los plaguicidas en México	28
Tabla 6. Convenio de Estocolmo	28
Tabla 7. Operacionalización de variables	72
Tabla 8. Composición de los tubos para cuantificar los compuestos reactivos al TBA y la capacidad antioxidante del plasma	79
Tabla 9. Calendario de actividades en el sistema de producción de maíz de humedad residual en Nextipac, Jalisco	91
Tabla 10. Plaguicidas utilizados en Nextipac, Jalisco	93
Tabla 11. Objetivos de control de plagas y temporada de aplicación de plaguicidas en Nextipac, Jalisco	94
Tabla 12: Efectos de toxicidad de plaguicidas realizados por la EPA	96
Tabla 13. Análisis de laboratorio del grupo expuesto	101
Tabla 14. Análisis de laboratorio del grupo "no expuesto"	102
Tabla 15. Análisis de orina del grupo expuesto	109
Tabla 16. Análisis de orina del grupo "no expuesto"	110

ÍNDICE DE FIGURAS	PAG.
Figura 1. Etapas de la evaluación de riesgo para la salud humana	57
Figura 2. Representación gráfica de un estudio trasversal	83
Figura 3. Ubicación geográfica de Nextipac, Jalisco	86
Figura 4. Ingredientes activos que contienen los plaguicidas utilizados por los agricultores expuestos	93
Figura 5. Grupo químico al que pertenecen los plaguicidas utilizados por los agricultores expuestos	94
Figura 6. Categoría de toxicidad de los plaguicidas utilizados por los agricultores expuestos	94
Figura 7. Trabajadores agrícolas que sufrieron intoxicación	98
Figura 8. Lugares utilizados por los trabajadores agrícolas para almacenar los plaguicidas	98
Figura 9: Análisis toxicológico de ADN circulante y Lipoperoxidación, realizados a trabajadores expuestos y "no expuestos"	104
Figura 10. Análisis hematológicos, realizados a trabajadores expuestos y "no expuestos"	105
Figura 11. Análisis hepatopancreáticos, realizados a trabajadores expuestos y "no expuestos"	106
Figura 12. Análisis de triglicéridos, realizados a trabajadores expuestos y "no expuestos"	107
Figura 13. Análisis de glucosa, realizados a trabajadores expuestos y "no expuestos"	107
Figura 14. Análisis de ácido úrico, realizados a trabajadores expuestos y "no expuestos"	108
Figura 15. Análisis general de orina, realizado a los trabajadores expuestos y "no expuestos"	111

1. RESUMEN

Uno de los factores más importantes que limita la producción agrícola, lo constituyen las plagas que afectan a los cultivos, para lo cual existen diversos medios que permiten disminuir estas poblaciones a niveles que no ocasionen pérdidas económicas de gran consideración. Dentro de estos medios se encuentra el control químico mediante el empleo de plaguicidas, sin embargo estos productos deben ser utilizados en forma racional y adecuada, ya que por su naturaleza tóxica, constituyen un peligro potencial para la salud no sólo de las personas expuestas crónicamente, sino también de las futuras generaciones.

Los estudios epidemiológicos son los mejores indicadores de los efectos crónicos que los plaguicidas ejercen sobre la salud humana. Estos estudios se complican normalmente por la existencia de exposición múltiple a varias sustancias, incluso en el caso de trabajadores expuestos a una sustancia concreta. Existen estudios que señalan que los trabajadores agrícolas parecen tener un riesgo mayor a desarrollar algún tipo de cáncer por la exposición a plaguicidas. Sin embargo, la exposición a un gran número de sustancias hace difícil la identificación de las posibles sustancias responsables (García y Repetto, 2008).

La investigación que se presenta es el resultado de un estudio epidemiológico transversal realizado en el ejido de Nextipac, para evaluar los riesgos a la salud

de un grupo de agricultores expuestos crónicamente a plaguicidas, comparado con un grupo de agricultores “no expuestos”.

El ejido de Nextipac se localiza en el municipio de Zapopan, Jalisco, México y se caracteriza por su alta producción de maíz y la aplicación de plaguicidas para el control de plagas y malezas de sus cultivos.

El estudio se realizó en el periodo de mayo a agosto 2006, a cada integrante de la población de estudio se aplicó un cuestionario de historia de exposición, historia clínica y toma de sangre periférica y orina para su análisis.

El objetivo del estudio fue conocer los indicadores de riesgo a la salud de los trabajadores agrícolas de Nextipac, expuestos a plaguicidas; así como analizar los hábitos de manejo de plaguicidas, identificar la sintomatología presentada por la población de estudio, diagnosticar las alteraciones en las funciones hepáticas y renales y evaluar el posible daño a nivel genético.

Los estudios de laboratorio incluyeron análisis de biometría hemática, química clínica, perfil de lípidos, pruebas funcionales hepáticas y renales, cuantificación de colinesterasa eritrocítica, perfil de lipoperoxidación y cuantificación de ADN circulante, así como un examen general de orina.

Los resultados estuvieron representados por los principales ingredientes activos y mezclas de compuestos que los agricultores utilizaron, así como los riesgos a la salud asociados por la exposición a plaguicidas.

Las costumbres en cuanto el manejo de plaguicidas representó riesgos a la población de estudio.

La sintomatología que la población presentó pudo tener asociación con la exposición a plaguicidas, en relación a los análisis clínicos realizados se pudieron identificar alteraciones a nivel genético, hematológico y hepático entre los trabajadores agrícolas.

El alcance del estudio indica que existen riesgos a la salud de los trabajadores agrícolas expuestos a plaguicidas; dentro de las limitaciones se consideran la realización del estudio en época de utilización a plaguicidas.

2. INTRODUCCIÓN

Uno de los principales problemas que enfrenta la humanidad en el siglo XXI es la degradación del ambiente. Los avances científicos y tecnológicos han generado grandes desarrollos para la humanidad, pero también han abierto la posibilidad de alterar el equilibrio ecológico del planeta de manera global y afectar a la salud de las poblaciones.

Entre los desarrollos científicos y tecnológicos, se encuentran los plaguicidas, sustancias que se usan para controlar las plagas agrícolas, principalmente. Aunque su uso brinde beneficios como el control de la infestación de insectos y el incremento de la producción agrícola, al ser diseñados para afectar a organismos vivos, también crean riesgos para la salud humana, animal y para el ambiente. Los plaguicidas han ocupado desde 1940 un destacado lugar, convirtiéndose en la principal estrategia para el control de las plagas (OPS, 2002).

El drástico cambio ocurrido por la alimentación en los países pobres inició con la Revolución Verde en los años 50's; cuando un grupo de investigadores norteamericanos exportaron la revolución agrícola de su país, hacia México. Esta tecnología contó con fuertes inversiones internacionales para modernizar la agricultura mexicana, a través de la mecanización, mejoramiento de semillas, uso de fertilizantes y plaguicidas sintéticos para el control de plagas, enfermedades y malezas que pudiera afectar las cosechas. Sin embargo,

durante los años 60 empezó a notarse el efecto negativo que tenía el uso de plaguicidas. Empezaron a observarse efectos sobre la salud humana, sobre los animales y sobre el medio ambiente.

Los plaguicidas pueden provocar una serie de efectos tóxicos cuando entran en contacto con el hombre. Los conocimientos actuales proporcionan una idea de cuáles son los efectos agudos producidos en la intoxicación por las distintas familias de plaguicidas aunque no todos los mecanismos de acción de estas sustancias en mamíferos están esclarecidos. En contrapartida, se hace necesaria una profundización en el conocimiento de los efectos tóxicos crónicos que producen estas sustancias. En la actualidad, existe una gran preocupación sobre los posibles efectos cancerígenos y reproductivos de los plaguicidas (García y Repetto, 2008).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Ejido de Nextipac se localiza en el Valle de Tesistán en el Municipio de Zapopan, Jalisco, México. Es considerada una de las regiones agrícolas más importantes del estado por la producción de maíz bajo el sistema de humedad residual. El sistema de producción ha evolucionado a través del tiempo hacia la utilización de los plaguicidas para la protección de sus cultivos, con consecuencia en la salud de los trabajadores agrícolas por su exposición crónica.

En la investigación realizada por Rangel, R. (2005), consideró importante conocer los aspectos que amenazaban a la salud de los trabajadores agrícolas y los hacían más vulnerables a sufrir intoxicaciones agudas durante la aplicación de los plaguicidas, así como los mecanismos de acción para reducir el riesgo de sufrir intoxicaciones a través de la implementación de programas de manejo de riesgos y sus consecuencias en la salud de los trabajadores agrícolas.

Debido a que los plaguicidas se consumen masivamente, se aplican en el mayor de los casos sin equipo de protección adecuado y se desconoce por parte de los agricultores el grado de peligrosidad de los productos aplicados así como el de las mezclas utilizadas. Los problemas de contaminación ambiental y de salud pública pueden ser considerables.

La exposición crónica a plaguicidas es un problema ocupacional, que se vive particularmente entre los hombres, mujeres y niños que trabajan en la agricultura en poblaciones rurales pobres (Banco Mundial, 2002; Naciones Unidas, 2004).

Además de los efectos agudos, la exposición crónica a bajos niveles de plaguicidas durante periodos prolongados también pueden tener efectos crónicos tales como daños en el sistema nervioso, efectos mutagénicos, cáncer, daños en piel, pulmones, ojos y sistema inmunológico, así como esterilidad masculina, entre otros. (OPS, 2002).

En relación con otros países latinoamericanos, México ocupó en el año 1992 el cuarto lugar en intensidad de uso de plaguicidas, y estudios diversos han reportado tasas de enfermedad asociadas a plaguicidas entre el 13% y 64% en trabajadores agrícolas (Finkelman J, 1994; González y Alvarado, 1996), lo que evidencia la gran variabilidad entre las regiones agrícolas del país y en las condiciones en que se aplicaron estos productos. En el periodo 2002-2006 la Secretaría de Salud reportó los casos de intoxicación por plaguicidas en México (tabla 1).

Tabla 1. Casos de Intoxicaciones agudas por plaguicidas en México, 2002 -2006

Año	Casos	Tasa
2002	2802	2.71
2003	3849	3.69
2004	3898	3.70
2005	3902	3.66
2006	3680	3.42

Fuente: Sistema Único Para la Vigilancia Epidemiológica, SUIVE/SSA/Estados Unidos Mexicanos 2006. Tasa por 100 000 habitantes.

El Boletín Epidemiológico de la Secretaría de Salud Jalisco, reportó los casos de intoxicación por plaguicidas en el estado de Jalisco, México, los cuales se muestran en la tabla 2. A nivel nacional el estado de Jalisco ocupó el primer lugar en casos de intoxicación y se estimó que la población expuesta alcanzó el 11% de la población económicamente activa en el estado (SSA, 2006).

Tabla 2. Casos de Intoxicaciones agudas por plaguicidas en Jalisco, 2003 - 2006

Año	Casos	Tasa
2003	800	11.93
2004	861	12.73
2005	785	11.51
2006	955	13.90

Fuente: Sistema Único para la Vigilancia Epidemiológica, SUIVE/SSA/Estados Unidos Mexicanos 2006. Tasa por 100 000 habitantes.

La exposición a plaguicidas entre otras sustancias, puede tener efectos genotóxicos. La Secretaría de Salud Jalisco (tabla 3), obtuvo el número de muertes por municipio en el año 2006 por malformaciones congénitas. El mayor número de defunciones por malformaciones congénitas se localizaron en el municipio de Guadalajara, seguido por Zapopan Jalisco.

Tabla 3. Mortalidad por malformaciones congénitas en Jalisco

Región sanitaria	Defunciones / Año 2006	Tasa (por 100,000 habitantes)
Guadalajara	162	9.98
Zapopan	89	7.64
Tlaquepaque	62	11.23
Tonalá	35	8.10
Tlajomulco de Zúñiga	21	13.95
Lagos de Moreno	17	12.83
El Salto	16	15.15
Puerto Vallarta	15	6.70
Ocotlán	11	12.01
Tepatitlan de Morelos	9	7.02

Fuente: Elaborado a partir de la base de datos de defunciones (2006) INEGI/SS/ Secretaría de Salud.

En el programa de Manejo de Amenazas y Vulnerabilidad a Intoxicaciones Agudas por plaguicidas en trabajadores agrícolas de Nextipac, Jalisco (Rangel, R. 2005), refirió que el nivel de riesgo que tuvieron los trabajadores agrícolas en la comunidad de Nextipac fue el resultado de la interacción entre su nivel de amenaza y vulnerabilidad y demostró que existe una exposición importante a los plaguicidas.

En base a lo anterior se realizó una investigación en los trabajadores agrícolas de Nextipac Jalisco, para considerar la asociación entre la exposición crónica de plaguicidas y los efectos a la salud.

Por lo anterior considero que es un tema prioritario en la salud ambiental porque los plaguicidas a pesar de los beneficios que el hombre obtiene de su aplicación para incrementar el rendimiento de sus cosechas, hay que considerar que son sustancias diseñadas para eliminar organismos vivos y por lo tanto pueden

ejercer efectos tóxicos sobre la salud humana, así como en los ecosistemas. Los conocimientos actuales proporcionan una idea de cuáles son los efectos agudos producidos en las intoxicaciones por los distintos tipos de plaguicidas, aunque no todos los mecanismos de acción de estas sustancias en mamíferos están esclarecidos. Por otra parte, se requiere profundizar en el conocimiento de los efectos tóxicos crónicos que producen estas sustancias.

Al igual que ocurre con otras sustancias como los hidrocarburos que son capaces de alterar la fertilidad de semen de los trabajadores laboralmente expuestos (De Celis, R. y cols.,1999), los efectos tóxicos que producen los plaguicidas pueden también tener efectos negativos sobre la reproducción de trabajadores laboralmente expuestos y se pueden ver influenciados por: la dosis absorbida, las condiciones ambientales en las que se produzca la exposición y por las características fisiológicas y patológicas de los individuos expuestos.

En el estado de Jalisco no existe información de los daños ocasionados a la salud de las poblaciones expuestas crónicamente a plaguicidas, por lo que dificulta la toma de acciones a nivel gubernamental y la capacitación a la población expuesta a plaguicidas para proteger su salud y la de sus familias. Los registros que existen son sobre intoxicaciones agudas que en la mayoría de los casos se confunden con otro tipo de síntomas.

Por otra parte en Jalisco no se han realizado los estudios experimentales o epidemiológicos necesarios, por lo que se desconocen las consecuencias que

puede tener la exposición o la ingestión simultánea y continúa de pequeñas cantidades de residuos de diversos plaguicidas para una población, sin embargo, se puede plantear que es posible que aumente la probabilidad de que en este tipo de poblaciones se presenten casos de cáncer, problemas de fertilidad y malformaciones congénitas u otros efectos a largo plazo.

¿Cuáles son los riesgos a la salud de los trabajadores agrícolas de Nextipac, expuestos a plaguicidas por sus actividades laborales?

4. OBJETIVOS

Objetivo general

Conocer los indicadores de riesgo a la salud de trabajadores agrícolas expuestos a plaguicidas.

Objetivos específicos

- Analizar los hábitos de manejo de plaguicidas entre los trabajadores agrícolas.
- Identificar la sintomatología presentada entre los trabajadores agrícolas.
- Diagnosticar las alteraciones en las funciones hepáticas y renales.
- Evaluar la existencia de daño a nivel de material genético.

5. HIPÓTESIS

Los trabajadores agrícolas de Nextipac expuestos a plaguicidas presentarán un mayor riesgo a patologías toxicológicas que trabajadores “no expuestos”.

6. MARCO TEÓRICO

6.1. Antecedentes

Numerosos estudios han puesto de manifiesto alteraciones cromosómicas en los individuos que están en contacto con plaguicidas; así, Webster y cols., (2002) encontraron que la exposición ocupacional a organofosforados resultó en un incremento significativo de la frecuencia de roturas cromosómicas, observándose diferentes efectos citogenéticos en poblaciones laboralmente expuestas a plaguicidas. En numerosos casos se puede establecer una asociación positiva entre la exposición y el incremento en la frecuencia de las alteraciones citogenéticas analizadas (Pastor, S. 2002).

En un estudio realizado por Binkova y cols., (1998) demostró que los plaguicidas, poseen efectos dañinos a la salud de la población expuesta. Los daños pueden manifestarse en un posible incremento de enfermedades genéticas y carcinogénesis.

En 1998, se realizó una evaluación del posible daño genotóxico de los plaguicidas, en cuatro poblaciones europeas (Grecia, España, Polonia y Hungría). Esta prueba se llevó a cabo tanto a nivel descriptivo como estadístico; mediante la técnica de micronúcleos (MN), se utilizaron células sanguíneas y células epiteliales de mucosa oral. El total de la población estudiada fue de 478, divididos en 247 agricultores y 231 controles no expuestos. Paralelamente a la

extracción de muestras biológicas, se les aplicó una encuesta, sobre su actividad laboral y antecedentes personales. Se determinó la frecuencia de linfocitos binucleados con micronúcleos (BNMN) y micronúcleos (MN) totales, de un total de 1000 células binucleadas por individuo (500 de cada réplica). El estudio longitudinal se realizó con 39 de los hombres trabajadores en invernaderos de España, y con el respectivo grupo control, formado por 22 hombres de la misma zona. Los resultados obtenidos no evidencian notables diferencias entre BNMN y número total de MN en linfocitos (MNL). En conjunto las cuatro poblaciones no presentaron un aumento significativo de las frecuencias de BNMN, es decir, el hecho de ser agricultor laboralmente expuesto a tales compuestos químicos no se reflejó en un incremento de daño genético en forma de BNMN (Pastor, S. 2002).

Otro grupo estudiado ha sido el de los agricultores expuestos a mezclas de pesticidas. Au y cols., (1999), analizaron las diferencias de agricultores y controles donde no se observó incremento en aberraciones cromosómicas (AC) e (hibridización fluorescente in situ (FISH). Lebailly y cols. (1998), con el empleo del ensayo del cometa, observaron efectos de pesticidas sobre algunos grupos de personas aplicadoras. El daño al ácido desoxirribonucleico (ADN) de leucocitos fue analizado al inicio, durante y al final de los periodos de intensa actividad de aplicación de la mezcla de plaguicidas. El daño genético fue significativamente diferente entre ambos grupos, cuando los leucocitos de agricultores fueron analizados después de un día de aplicación, un efecto significativo en cuanto a daño genético se refiere, con el empleo de la prueba

del cometa, se observó solamente en sujetos expuestos al fungicida Chlorothalonil®.

Trabajadores de un invernadero expuestos a mezclas de plaguicidas y con una historia de trabajo de un tiempo prolongado de aplicación, fueron detectados con alta frecuencia de MN comparados con los controles (Falck y cols., 1999).

Para describir los patrones de ocurrencia de sintomatología persistente en trabajadores industrialmente expuestos a plaguicidas organofosforados, se realizó un estudio descriptivo, transversal y de observación, en el periodo de octubre de 1995 y abril de 1996, en Guanajuato, México; en el cual, se aplicó un cuestionario a las autoridades de la empresa (fábrica de plaguicidas organofosforados, donde la exposición se presenta sólo en algunas partes de la producción), y otro a 89 trabajadores a quienes se les determinó el nivel de colinesterasa sanguínea con los métodos Magnotti y Lovibond. Como resultado se obtuvo que, la prevalencia de sintomatología persistente fue de 6.3 por cada 10 trabajadores; 50% tuvo seis síntomas o más. Las proporciones más altas de síntomas se encontraron en los trabajadores de 31 a 40 años de edad, con 6 a 13 años de antigüedad en la fábrica, en el área de mantenimiento y en los puestos de obrero general y supervisor. En los 13 trabajadores que tuvieron antecedentes de intoxicación previa, la prevalencia de sintomatología persistente fue de 6.9 contra 6.1 de los que nunca se habían intoxicado. El riesgo de intoxicación aguda previa entre quienes tenían más de 14 años de antigüedad en la empresa fue cuatro veces mayor que el de aquellos con

menos de 14 años. El promedio del nivel de colinesterasa sanguínea fue normal (4.4 u/ml) (Palacios, N. 1999).

Para evaluar las diferencias en la prevalencia de síntomas de origen muscarínico y nicotínico, y el nivel de colinesterasa eritrocítica de jornaleras y jornaleros agrícolas, antes de la exposición a plaguicidas; en el periodo enero y febrero de 2001; se realizó un estudio transversal con 488 trabajadores migrantes en el estado de Sinaloa, México, en el cual, se aplicó un cuestionario y se midió colinesterasa eritrocítica antes del inicio de sus labores en la temporada agrícola. Como resultados se encontraron diferencias significativas en edad, forma de migración, lugar de procedencia, nivel de escolaridad y antigüedad migratoria. Las mujeres presentaron seis veces más posibilidad de enfermar de anemia y asma, dos veces más parásitos, el doble de infecciones respiratorias y estomacales, y 38% más en enfermedades del corazón. También se encontró entre ellas una mayor posibilidad de presentar 13 de 19 síntomas interrogados. El promedio del nivel de colinesterasa se encontró en límites de normalidad (4.22 u/ml +/- 0.77) y fue semejante a los reportados por el método Magnotti (Palacios, N. 2004).

6.2. Definición y clasificación de los plaguicidas

Son sustancias, mezcla de sustancias o ingredientes activos empleadas para controlar cualquier plaga y/o maleza ya sea de insectos, roedores, nemátodos, hongos, algas y cualquier otro tipo de plantas terrestres o acuáticas. Entre ellos podemos mencionar todos los que permiten la obtención de cosechas con un rendimiento que asegure la alimentación de la población y aquellos organismos implicados en la transmisión de las enfermedades infecciosas.

A pesar de los notables beneficios que el hombre obtiene de su aplicación, hay que tener presente que son sustancias diseñadas para eliminar a organismos vivos y que por tanto pueden ejercer efectos tóxicos sobre la salud del hombre, así como perturbar el mantenimiento de los ecosistemas.

Los plaguicidas, que incluyen insecticidas, fungicidas, herbicidas y raticidas, son el grupo más grande de sustancias químicas potencialmente tóxicas introducidas intencionalmente en el ambiente. Los plaguicidas en su categoría son un grupo diverso de químicos, y las generalizaciones respecto a su toxicidad cuando entra en contacto con el hombre, han sido determinados en algunos casos. Dentro del espectro, la gama de toxicidad va desde los compuestos que son altamente tóxicos, como algunos insecticidas organofosforados y carbamatos, a los compuestos que no son agudamente tóxicos pero que poseen un significativo potencial de toxicidad crónica, tales como muchos de los fungicidas.

6.2.1. Insecticidas

La mayoría de los insecticidas funcionan por medio de la alteración del funcionamiento del sistema nervioso de los insectos. A pesar de las obvias diferencias que existen entre los sistemas nerviosos de los mamíferos y de los insectos, es importante reconocer que los mecanismos de toxicidad de casi todos los insecticidas son similares en humanos e insectos.

La única "selectividad" que existe es en función a la dosis; cuando es debidamente aplicada, la cantidad de insecticida que es aplicada en el organismo que se pretende controlar es de concentración letal. Debido a la dependencia de la dosis para organismos que se pretenden controlar, el potencial de efectos tóxicos en las personas debe ser siempre considerado, cuando ocurra una exposición a insecticidas.

6.2.1.1. Insecticidas Organoclorados

Entre sus propiedades destacan su reducida volatilidad, alta estabilidad química y solubilidad en lípidos, lenta biotransformación y degradación en el medio ambiente. Estas propiedades, que les hacían atractivos, son también las que en últimas instancias han provocado su reemplazo, ya que constituyen el fundamento de los problemas que plantean al medio ambiente: persistencia, bioconcentración y biomagnificación de la cadena trófica.

Los insecticidas organoclorados son neurotóxicos y causan intoxicación a través de todas las vías de absorción.

6.2.1.2. Insecticidas Organofosforados

Los insecticidas organofosforados se absorben por todas las rutas de exposición. Su metabolismo tiene lugar por oxidación, reducción o hidrólisis enzimática, seguida por conjugación y excreción.

Son compuestos muy volátiles, con una actividad biológica muy intensa tanto en insectos como en animales superiores, con lo que presentan un elevado riesgo de intoxicación. Son potentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, enzima encargada de hidrolizar el neurotransmisor acetilcolina, lo que provoca que haya una elevada actividad eléctrica y estimulación continua.

Son sustancias biodegradables en la naturaleza, sin tendencia a acumularse en las grasas del organismo, pero con gran actividad neurotóxica que va a producir intoxicaciones agudas de gravedad. Son los organofosforados, junto con los carbamatos y piretroides, los más utilizados en la actualidad.

Los insecticidas organofosforados están implicados más frecuentemente en intoxicaciones humanas que cualquier otro grupo, son la clase de insecticidas más importantes; son usados para proteger las cosechas y el ganado. Los compuestos organofosforados y carbamatos corresponden al 52% de demanda

en el mundo. La mayoría de las personas han estado expuestas a los insecticidas organofosforados en el trabajo, en el hogar o en el medio ambiente contaminado. Las intoxicaciones por compuestos organofosforados están relacionadas con el 80% de admisiones al hospital por intoxicación. El principal efecto que producen los compuestos organofosforados es la inhibición de la acetilcolinesterasa, efecto descubierto en Alemania e Inglaterra en 1940-1942. La mayoría de las evaluaciones para protegerse de los compuestos organofosforados están basadas en la inhibición de la acetilcolinesterasa, tanto para efectos agudos como crónicos, en compuestos individuales o mezclados. Al igual que los efectos primarios, también es importante estudiar la prevención de los efectos secundarios a exposiciones de corta y larga duración de los compuestos organofosforados (Casida, J. 2004).

La inhibición de la colinesterasa es uno de los mecanismos más comunes por el cual los insecticidas organofosforados matan a los insectos. Es también uno de los aspectos más importantes de la intoxicación por organofosforados en las personas, especialmente en las relacionadas a la toxicidad aguda. La acetilcolina es el neurotransmisor en las transmisiones de los impulsos nerviosos de (a) las neuronas preganglionares a las postganglionares en los sistemas nerviosos: parasimpático y simpático, (b) las fibras postganglionares parasimpáticas a los órganos efectores de las fibras postganglionares simpáticas a las glándulas sudoríparas, (c) de los nervios motores al músculo esquelético y, (d) algunas terminaciones nerviosas del Sistema Nervioso Central (SNC). El papel de la acetilcolina en el sistema nervioso autónomo (a y

b) es un marco bien definido relacionado principalmente con la inervación del músculo liso, corazón y glándulas endocrinas. La liberación de la acetilcolina implica la transmisión de un impulso. Bajo circunstancias normales, la acetilcolina liberada es hidrolizada por la acetilcolinesterasa casi instantáneamente. No se logra una acumulación del transmisor. La rápida destrucción de la acetilcolina se debe a la brevedad y unidad de cada impulso normal propagado.

La función normal de la acetilcolina depende de su rápida destrucción por la acetilcolinesterasa. La inhibición de esta enzima, es la causa de que la acetilcolina se acumule en las uniones donde es producida. Los inhibidores más potentes de la acetilcolinesterasa incluyen a los ésteres organofosforados.

Los síntomas de una intoxicación aguda por organofosforados provocan un triple cuadro clínico de base colinérgica (Rousseau y cols., 2000):

- Síndrome muscarínico parasimpaticomimético resultante de la estimulación parasimpática postganglionar y se manifiesta como miosis, sialorrea, sudoración, lagrimeo, broncoespasmo con hipersecreción bronquial, vómitos, diarreas, tos, opresión torácica, disnea y fallo respiratorio (Goldberg y cols., 1982; Tafuri y Roberts, 1987).

- Síndrome nicotínico: producido por estimulación neuromuscular se manifiesta por fasciculaciones musculares, calambres, mialgias (Hayes, 1970; Namba y cols., 1971; Minton y Murray, 1988).

- Síndrome neurológico: se manifiesta mediante una fase inicial de estimulación seguida de una fase secundaria de depresión. Le acompaña ansiedad, ataxia, confusión mental, convulsiones, colapso, coma y depresión de centros cardiorrespiratorio (Hayes, 1970; Namba y cols., 1971; Tarufi y Roberts, 1987; Minton y Murray, 1988).

6.2.1.3. Insecticidas Carbamatos

Los carbamatos tienen un amplio rango de efectos tóxicos. Algunos de los insecticidas tienen un excelente récord de seguridad mientras otros causan severas reacciones tóxicas si no son usados con extremo cuidado.

En general, casi toda la sintomatología que caracteriza a las intoxicaciones agudas por compuestos organofosforados es la misma que para carbamatos. La diferencia entre éstos es la duración de la acción. Las colinesterasas carbamoilizadas son inestables y la reactivación de la enzima inhibida es rápida. Por tanto, el grado de la inhibición a un grado estable depende de la tasa de inhibición constante.

También se han descrito efectos neurotóxicos duraderos, asociados a la exposición única a dosis masivas o la exposición repetida a dosis altas (Lifshitz y cols., 1997). La absorción de los carbamatos es por todas las vías de exposición.

Una de las vías metabólicas más importantes es la hidrólisis del grupo carbamato por la acción de la carboxilestrasa, con liberación de un fenol sustituido, dióxido de carbono o metilamina.

Los carbamatos son insecticidas no persistentes, fácilmente degradables por acción de microorganismos y por vía no biológica, especialmente por hidrólisis. Son poco volátiles, no tienden a adsorberse a suelos y sedimentos ni a bioconcentrarse en organismos acuáticos.

6.2.2. Herbicidas

Los herbicidas son plaguicidas diseñados para ser tóxicos para las plantas. En general, los herbicidas son tóxicos para casi todas las plantas; sin embargo, las diferencias bioquímicas en las especies de plantas hacen posible la designación de intoxicaciones que son selectivas entre las especies de plantas. Aunque las células de las plantas difieren de las células animales en eso, el último no incluye fotosíntesis de compuestos químicos o produce alcaloides, es muy difícil producir herbicidas que no sean tóxicos para las dos formas de vida: animal y

vegetal. Sin embargo la mayoría de los herbicidas tienen un bajo nivel de sustancias tóxicas para los mamíferos.

Los herbicidas se pueden clasificar por su acción sobre las plantas (total o selectiva), o por el momento de aplicación (presembrado, preemergencia y postemergencia).

6.2.3. Fungicidas

Los fungicidas representan los químicos más problemáticos, en términos de riesgo potencial en los humanos, ya que casi el 90% de todos los fungicidas usados actualmente o en el pasado reciente han demostrado tener efectos carcinógenos en experimentos con animales. El riesgo actual para la salud humana se plantea por el uso de estos compuestos, particularmente en relación a las sustancias que naturalmente se encuentran en los alimentos.

6.2.4. Raticidas

Controlan ratones y otros roedores, son muy importantes a nivel del almacenaje de las cosechas y a nivel sanitario.

Aunque es posible y deseable controlar las poblaciones de ratas y ratones atrapándolos y limitándoles el acceso a la comida y al agua, estos métodos son únicamente exitosos cuando la presencia es limitada a grupos pequeños.

Es importante que el cebo sea suficientemente atractivo para el roedor para ingerir el veneno en la cantidad suficiente para matarlo, o no será efectivo. Existen cuatro requerimientos para un raticida ideal: (a) debe ser efectivo en muy pequeñas cantidades para que no sea detectada por los roedores; (b) el cebo no debe provocar "bait shyness" (miedo ante el cebo); (c) la forma de muerte debe ser de tal forma que los roedores sobrevivientes no sospechen del cebo como causante; y (d) el raticida usado debe ser específico para el roedor que se pretende controlar, tanto en la fórmula química como en la concentración.

6.3. Regulación de plaguicidas en México

La regulación de los plaguicidas en México se realiza por diversas dependencias federales, así el transporte de estas sustancias es regulado por la Secretaría de Comunicaciones y Transportes (SCT), el impacto al medio ambiente por la Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT), la eficacia biológica de los productos para uso agrícola por la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA), los aspectos sanitarios por la Secretaría de Salud (SSA), la Secretaría de Comercio y Fomento Industrial (SECOFI), la Secretaría del Trabajo y Previsión Social (STPS) y la Secretaría de la Defensa Nacional (SEDENA), tienen injerencia determinante en la regulación de plaguicidas (tabla 4).

Tabla 4. Competencias de las instituciones gubernamentales en la regulación de plaguicidas

Secretaría de estado	Importación	Producción	Almacén	Transporte	Comercialización	Uso Manejo	Disposición
SSA	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX
SEMARNAT	XXX		XXX	XXX	XXX	XXX	XXX
SAGARPA	XXX					XXX	
SECOFI	XXX	XXX			XXX	XXX	
STPS		XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	
SEDENA	XXX	XXX	XXX	XXX		XXX	
SHCP	XXX						
SCT				XXX	XXX		

Fuente: Daños a la salud por plaguicidas, Octavio Rivero, Pedro Rizo, Guadalupe Ponciano, Gustavo Olaiz. Editorial Manual Moderno.

El 1 de octubre de 1987 se publicó en el Diario Oficial de la Federación el decreto que establece la bases de coordinación entre cuatro de estas secretarías (SECOFI, SAGARPA, SEMARNAT y SSA), para ejercicio de las atribuciones que respecto a plaguicidas, fertilizantes y sustancias tóxicas, les confieren, la Ley Federal de Sanidad Vegetal, la Ley General de Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente y la Ley General de Salud. Con apego a este decreto se creó la Comisión Intersecretarial para el Control del Proceso y Uso de Plaguicidas, Fertilizantes y Sustancias Tóxicas (CICOPLAFEST) ésta es la encargada de la coordinación, regulación y control, así como la expedición de registros y autorizaciones de importación, que los productos autorizados cumplan con los requisitos nacionales e internacionales de calidad y que en México no se utilicen sustancias de alto riesgo que causen daño al ambiente o a la salud de la población.

Adicionalmente se cuenta con normas oficiales mexicanas, donde se destaca la de etiquetado de plaguicidas, laboratorios autorizados para análisis de residuos de plaguicidas y procedimientos para la comercialización de plaguicidas (tabla 5).

Tabla 5. Normas oficiales mexicanas que regulan la fabricación, análisis de laboratorio y comercialización de los plaguicidas en México

Norma	Descripción
NOM-045-SSA1-1993	Establece los requisitos que deben cumplirse para facilitar la labor de autoridades, fabricantes, distribuidores y usuarios en cuanto a etiquetado.
NOM-057-FITO-1995	Establece los requisitos, especificaciones y criterios que deberán observar los laboratorios aprobados para emitir dictámenes de análisis de residuos de plaguicidas.
NOM-033-FITO-1995	Establece el procedimiento que deben cumplir las personas físicas o morales que se dediquen a la comercialización de plaguicidas, dentro del territorio nacional.

Fuente: <http://www.salud.gob.mx>. Fecha 30-06-08

Además de las Normas Oficiales Mexicanas, existe el Convenio de Estocolmo que regula el manejo de las sustancias tóxicas (tabla 6).

Tabla 6. Convenio de Estocolmo

Convenio Estocolmo
Es el instrumento internacional que regula el tratamiento de las sustancias tóxicas, auspiciado por el Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA). Este convenio ha sido el resultado de largos años de negociación para obtener compromisos legales de los países que obligue de manera urgente la eliminación de todos los Compuestos Orgánicos Persistentes (COPs). El Convenio determina a una docena de compuestos sobre los que es preciso emprender acciones de forma prioritaria, es la conocida como "docena sucia", que incluye productos químicos producidos intencionadamente, tales como: pesticidas, PCBs; dioxinas y furanos, (Aldrín, Clordano, Dieldrín, Endrín, Heptacloro, Hexaclorobenceno, Mirex, Toxafeno, Bifenilos Policlorados, DDT, Dibenzoparadioxinas y Dibenzofuranos Policlorados, Hexaclorobenceno). El Convenio de Estocolmo ha sido firmado por 151 países 34 ya lo han ratificado.

Fuente: <http://www.pops.int/documents/convtext/>. Fecha: 30-06-08

Las razones anteriores llevaron a México a suscribir este Convenio el 23 de mayo de 2001 y su texto fue aprobado por el Senado el 3 de diciembre de 2002, lo cual lo convirtió en ley nacional. La importancia que el Gobierno de México acuerda al cumplimiento de lo dispuesto en el Convenio se ve reflejada en la mención que se hace al respecto entre los objetivos para alcanzar la sustentabilidad ambiental, establecidos en el Plan Nacional de Desarrollo 2007-2012.

6.4. Vías de ingreso de los plaguicidas al organismo

Las vías de ingreso de los plaguicidas al organismo son a través de la ingestión, inhalación y dérmica.

Ingestión (vía oral o digestiva), las sustancias pasan al estómago y se absorben a través del intestino para llegar a los vasos sanguíneos y a la sangre; cuanto más tiempo esté una sustancia en el intestino, mayor es la cantidad que pasa a la sangre y la intoxicación es más grave.

La absorción oral no es habitual en las actividades ocupacionales relacionadas con plaguicidas, sin embargo existen casos de ingestión accidental sobre todo en niños (Pastor, S. 2002).

Cuando se ingiere una sustancia tóxica, el agente se introduce en el conducto gastrointestinal (GI). Pese a que la sustancia puede absorberse en cualquier

parte de este conducto, incluso por vía sublingual y rectal, la mayor parte de la absorción se efectúa en el estómago y los intestinos. Muchos de los transportadores endógenos cuya función consiste en captar nutrientes y electrólitos, también pueden absorber compuestos exógenos; por ejemplo, los transportadores de calcio en el intestino captan plomo. El hecho de que el compuesto se absorba en el estómago o en el intestino depende, en parte, del estado de ionización del compuesto bajo las condiciones correspondiente al pH. Así, los ácidos orgánicos débiles tienen más probabilidad de ser absorbidos en el estómago, ya que un pH bajo favorece a la forma no ionizada. Debido a que las bases orgánicas débiles se encuentran menos ionizadas a pH más elevados, es más probable que sean absorbidas en los intestinos, donde predominan dichas condiciones. La gran área superficial del intestino, con sus numerosas vellosidades y microvellosidades parecidas a dedos, y el tiempo relativamente prolongado de estancia de la sustancia química en el intestino (que depende de la motilidad intestinal) permite la absorción de muchas sustancias que quizá sean menos liposolubles. Para llegar a su sitio de actividad, el compuesto debe resistir a las enzimas digestivas, ambiente ácido del estómago y microflora de los intestinos; y una vez que estos órganos lo absorben hacia la circulación portal, las enzimas biotransformadoras del hígado pueden modificarlo antes de que llegue a la circulación general. Este proceso se conoce como efecto de primer paso, y es único para la vía de exposición gastrointestinal (Rivero, O. 2001).

Inhalación (vía respiratoria), sustancias en forma de gas, vapor, polvo, humo, o gotitas minúsculas (aerosoles o pulverizaciones) pueden pasar a los pulmones por la boca y la nariz con la respiración. Las sustancias tóxicas pasan de los pulmones a los vasos sanguíneos, ya que los alvéolos y bronquiolos tienen paredes muy finas y riego sanguíneo abundante. Una persona puede intoxicarse por inhalación cuando trabaja con una sustancia tóxica en el interior de un local mal ventilado o cuando aplica plaguicidas por rociamiento sin protección adecuada.

Los gases y vapores que llegan al pulmón se absorben fácilmente mediante el mismo mecanismo que permite el intercambio eficiente de oxígeno y dióxido de carbono. Las moléculas de gas se difunden a partir del espacio alveolar para disolverse en la sangre hasta que se logra un estado de equilibrio. Si la concentración del gas en el aire aumenta, la cantidad de absorción en el torrente sanguíneo también se incrementa para mantener la misma proporción de dicho gas (Rivero, O. 2001).

Muchos de los plaguicidas se aplican por aspersión y, por tanto, es muy factible que sobre todo los trabajadores que los aplican se vean afectados y puedan respirar partículas que hayan quedado suspendidas en el aire después de una aplicación. Para los plaguicidas, el interés toxicológico no radica en la parte del tracto respiratorio en el cual se ha depositado el plaguicida, sino en la cantidad total de dosis retenida (Pastor, S. 2002).

Dérmica (contacto con la piel), algunas sustancias, líquidas, en polvo o aerosoles, pueden atravesar la piel y ocasionar una intoxicación. La piel húmeda caliente y sudorosa, con heridas o quemaduras es más susceptible al paso de las sustancias tóxicas. Las personas que trabajan con plaguicidas pueden sufrir intoxicaciones si se aplican o humedecen la piel o si llevan ropa empapada por el producto (Henry y Wiseman, 1998).

La principal barrera a la penetración es la capa más externa de la epidermis, el estrato córneo, el cual consta de un cúmulo denso de células queratinizadas biológicamente inactivas, cuyo espesor y permeabilidad puede ser variable, según la superficie del cuerpo. Para atravesar esta barrera, el compuesto debe ser liposoluble y difundirse de manera pasiva a través de las capas; no se conoce el transporte activo en la piel. Además, debe poder traspasar las otras seis capas de la epidermis antes de llegar a la sangre y los capilares linfáticos de la dermis (cualquier grado de absorción de la sustancia química por los folículos o glándulas capilares no suele ser de importancia). El índice de absorción depende de varios factores, que incluyen la concentración del toxicógeno, área de la superficie afectada, estado de la piel, velocidad del flujo sanguíneo, temperatura y humedad, y la interacción de otras sustancias químicas que pueden modificar la permeabilidad de la piel (Rivero, O. 2001).

La mayoría de las exposiciones laborales a plaguicidas son dérmicas y respiratorias (Hayes y cols., 1991). Muchos productos químicos, plaguicidas, determinados fármacos y productos de limpieza del hogar, son absorbidos muy

eficientemente por la piel, convirtiéndose esta en un vía de entrada muy importante, especialmente para los insecticidas, ya que muchos de ellos son tóxicos por contacto. Un número elevado de personas ha sufrido envenenamiento e incluso algunas han muerto por la absorción de plaguicidas a través de la piel (P.eje., paration y clordane).

La protección mínima de ciertas partes del cuerpo puede reducir mucho la exposición a un agente. La protección de las manos (6.9% de la superficie corporal) por medio de guantes apropiados, resistentes a sustancias químicas, puede reducir la contaminación hasta un 33% (en fumigación forestal con pulverizador de mochila que tenga una sola boquilla), hasta 66% (control de mala hierba por medio de dispositivos montados en tractores equipados en boquillas hidráulicas), o hasta 86% (llenado de tanques en pulverizadores activados por tractor). Los estudios para vigilar la absorción de plaguicidas aplicados en la piel de diferentes áreas del cuerpo humano han revelado notorias variaciones regionales de la absorción percutánea; la captación más grande ocurre en la región escrotal, seguida, en orden decreciente, por las axilas, frente, cara, cuero cabelludo, cara dorsal de las manos, palmas y antebrazos (Curtis, D. 2001).

6.5. Metabolismo y degradación de los tóxicos en el organismo

La concentración de un compuesto tóxico en los tejidos del cuerpo humano esta basada en los fenómenos de absorción, distribución, biotransformación y excreción.

Absorción

Para que un tóxico llegue al sitio de acción es necesario absorberse, los tóxicos atraviesan las membranas y las células y entran al torrente sanguíneo. No existen vías específicas por la que únicamente se absorban los tóxicos, estos se absorben en las membranas por medio de los procesos esenciales del organismo como el oxígeno, los alimentos y nutrimentos. Se pueden absorber por ingestión, inhalación y por contacto dérmico, los principales sitios de absorción son el tubo digestivo, pulmones y piel. Esto sucede a través del flujo sanguíneo y entre mayor sea este, mayor será la absorción del tóxico.

La absorción por la piel se lleva a cabo por la epidermis o sus estructuras asociadas: glándulas sebáceas, sudoríparas y folículos pilosos. La absorción por este medio es muy poca ya que estas estructuras solo representan del 0.1-1.0 % de la superficie total de la piel. Por lo tanto es considerado un medio de absorción pasivo.

La absorción por el sistema digestivo es una de las vías más importantes para la absorción de tóxicos. En ésta no solo ocurre transporte de difusión pasiva aunque también poseen una gran relevancia en el sistema digestivo, este también cuenta con numerosos mecanismos de transporte especializado, diseñadas para la absorción de sustancias nutritivas, las cuales son aprovechadas por los tóxicos.

En la absorción por el sistema respiratorio, los pulmones y las vías respiratorias constituyen una importante ruta de entrada al organismo de dos grandes grupos de contaminantes: los gases y vapores, y los aerosoles y partículas en suspensión. Esta se lleva a cabo a través de las fosas nasales y la boca.

Distribución

Una vez que el tóxico es absorbido en el torrente sanguíneo, esta disponible para ser distribuido por todo el organismo ya sea al sitio de acción, algún depósito de almacenamiento o a otros órganos para su detoxicación o bioactivación antes de que sea eliminado del organismo. La distribución ocurre con rapidez, y es determinada por el flujo sanguíneo, la velocidad de los capilares hacia los tejidos y de la afinidad que tengan éstos con el compuesto. Los lugares distintos al sitio de acción (depósitos de almacenamiento) en los que se puede acumular el tóxico son las proteínas plasmáticas, hígado y riñones, grasas neutrales y el hueso.

Biotransformación

La biotransformación es el proceso por el que los tóxicos son alterados químicamente por los sistemas enzimáticos del organismo para producir moléculas más hidrosolubles para que puedan eliminarse con mayor eficiencia. Si el tóxico no es hidrosoluble, la biotransformación lo transformará, pero si esto no ocurre el tóxico se acumula en tejido graso, lo que aumenta su tiempo de vida media. Es un error pensar que la biotransformación solo origina sustancias inactivas farmacológicamente; por el contrario, en algunos casos el tóxico se convierte en una sustancia mucho más activa que la original.

Las reacciones catalizadas por enzimas que producen la biotransformación de tóxicos por lo general se dividen en dos grupos:

Reacciones de Fase I: Esta fase se refiere a los procesos de hidrólisis, oxidación, y reducción. Por lo general estas reacciones exponen o inducen un grupo funcional, y regularmente solo originan un incremento pequeño de la hidrofiliidad.

Reacciones de Fase II: En éstas se incluyen los procesos de glucuronidación, sulfación, acetilación, metilación, conjugación con glutatión y conjugación con aminoácidos. En esta fase se produce un aumento grande de la hidrofiliidad del tóxico; y por consiguiente, esto favorece mucho a la excreción de las sustancias químicas.

Excreción

Las tres principales rutas de eliminación de compuestos químicos del organismo son la vía renal, la vía fecal y la vía respiratoria, además de las secreciones corporales que actúan como vías de eliminación. Todas las secreciones corporales tienen la habilidad para excretar sustancias químicas. Entre las vías de excreción menores se encuentran otras secreciones corporales como la leche, sudor y saliva.

La principal vía para la excreción de tóxicos son los riñones, puesto que varias sustancias químicas se eliminan por esta vía, ya que aproximadamente la cuarta parte de la sangre bombeada por el corazón se dirige a los riñones y es filtrada por ellos. Por lo tanto todos los contaminantes de peso molecular inferior escapan por la filtración y son excretados por la orina. Aunque muchos productos tienen que biotransformarse hacia productos más hidrosolubles antes de que puedan ser excretados por la orina.

La segunda vía de eliminación de muchos tóxicos es por medio de las heces, cuyo componente principal es la excreción biliar. Otros fenómenos involucrados en esta vía de eliminación son la excreción intestinal y la actividad de la flora intestinal. El hígado es el órgano con mayor capacidad metabólica, y en él se produce la biotransformación de la mayoría de los tóxicos. El metabolismo hepático transforma los tóxicos en metabolitos más solubles en agua, para eliminarlos en la bilis.

La tercera, principalmente para gases, es mediante los pulmones, esta se realiza a través del aire exhalado por éstos.

6.6. Toxicología de los plaguicidas

Los efectos tóxicos que los plaguicidas pueden causar al organismo pueden ser agudos, si se deben a una sola exposición y puede ocurrir si no se tiene la protección personal.

Los efectos tóxicos crónicos pueden resultar de una exposición simple severa o repetidas exposiciones a lo largo de un período. Los efectos crónicos pueden ser: neurológicos, trastornos inmunitarios, al sistema reproductor, efectos sobre el desarrollo y carcinogénesis.

6.6.1. Factores que influyen en la toxicidad

Existen diferentes factores que determinan la toxicidad de un producto. No depende simplemente de la naturaleza química del compuesto, sino de la dosis absorbida, del tiempo de exposición, de la edad y sexo del individuo expuesto, de su metabolismo, de la dieta, etc., aspectos que se deben considerar para realizar estudios toxicológicos. Entre los factores más influyentes podemos señalar los siguientes:

- La dosis

Para cada producto, la dosis marca la diferencia entre la salud y la muerte. La importancia de la dosis en la toxicidad es el factor clave y fundamental. Una cantidad elevada del material más inocuo puede ser fatal y una pequeña cantidad del más virulento de los venenos puede no tener efecto.

- Tiempo de la exposición

La toxicidad puede aumentar a medida que se repiten las dosis durante largos periodos de tiempo (toxicidad crónica), o bien puede aparecer una adaptación. El organismo expuesto a un compuesto durante largos periodos de tiempo puede desarrollar medidas de protección como aumentar el metabolismo o excreción del compuesto, y alcanzar un nivel de adaptación en el que el compuesto no tenga un efecto adverso.

- Ruta de exposición

Según la ruta por la que un compuesto sea absorbido, dependerá la facilidad de absorción de ese compuesto y su facilidad para ser metabolizado. Generalmente, los compuestos son más tóxicos por ruta oral que dérmica, y se observan diferentes efectos dependiendo de la ruta de exposición (Pastor, S. 2002).

6.7. Genotoxicidad y susceptibilidad de los plaguicidas

De acuerdo a lo planteado por Córdoba, D. (2006), en su artículo genotoxicidad y susceptibilidad de los plaguicidas indica que el uso de los plaguicidas se incrementa frecuentemente, especialmente en los países en desarrollo, en la agricultura y los programas de salud pública para el control de vectores que transmiten enfermedades, sin embargo por su gran actividad biológica y por su persistencia en el ambiente estos compuestos son potencialmente riesgosos para la salud no solo por los efectos a corto plazo sino también por los efectos a largo plazo, como los genotóxicos.

Los plaguicidas además de interactuar con seres vivos no deseados, pueden producir efectos tóxicos a otras especies, incluidas el hombre. Los efectos a largo plazo como los mutagénicos, carcinogénicos, teratogénicos y reproductivos en humanos, se han incrementado en la población en los últimos años, por lo que constituye un riesgo a la salud no solo de las personas expuestas sino también de las futuras generaciones.

Córdoba, D. (2006), indica también que los plaguicidas por si solos, o sus metabolitos electrofílicos originados en el proceso de biotransformación pueden interactuar con el ácido desoxirribonucleico (ADN) y ocasionar cambios en su estructura (lesiones primarias).

Los daños o lesiones primarias producidas en el ADN por los plaguicidas pueden causar la muerte de la célula afectada o ser reparados por sistemas enzimáticos, los cuales pueden remover y reemplazar los segmentos del ADN alterados. La célula cuenta con varios mecanismos de reparación para los diferentes tipos de daño o lesiones en el ADN. Si las lesiones no son reparadas o son reparadas incorrectamente, luego de transcurrir una división celular, los daños son fijados y expresados como mutaciones.

Los plaguicidas, además de inducir una acción mutagénica, también pueden estimular una acción carcinogénica y teratogénica. La variedad de los efectos genotóxicos originados por los plaguicidas dependen de varios factores como del ingrediente activo del plaguicida, de las impurezas, de los metabolitos originados, de la ruta de absorción, de la duración y frecuencia, de la exposición y además del poder de acumulación en los diferentes tejidos.

El hecho de que los plaguicidas sean empleados en mezclas o sean usados en forma simultánea como varios agroquímicos para un mismo cultivo, hace que los efectos genotóxicos de los plaguicidas puedan ser aditivos, es decir que sus efectos sean iguales a la suma de los efectos de cada compuesto. Sinérgico, cuando el efecto combinado de dos o más plaguicidas es mayor que la suma de los efectos de cada uno por separado; potenciador, cuando un plaguicida no tiene efecto genotóxico pero en combinación con otro compuesto pueda hacer que éste sea mucho más tóxico. Muchas veces las formulaciones finales de los

plaguicidas pueden llegar a hacer de mayor riesgo que el ingrediente activo del cual depende su acción.

Los efectos genotóxicos inducidos por los plaguicidas han sido realizados en su gran mayoría "in Vitro" e in "vivo", los cuales han aportado información de gran valor sobre absorción, biotransformación y eliminación de los plaguicidas. Uno de los problemas de los estudios "in vivo" es que requieren de extrapolación de los resultados de una especie a otra, de los efectos a altas dosis a efectos de bajas dosis. Indica Córdoba, D. (2006) que estudios en poblaciones ocupacionalmente expuestas a plaguicidas aún no son concluyentes y por el contrario muchos estudios han registrado resultados contradictorios en diferentes partes del mundo, los cuales pueden atribuirse a deficientes diseños metodológicos.

Las pruebas citogenéticas como las aberraciones cromosómicas (AC), intercambio de cromátidas (ICH) y la de micronúcleos (MN) en linfocitos de sangre periférica de personas expuestas, han sido las más frecuentemente empleadas para evaluar los efectos biológicos tempranos por exposición a plaguicidas en los diferentes estudios (Córdoba, D. 2006).

En la mayoría de los casos la exposición a bajas dosis de plaguicidas no induce a suficientes daños que puedan ser detectables por las pruebas citogenéticas estándar, pero la exposición podría causar problemas de salud a largo plazo.

Estudios epidemiológicos y de monitoreo genético también han permitido evidenciar una variable susceptibilidad entre individuos de una misma población y entre poblaciones, y entre diferentes grupos étnicos a diferentes agentes genotóxicos. Es posible que los plaguicidas al igual que otros químicos como los del cigarrillo causen efectos no detectables mediante las pruebas citogénicas estándar, tales como deficiencia en la reparación de daños en el ADN y problemas en el metabolismo (activación-destoxicación) de los compuestos o metabolitos de los plaguicidas, efectos que pueden producir una mayor o menor susceptibilidad entre los individuos de una población expuesta a plaguicidas.

Las variaciones fenotípicas y genotípicas entre los individuos es una característica fundamental de los seres vivos. Las diferencias biológicas entre los individuos hacen que algunas personas sean más susceptibles a los problemas de salud (como el cáncer) inducido por agentes ambientales. La variabilidad genética de las personas puede influir en la farmacocinética de los plaguicidas (absorción, distribución, metabolismo, activación, destoxicación y excreción) y en la actividad de las enzimas de reparación de las lesiones causadas en el material genético, por los agentes químicos como los plaguicidas.

La susceptibilidad individual o de una población a los efectos genotóxicos de los plaguicidas pueden derivarse de varios factores (heredados y adquiridos) como diferencias en la exposición (ambiental y ocupacional), el metabolismo, la

eficiencia de reparación de lesiones primarias en el ADN, la expresión alterada de protooncogenes y genes supresores de tumor, el estilo de vida y el estado nutricional (Córdoba, D. 2006).

Los procesos metabólicos y la reparación de lesiones en el ADN están bajo control genético. Recientemente se ha demostrado que la variabilidad en la respuesta a agentes genotóxicos, que se correlaciona con diferentes genotipos juega un papel esencial en la respuesta a los efectos genotóxicos de los plaguicidas. Alteraciones fenotípicas resultantes de mutaciones pueden causar cambios, entre otros, en las actividades normales de la enzima del metabolismo y de reparación de daños en el ADN y frecuentemente traen como consecuencias problemas de salud como el cáncer (Córdoba, D. 2006).

La mayoría de químicos son metabolizados por una gran variedad de enzimas citosólicas y microsomales. Los plaguicidas al igual que otros químicos una vez absorbidos (piel, pulmones y tracto gastrointestinal), como un mecanismo de defensa del organismo y gracias a un gran número de enzimas, pueden ser biotransformados antes que éstos sean capaces de interactuar y alterar macromoléculas como el ADN que inducen lesiones que pueden producir mutaciones y otros excretados. La activación y detoxicación de cualquier agente químico está bajo control genético. Las variaciones entre los individuos en el metabolismo de los carcinógenos se consideran como un factor determinante de susceptibilidad al cáncer.

Genotipos responsables de las diferencias interindividuales en la habilidad para activar o detoxicar agentes genotóxicos son reconocidos como biomarcadores de susceptibilidad. Variaciones genéticas en el metabolismo de los plaguicidas se han implicado como modificadoras de los efectos genotóxicos, como el inicio en el proceso de la carcinogénesis, que originan diferencias en la susceptibilidad de efectos genotóxicos y carcinogénicos (Córdoba, D. 2006).

Diferencias individuales en metabolismo de los compuestos desempeñan un papel muy importante en la susceptibilidad de los efectos genotóxicos de los plaguicidas (desarrollo del cáncer). Genes que codifican enzimas metabolizantes de carcinógenos han sido identificados y clonados y se tiene conocimiento de variantes alélicas o defectos genéticos que dan lugar a diferentes variaciones. Todo este avanzado conocimiento ha abierto nuevas posibilidades para enfocar los estudios sobre efectos genotóxicos de los plaguicidas, por lo que se debe tomar en cuenta las diferentes susceptibilidades (inducida o heredada) entre individuos o poblaciones. Dado el número y variabilidad de las enzimas en el metabolismo de carcinógenos ahora identificados y a la complejidad de exposición química, la evaluación de una sola enzima polimórfica o genotipo puede no ser suficiente. Mediante técnicas moleculares los individuos objeto pueden ser genotipados por el polimorfismo de algunos genes relevantes en el metabolismo de los plaguicidas (Córdoba, D. 2006).

El sistema del citocromo P450 (CYP) representan la primera línea de defensa contra los químicos lipofílicos por su papel en la incorporación de un átomo de oxígeno molecular en un compuesto (sustrato). Variaciones en estas enzimas pueden tener una fuerte influencia sobre el riesgo de efectos genotóxicos por exposición a químicos, entre ellos los plaguicidas organofosforados porque algunos compuestos pueden ser biotransformados por el CYP a compuestos reactivos que puedan interactuar con el ADN (Córdoba, D. 2006).

Enzima paraoxonasa

Los insecticidas organofosforados y carbamatos son activados por el sistema citocromo P450 a metabolitos tóxicos chlorpyrifos-oxón y paraoxon, metabolito del insecticida parathion los cuales son hidrolizados e inactivados por la enzima paraoxonasa. En humanos se ha identificado polimorfismo genético, dependiente del sustrato y los individuos, pueden tener diferencias en la actividad en la isoenzima A y B con paraoxón, parece ser debido a que la forma B es más activa (siete veces más) comparado con la A. Es probable que individuos homocigóticos para la forma B de la enzima sean protegidos de los efectos tóxicos de los compuestos organofosforados, por lo cual dos formas paraoxonasas muestran un metabolismo discriminatorio. El registro de los estados de la paraoxonasa en estudios de monitoreo genético sirven como un biomarcador de susceptibilidad, a insecticidas organofosforados y carbamatos específicos cuyos compuestos o metabolitos activos sean hidrolizados por esta

enzima. La paraoxonasa provee protección contra la inhibición de la colinesterasa por el paraoxón y el chlorpyrifos-oxón.

Enzima glutathion-s- transferasa (GST)

Las enzimas glutathion-s-transferasa (GST) han sido las más estudiadas y pertenecen a una familia de enzimas de detoxificación, que sirven como defensa contra los químicos reactivos intermedios involucrados en el metabolismo de una gran variedad de compuestos eletrofílicos de origen exógeno y endógeno. Las GST son reconocidas como enzimas de detoxificación por su habilidad para catalizar la conjugación de una gran variedad de compuestos hidrofóbicos y electrofílicos con glutathiones. Su principal función es la detoxificación de compuestos electrofílicos. Deficiencia de GST incrementa la susceptibilidad a carcinógenos ambientales y una elevada expresión a sido implicada en la resistencia a drogas terapéuticas.

Se conoce que las enzimas GST están involucradas en la detoxificación de plaguicidas.

Enzima n-acetiltransferasa

Las isoenzimas N-acetiltransferasa (NAT) son codificadas en dos loci. Un loci codifica la enzima NAT monomórfica (NATm) la cual no varía entre los humanos y es ampliamente expresada en todos los tejidos. El otro loci codifica la NAT

polimórfica y láminas (NATp) presentan diferencias de distribución entre tejidos y este locus se expresa en hígado y probablemente en epitelio intestinal. Diferencias en el metabolismo acetilador de estos compuestos fenotípicamente se habla de acetiladores lentos (recesivo) y rápidos (dominante). La N-acetilación representa un mecanismo importante de detoxificación en la vejiga para compuestos tales como benzidina y 2-naphthylamina a los cuales ciertos trabajadores están expuestos ocupacionalmente. Los acetiladores lentos se encuentran en un incrementado riesgo de cáncer de vejiga, inducido por “benzidine” y el fenotipo “acetiladores” rápidos están en mayor riesgo de diferentes cánceres al de vejiga, por la habilidad para activar procarcinógenos. Las N-acetiltransferasa pueden competir por la detoxificación de las aminas aromáticas presentes en los plaguicidas.

Estudios epidemiológicos han demostrado que algunas familias presentan predisposición hereditaria al cáncer, predisposición que puede ser causada por variaciones individuales en la habilidad para metabolizar compuestos químicos. No todas las personas expuestas a plaguicidas desarrollan problemas de salud por significantes variaciones entre las personas y por significantes variaciones étnicas (Córdoba, D. 2006).

6.7.1. Reparación de daños del ADN

En relación a la reparación de daños del ADN, Córdoba, D. (2006), indica que los plaguicidas una vez biotransformados pueden interactuar y alterar el

material genético (ADN) y causar lesiones primarias como aductos al ADN. Estas lesiones pueden ser reparadas por un complejo enzimático que cuida el genoma de las consecuencias de estas lesiones en problemas de salud. Algún tipo de estas lesiones en el ADN por su gravedad pueden llevar a la célula a su muerte programada o apoptosis, mientras que algunas lesiones la célula las puede reparar correctamente, otras lesiones repararlas mal o no repararlas. Una reparación incorrecta o la no reparación de los daños de lesiones primarias pueden permitir mutaciones. Las mutaciones pueden ser expresadas en células somáticas y en células germinales. Las mutaciones en el ADN son eventos irreversibles que cambian el genotipo, el resultado de un genotipo alterado es un fenotipo cambiado. Mutaciones en loci involucrados en la reparación del ADN pueden ser responsables de un fenotipo mutador y en consecuencia de una mayor susceptibilidad a los mutágenos químicos. Luego el fenotipo mutador es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer. La ineficiencia en la reparación de daños en el ADN contribuye a la inducción de un fenotipo mutador.

La infidelidad en los procesos de reparación del ADN puede ser un mecanismo crucial en la generación de alteraciones genéticas múltiples, específicas para el proceso de carcinogénesis. La herencia de genes que codifican enzimas defectuosas para reparación, causan errores durante los procesos de reparación y predispondría a los individuos a desarrollar cáncer. Las células tienen diferencias en la eficiencia para reparar daños en los diferentes genes. Personas con deficiencias heredadas en los procesos de reparación de ADN

son muchos más sensibles para expresar aberraciones cromosómicas y están en mayor predisposición para desarrollar cáncer por exposición a agentes genotóxicos.

Las personas con una limitada capacidad para reparar daños en el ADN pueden registrar una incrementada frecuencia de efectos genotóxicos por la exposición a plaguicidas.

Los biomarcadores de susceptibilidad son de gran relevancia en la identificación a tiempo de poblaciones e individuos en riesgo para establecer una relación exposición-respuesta y en la capacidad de reparación de daños en el ADN inducidos por los plaguicidas, pueden explicar por qué personas expuestas en iguales condiciones a los plaguicidas no son igualmente susceptibles para desarrollar problemas de salud. Y se podría hablar de personas susceptibles y menos susceptibles a los riesgos de salud (cáncer) por la exposición a plaguicidas.

6.8. Efectos a la salud por plaguicidas

Intoxicaciones

Los plaguicidas inhibidores de la enzima colinesterasa comprenden principalmente a los compuestos organofosforados y carbamatos. El efecto de

inhibición de la colinesterasa se presenta por lo general después de una exposición aguda a dosis moderadas o altas (Rivero, O. 2001).

Las intoxicaciones debidas a plaguicidas inhibidores de la colinesterasa sérica se presentan principalmente entre los individuos directamente expuestos a tales productos, es decir, entre los trabajadores agrícolas y los obreros de las plantas manufactureras, por lo cual la exposición a estas sustancias también es un problema de salud ocupacional.

El plaguicida se une a la enzima colinesterasa, e impide que ésta mantenga la concentración adecuada de acetilcolina en la placa neuro-muscular. La acetilcolina es uno de los principales neurotransmisores, y su acumulación genera impulsos que llegan en forma excesiva a los receptores muscarínicos, y provoca signos y síntomas como salivación, lagrimeo, dilatación de las pupilas y otros.

Entre los efectos mejor documentados producidos por los plaguicidas a largo plazo, hay que citar los que afectan al sistema reproductor, inmunológico, y neurológico, así como sus efectos genéticos.

Daños al sistema reproductor masculino y femenino

De acuerdo a Rivero, O. (2001), el sistema reproductor masculino puede ser dañado por algunos plaguicidas que tienen actividad estrogénica,

antiandrogénica, o se ligan a receptores hormonales alterados. Las etapas prenatales y posnatales parecen ser períodos críticos de exposición, durante los cuales la acción de estos productos químicos puede causar anomalías en la expresión del genoma, interferencias en la acción de los genes y aceleración de la división celular.

La exposición perinatal a plaguicidas puede alterar la función en uno o varios momentos de la diferenciación o el crecimiento de los órganos sexuales masculinos o ambas cosas. La alteración de las concentraciones de testosterona podría causar un desarrollo incompleto de los genitales masculinos (hipospadias), la falta de descenso de los testículos (criptorquidia), así como alteraciones en el proceso de espermatogénesis e incluso cáncer de testículo.

En lo que se refiere al sistema reproductor femenino, el cáncer mamario ha sido motivo de estudio durante los últimos años en términos de un padecimiento que podría ser provocado por la exposición a algunos plaguicidas disruptores endócrinos.

Hasta el momento, la exposición a estrógenos endógenos es el principal factor de riesgo involucrado en la etiología de este tumor maligno. Debido a que algunos plaguicidas son capaces de imitar la actividad de los estrógenos naturales, surgió la hipótesis de que la exposición a estrógenos exógenos o xenoestrógenos podría ser un factor adicional en la causalidad del cáncer mamario.

La información disponible no permite afirmar que los plaguicidas estudiados estén involucrados en la etiología del cáncer mamario, pero no se pueden descartar otros efectos desde el punto de vista biológico, que dependen del momento en que se lleve a cabo la exposición, ya sea la vida fetal, infancia, pubertad, edad adulta, embarazo, lactancia y los estadios de senescencia reproductiva.

Daños al sistema inmunológico

Las evidencias experimentales demuestran la capacidad de muchos plaguicidas para deprimir al sistema inmunológico. En humanos, la investigación ha sido escasa. Si bien se ha demostrado que los plaguicidas pueden afectar la respuesta inmune, no hay certeza acerca de los padecimientos específicos que podrían ser el resultado directo de la exposición. Esta situación obedece, en parte, a que el sistema inmune puede ser alterado por otros factores como la desnutrición y la prevalencia de agentes infecciosos en las poblaciones (Rivero, O. 2001).

Efectos Neurotóxicos

Los insecticidas preparados para atacar el sistema nervioso de los insectos, son igualmente capaces de producir efectos agudos y crónicos sobre otros vertebrados, incluido el hombre. Por lo tanto se pueden encontrar alteraciones en el sistema nervioso sensorial, motor, autónomo y en las funciones cognitivas

y comportamentales, trastornos del sueño, cefaleas, etc., en las personas expuestas a los diferentes productos (Pastor, S. 2002).

Las neuropatías y otros trastornos neurológicos pueden encontrarse en personas expuestas crónicamente a plaguicidas, aunque son mucho más frecuentes en intoxicaciones agudas. Los síntomas incluyen nerviosismo, fatiga, déficit de memoria y depresión, entre otros.

Efectos Genéticos

El daño provocado por la exposición crónica a plaguicidas puede llegar a interaccionar con el material genético, dañándolo, y si esta lesión no se repara correctamente se puede originar una serie de efectos, como cáncer, malformaciones congénitas y abortos. La identificación de estas alteraciones genéticas son importantes antes de llegar a mayores consecuencias. Numerosos estudios han puesto de manifiesto alteraciones cromosómicas en los individuos que estuvieron en contacto con plaguicidas; así, Webster y cols. (2002) encontraron que la exposición ocupacional a organofosforados resultó en un incremento significativo de la frecuencia de roturas y gaps cromosómicas. Se han observado diferentes efectos citogenéticos en poblaciones laboralmente expuestas a plaguicidas. En varios casos se puede establecer una asociación positiva entre la exposición y el incremento en la frecuencia de las alteraciones citogenéticas analizadas (Pastor, S. 2002).

El impacto provocado en la salud por la exposición a genotóxicos radica en que la inducción de daño genético ocasiona un incremento en la tasa de mutación de las células germinales de humanos (ovocitos, espermatozoides y sus precursores) y puede ocasionar un incremento en la incidencia de enfermedades genéticas en generaciones futuras. Se ha estimado que entre el 5 y 10% de los humanos nacen con algún tipo de defecto genético y que más del 40% de los abortos espontáneos tuvieron como base defectos cromosómicos (Shelby y cols., 1993).

Las mutaciones en células somáticas pueden contribuir a varios desórdenes en la generación presente, como la inducción de padecimientos cardiacos, proceso de envejecimiento y en la formación de neoplasias (Hoffmann, G. 1992).

Se ha demostrado en forma experimental que existe una correlación positiva entre agentes genotóxicos y carcinogénicos. Sin embargo, no todos los agentes que contribuyen al desarrollo de tumores humanos son genotóxicos. Un posible mecanismo de acción para estos carcinógenos no genotóxicos consiste en su capacidad de interferir con los mecanismos de reparación del ADN o de incrementar la respuesta mutagénica a otros agentes, motivo por el cual se les suele designar con el término de comutágenos (Venitt y Parry, 1984).

6.9. Evaluación de riesgo toxicológico

La evaluación de riesgo toxicológico de acuerdo a Moreno, M. (2003), es una herramienta de predicción cuantitativa de los efectos adversos sobre la salud humana causados por compuestos químicos presentes en el medio ambiente.

En salud humana, el riesgo ha sido expresado como la probabilidad o posibilidad de aparición de efectos indeseables, resultado de la exposición a un contaminante. Se puede hacer una distinción entre riesgo absoluto y riesgo relativo, que compara el riesgo en la población expuesta y la población no expuesta. En forma matemática se puede expresar como: $\text{Riesgo} = \text{Peligro} \times \text{Exposición}$, donde si aumenta la exposición aumenta también la probabilidad del daño.

Para evaluar las exposiciones a plaguicidas y determinar el tipo de daño o efecto adverso sobre la salud se siguen una serie de pasos, que constituyen la evaluación de riesgo.

La metodología de la evaluación toxicológica de riesgos está estructurada en cuatro etapas: identificación de los peligros, relación dosis-respuesta, evaluación de la exposición y caracterización del riesgo (figura 1).

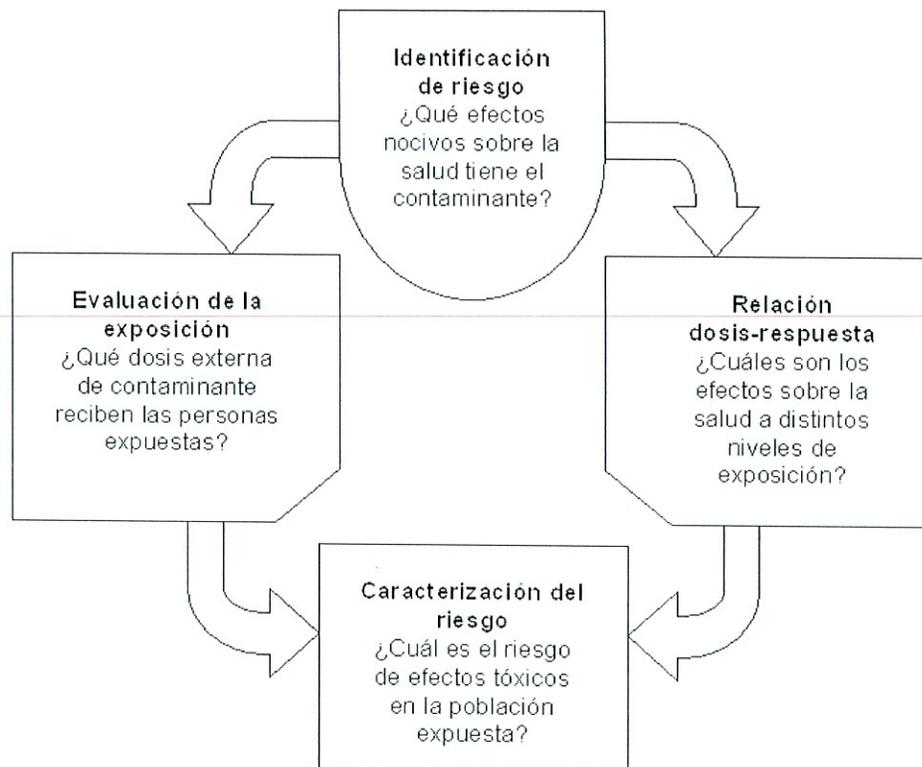


Figura 1. Etapas de la evaluación de riesgo para la salud humana.

Fuente: Moreno, M. 2003.

La Identificación de los peligros, o identificación del riesgo, consiste en determinar los efectos indeseables que una sustancia es intrínsecamente capaz de provocar. La identificación de los peligros se realiza mediante la recopilación y análisis de información disponible sobre los efectos del contaminante, es decir, los estudios realizados sobre sus efectos tóxicos, sus propiedades físico-químicas y su comportamiento en el medio ambiente.

La identificación de los peligros puede incluir un análisis del comportamiento de la sustancia en el organismo y su interacción con determinados órganos. Esta información es útil para valorar la relevancia para la salud humana de los

efectos adversos identificados en una determinada especie y condiciones experimentales, y cómo debe llevarse a cabo la extrapolación.

La relación dosis-respuesta se establece mediante el análisis de los datos toxicológicos sobre el contaminante, obtenidos en estudios epidemiológicos, ensayos en animales, ensayos in vitro y determinaciones físico-químicas.

La exposición ambiental a contaminantes se caracteriza por concentraciones bajas, sostenidas durante periodos prolongados de tiempo. Esta combinación de bajas concentraciones y largos periodos de exposición a los contaminantes define las condiciones habituales de realización del proceso de evaluación toxicológica de riesgo para la salud humana.

La evaluación de la exposición se realiza mediante el análisis cualitativo y cuantitativo de la serie de mecanismos y procesos a través de los cuales el agente químico, a partir de su punto de introducción en el medio ambiente, se transforma y desplaza para alcanzar a la población receptora.

La cuantificación de la exposición se lleva a cabo mediante el cálculo combinado de la dosis recibida por la población receptora a través de las rutas ambientales completas analizadas.

La última fase de la evaluación de riesgo es la caracterización del riesgo que integra la información obtenida en la identificación de los peligros, la relación

dosis-respuesta y la evaluación de la exposición, con objeto de predecir el riesgo de padecer efectos adversos por los individuos o poblaciones expuestas.

La caracterización del riesgo es el proceso de estimación de la incidencia de un efecto adverso sobre la salud en las distintas situaciones de exposición humana establecidas en la evaluación de la exposición, y combina la información sobre efectos y exposición para obtener medidas cuantitativas del riesgo.

La medida del riesgo para la salud humana se expresa como la probabilidad de que el efecto sobre la salud ocurra, para los efectos tóxicos sin nivel de umbral (cancerígenos), o como índices de riesgo o márgenes de seguridad para los efectos tóxicos con nivel umbral (no cancerígenos).

Una vez caracterizado, el riesgo debe gestionarse. La gestión o manejo del riesgo es el proceso de identificación, evaluación, selección, e implementación de acciones para reducir el riesgo para la salud humana y los ecosistemas. Entre las posibles decisiones se encuentran la eliminación del riesgo mediante la prohibición del producto; las limitaciones en su uso; o el establecimiento de recomendaciones de uso y límites de seguridad. Cuando se han tomado las decisiones, es preciso que las autoridades reguladoras se aseguren de su cumplimiento. Además se procede a la comunicación del riesgo, que consiste en la interpretación y difusión de la evaluación y de las decisiones.

La evaluación del riesgo es un proceso que depende de la calidad de la información científica disponible. La evaluación es más fiable para determinar riesgos agudos que se manifiestan en un periodo corto de tiempo después de la exposición.

El análisis de los fluidos corporales de los individuos expuestos proporciona la mejor medida de la exposición directa, aunque no permite obtener buenas medidas de exposiciones anteriores, debido al equilibrio entre la absorción y la eliminación de los distintos contaminantes.

La manera más eficiente de controlar el daño es a través de una evaluación de la población general y de los individuos expuestos, y observar los posibles efectos sobre su salud.

6.10. ADN circulante y Lipoperoxidación

ADN circulante

El ADN extracelular es una novedad biológica, de la cual se desconoce su significado clínico y fisiopatológico. En un estudio realizado por Vargas y cols., (2006), muestra los primeros resultados cuantitativos de los niveles de ADN presentes en muestras de patronamiento, detectados a través de la técnica de espectrofotometría UV Visible, condicionando particularmente la respuesta espectral a 260 nm de una fuente de radiación ultravioleta, y utilizando

fotomultiplicador como detector. Estos primeros resultados espectrales, permiten la cuantificación de los niveles de ADN libre en suero y orina de humanos de personas sanas y enfermas, los cuales contribuirán a realizar las comparaciones para entender la biología del ADN libre en la salud y la enfermedad con miras a obtener ayudas diagnósticas pronósticas y terapéuticas en enfermedades tan complejas como el cáncer, infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes. etc.

Un aspecto que distingue a los sistemas biológicos de acuerdo a lo indicado por Hicks, J. (2007), es la propiedad que tienen de generar una descendencia con características similares a las de sus progenitores. Estos fenómenos, llamados hereditarios, se localizan en los cromosomas constituidos por varios tipos de moléculas, entre las que destacan los ácidos nucleicos, usualmente el ADN, el cual es un polímero formado por unidades estructurales denominadas nucleótidos.

Durante la vida de un organismo, su ADN está sometido a cierto daño producido por varios agentes, o bien puede mutar espontáneamente. Este daño debe repararse ya que quizá produzca la muerte celular o un cambio en una región del genoma, los cuales pueden transferirse a la siguiente generación (mutación).

El ADN puede dañarse por radiación, sustancias químicas en el ambiente y puede mutar espontáneamente.

Numerosas sustancias químicas producen mutaciones. Una sola base alterada puede ser el punto de inicio en la producción de un proceso neoplásico.

En el estudio realizado por Liras, A. (2004) indica que en los últimos años, debido al avance que han tenido las técnicas de biología molecular, se vienen desarrollando distintas estrategias relacionadas con la detección de ácidos nucleicos (ADN), o ácido ribonucleico (ARN), dirigidas, fundamentalmente, a su aplicación en el diagnóstico de distintas patologías, desde las propiamente infecciosas, especialmente virales, hasta las estrictamente hereditarias de las enfermedades neoplásicas (Lo, 2001), y que permiten un adecuado diagnóstico no invasivo, un pronóstico acertado y un óptimo seguimiento terapéutico.

En la actualidad es posible la detección eficaz de ácidos nucleicos en plasma o suero, por medio de las distintas técnicas del ADN recombinante y fundamentalmente de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) lo que nos permite amplificar pequeñas cantidades de un ácido nucleico circulante en sangre, superando así las limitaciones de sensibilidad y especificidad del pasado y abriendo una puerta más para el diagnóstico molecular de procesos tóxicos, infecciosos o neoplásicos.

Desde 1970 se ha comprobado que, en determinadas enfermedades, se encontraba aumentada la cantidad de segmentos de ADN en plasma. Más tarde, fue evidente la disminución de la estabilidad de este ácido nucleico en presencia de algunos tumores y en procesos tóxicos.

La detección de ácidos nucleicos circulantes en plasma y en suero para su uso como marcadores tumorales, ha sido posible por el avance en los métodos de aislamiento de ácidos nucleicos. Este análisis se ha centrado en las mutaciones de oncogenes, en la alteración en microsatélites y en las reorganizaciones génicas descritas en muchos tipos de neoplasias como el de colon, pulmón y mama. Específicamente se han descrito claramente en plasma las alteraciones en la metilación de promotores de genes supresores de tumor, así como en el caso de infecciones virales relacionadas con procesos neoplásicos como son algunos linfomas o el carcinoma nasofaríngeo. También, y más recientemente, se han identificado, en plasma y suero, ADN mitocondrial y ARNs mensajeros en pacientes con distintos tipos de tumores (Johnson y Lo, 2002). Lo que está claro es que la utilización de estas estrategias muestran cada vez más incidencia en el diagnóstico clínico como así lo demuestran las cada vez más numerosas publicaciones relacionadas con el análisis de ácidos nucleicos (Applegate y cols., 2002; Tsui y cols., 2002).

Aunque no se aplica todavía en su totalidad en la rutina del diagnóstico clínico, la detección de ácidos nucleicos circulantes en sangre es una posibilidad real. También será posible el estudio de la funcionalidad de un determinado ADN implicado en los procesos de metástasis, mecanismo que ya se viene conociendo como "genometástasis" (García-Olmo y García- Olmo, 2001).

Lipoperoxidación

Una molécula reactiva, como es el hidroxilo ($\bullet\text{OH}$), ataca un ácido graso, constituyente de triacilgliceroles o fosfoacilgliceroles. La interacción del radical libre va dirigida al carbono adyacente, a un doble enlace, ocasionando un rompimiento homolítico al sustraer un hidrógeno que forma agua al unirse al radical, mientras que el ácido graso presenta un radical libre (electrón) en el carbono afectado por el hidroxilo. Una vez que a un fosfolípido se le arrebató un electrón, éste busca estabilizar su estructura química y toma el electrón de la molécula próxima, generándose así una reacción en cadena. Los productos de la lipoperoxidación son aldehídos, cetonas, esteroides, alcoholes. Este proceso repetitivo conduce a la membrana a perder sus propiedades fisicoquímicas y culmina con la muerte de la célula.

La lipoperoxidación se asocia con la etiología de diversos padecimientos como son el engrosamiento y rigidez de los vasos sanguíneos (arteroesclerosis), que reduce el adecuado suministro de sangre, la inflamación de las articulaciones (artritis reumatoide), la inflamación y el exceso de mucosidad en los pulmones (enfisema pulmonar), el crecimiento celular maligno e incontrolable (cáncer) y el proceso de envejecimiento celular (Velázquez y cols., 2004).

Los radicales libres son especies químicas que tienen un electrón no apareado, que las habilita como fragmentos moleculares muy reactivos. La producción controlada de radicales libres permite la realización de varios procesos

fisiológicos propios del organismo, como el metabolismo de los alimentos, la respiración y el ejercicio, o bien son generados por factores ambientales como la contaminación industrial, el tabaco, la radiación, los medicamentos, los aditivos químicos en alimentos procesados y los plaguicidas. Sin embargo, un exceso de las especies reactivas en ausencia o disminución de la actividad de los sistemas antioxidantes que las regulan, puede llevar a una condición metabólica denominada estrés oxidante que propicia desde el daño molecular hasta la muerte celular.

Las células han desarrollado mecanismos que las protegen del efecto nocivo de los radicales libres con base en un complejo sistema de defensa constituido por los agentes antioxidantes. Así, cuando se incrementa la producción de radicales libres, estos mecanismos se activan para controlar y estabilizar el ambiente redox intra o extracelular (Hicks, J, 2007).

Es posible cuantificar el daño molecular en fluidos biológicos, para destacar el plasma sanguíneo, dado que permite evaluar el rompimiento o modificación de moléculas y organelos celulares, cuyos productos se incorporan a la circulación para, en el mejor de los casos, ser sometidos a procesos de detoxificación en el hígado y eliminación renal. En contraste las moléculas generadas por el daño oxidante pueden interactuar con otras biomoléculas afectándolas en su estructura y función.

7. METODOLOGÍA

7.1. Tipo de estudio

El presente estudio es de tipo descriptivo - transversal.

En el presente trabajo se estudiaron 25 hombres expuestos (aplicadores) a plaguicidas y 21 hombres "no expuestos" del ejido de Nextipac, Zapopan, en el estado de Jalisco.

7.2. Población

El ejido de Nextipac esta constituido por 153 ejidatarios, de los cuales 102 son hombres y 51 mujeres (Registro del Ejido de Nextipac, 2008).

7.3. Criterios de inclusión y exclusión del grupo expuesto

- a) Criterios de inclusión.
 - Que sean trabajadores agrícolas de Nextipac.
 - Que vivan en Nextipac.
 - Que hayan aplicado plaguicidas en la temporada.
 - Que tengan interés y acepten participar en el estudio.

b) Criterios de exclusión.

- Agricultores que no vivan en Nextipac.
- Trabajadores agrícolas que presenten alguna patología que interfiera en la interpretación de los resultados.
- Que no tengan interés o que no acepten participar en el estudio.
- Trabajadores que después de iniciar el estudio, voluntariamente decidan no continuar.

7.3.1. Criterios de inclusión y exclusión del grupo “no expuesto”

c) Criterios de inclusión.

- Que sean trabajadores agrícolas de Nextipac.
- Que vivan en Nextipac.
- Que no hayan aplicado plaguicidas.
- Que tengan interés y acepten participar en el estudio.

d) Criterios de exclusión.

- Agricultores que no vivan en Nextipac.
- Trabajadores agrícolas que presenten alguna patología que interfiera en la interpretación de los resultados.
- Que no tengan interés o que no acepten participar en el estudio.
- Trabajadores que después de iniciar el estudio, voluntariamente decidan no continuar.

7.4. Tamaño de la muestra

La población de interés es finita y se compone de 102 individuos expuestos directamente e indirectamente al factor de riesgo. Con el objetivo de estimar una proporción (P) en la población con una precisión se necesitó conocer:

- a) Proporción esperada en la población P
- b) Nivel de confianza $100(1 - \alpha)$
- c) Precisión absoluta requerida d (error de muestreo)

y se utilizó la fórmula

$$n_0 = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 P(1-P)}{d^2}$$

Cuando N es grande en comparación con n (es decir $n/N \leq 0.05$), puede pasarse por alto la corrección por población finita.

$$n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0}{N}}$$

Para seleccionar el tamaño de la muestra no fue conveniente ignorar la corrección finita ya que para que n/N fuera menor o igual que 0.05 se tendría que haber elegido una muestra menor o igual que 5 individuos expuestos.

El cálculo del tamaño de la muestra para estimar una prevalencia de enfermedad de 50% ($P = 0.5$) con una precisión de 10% ($d = 0.1$) en la población de 102 individuos ($N = 102$) fue:

$$n_0 = \frac{(1.96)^2(0.5)(0.5)}{(0.1)^2} = 84$$

Al sustituir n_0 en la corrección finita se obtuvo:

$$n = \frac{84}{1 + \frac{84}{102}} = 46$$

Por tanto para estimar una prevalencia de cierta enfermedad en un 50% de las personas se debieron seleccionar 46 individuos por grupo; sin embargo solo se muestrearon 25 individuos expuestos y 21 individuos "no expuestos". El valor de $P = 0.5$ se eligió debido a que es el valor que da el máximo valor de n . El valor $d = 0.1$ indica que existe una probabilidad de 10% de que la muestra no sea del todo representativa de la población (Wayne, W. 2002).

7.5. Consideraciones éticas

En base en la Declaración de Helsinki (1964), y la modificación realizada en la asamblea general de Tokio (2004), todos los individuos tanto expuestos a

plaguicidas como “no expuestos” deberán participar voluntariamente en el estudio, a partir del principio ético de no exponer su salud.

Con estas bases, se aplicaron dos cuestionarios exprofesos, de acuerdo con los objetivos del proyecto, como parte de la entrevista de cada participante.

Para la toma de biomarcadores se siguieron los lineamientos establecidos por la Ley General de Salud de la República Mexicana (Diario Oficial de la Federación, modificado el 14-07-2008).

7.6. Variables

Para el estudio se utilizaron variables relacionadas con el ambiente y su exposición crónica a plaguicidas, así como factores sociodemográficos y relacionadas con los efectos en la salud:

- Ambiente
 - Ingredientes activos utilizados.
 - Tiempo de exposición.
 - Mezclas de compuestos.
 - Capacitación para el manejo de productos y protección y prevención a la salud.
 - Equipo de protección personal.
 - Almacenamiento de productos.

- Sociodemográficos
 - Edad.
 - Sexo.

- Salud
 - Modificaciones en el material genético.
 - Alteraciones en las funciones hepáticas y renales.
 - Sintomatología presentada.
 - Alteraciones en los niveles de colinesterasa en sangre.

7.6.1. Operacionalización de variables

Las variables utilizadas en esta investigación se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Operacionalización de variables

Categoría	Variable	Concepto	Indicador	Escala	Instrumento	Análisis estadístico
	Ingredientes activos utilizados	Productos químicos utilizados para el control de plagas, malezas y enfermedades en la agricultura	Tipo	Discreta	Cuestionario y entrevista	%
	Tiempo de exposición	Duración en que una persona permanece en contacto con un químico, en cierto periodo de tiempo	Años	Discreta	Cuestionario y entrevista	Media, S, rango
Ambiente: Exposición crónica a plaguicidas	Mezclas de compuestos	Unión de dos o más sustancias químicas en proporciones variables que conservan sus propiedades originales para intensificar su potencial dañino	Si / no	Discreta	Cuestionario y entrevista	Media, %
	Capacitación para el manejo de productos y protección y prevención a la salud	Proceso formativo aplicado de manera sistemática y organizada, con el fin de ampliar conocimientos sobre el uso de plaguicidas, los riesgos, prevención y reducción de daños	Si / no	Discreta	Cuestionario y entrevista	%
	Equipo de protección personal	Medidas para evitar las consecuencias perjudiciales que un peligro puede producir a un individuo cuando está expuesto	Si / no	Nominal	Cuestionario y entrevista	%,
	Almacenamiento de productos	Depositar sustancias temporalmente, para fines específicos	Sitio de almacenamiento	Nominal	Cuestionario y entrevista	%,
Sociodemográficos	Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Años	Discreta	Cuestionario y entrevista	Media, S
	Sexo	Distinción biológica que clasifica a las personas en hombre y mujer	Masculino y femenino	Nominal	Cuestionario y entrevista	%, P
Salud: Efectos a la salud	Modificaciones en el material genético	Cambios en la estructura molecular en las células y su contenido durante y después de la mitosis	ADN circulante y Lipoperoxidación	Discreta	Análisis de sangre	Media, S, rango, %
	Alteraciones en las funciones hepáticas y renales	Cambios en las condiciones hematológicas y de las funciones hepáticas y renales	Análisis de constantes laboratoriales	Discreta	Biometría hemática, pruebas de función hepática, química sanguínea, examen general de orina	%, Media, S, rango
	Sintomatología	Conjunto de signos y síntomas que caracterizan un proceso biológico, se presentan asociados a la exposición de plaguicidas	No / Si	Nominal	Cuestionario y entrevista	%, P, tasa
	Alteraciones en los niveles de colinesterasa en sangre	Enzimas que catalizan la hidrólisis de ésteres de la colina	Análisis para la determinación de colinesterasas	Discreta	Determinación enzimática	Media, S, rango

7.7. Instrumentos

Los instrumentos que se utilizaron fueron un cuestionario de historia ocupacional, particularmente, exposición a plaguicidas, ingredientes activos utilizados, protección personal y almacenamiento de productos; un cuestionario clínico para este tipo de protocolos, la toma de muestras de sangre periférica y de orina para su análisis.

A todos los participantes se les realizó una exploración física y se les elaboró una historia clínica, esta incluyó antecedentes familiares de cáncer, problemas de fertilidad y malformaciones congénitas; problemas de descendencia con sus parejas tales como abortos, muerte neonatal, partos prematuros y bajo peso al nacer; así como la sintomatología presentada.

Los estudios de laboratorio incluyeron los siguientes análisis:

Biometría hemática, química clínica, perfil de lípidos, pruebas funcionales hepáticas, cuantificación de colinesterasa eritrocítica, perfil de lipoperoxidación y cuantificación de ADN circulante, así como un examen general de orina.

La obtención de las muestras sanguíneas, así como los análisis clínicos, se realizaron bajo los procedimientos éticos estándar y por profesionales acreditados para dicho proceso, cada participante fue informado de los objetivos y alcances del estudio y firmó su carta de consentimiento.

7.8. Descripción de las técnicas de laboratorio

Para medir las posibles alteraciones de colinesterasa eritrocítica en los trabajadores agrícolas se utilizó el método modificado de Michel.

Para cuantificar las posibles alteraciones a nivel celular en los trabajadores agrícolas, se realizaron las pruebas toxicológicas de ADN circulante y Lipoperoxidación.

7.8.1. Colinesterasa eritrocítica

Método Modificado de Michel

Con el método modificado de Michel la medición de la colinesterasa se basa en la liberación de ácido acético de la acetilcolina que causará un descenso en el pH de un sistema amortiguador. La proporción en la que desciende el pH esta en función de la actividad de la colinesterasa.

Para el análisis de la colinesterasa eritrocítica se prepararon las siguientes soluciones:

Solución amortiguadora: barbital sódico (4.1236 g.) y fosfato monopotásico (KH_2PO_4) 0.1371 g. fueron disueltos en 900 ml. de agua destilada previamente

hervida y enfriada a 25°C. Se agregó el cloruro de potasio (KCl) 44.730 g. y se disolvió. Se añadieron 28 mL de HCl 0.1 N y llevar a 1 litro con agua destilada. Se ajustó el pH a 8 con HCl 0.1 N ó NaOH 0.1 N y se llevó a un litro con agua destilada. Después se le agregaron unas cuantas gotas de tolueno y se mantuvo en el refrigerador. La solución fue estable durante tres semanas.

Para la preparación del sustrato se utilizó yoduro de acetilcolina (Merck, Darmstadt, Alemania Occ.), 0.11 M. y se disolvieron 3.0 g. de yoduro de acetilcolina en 90 ml. de agua destilada previamente hervida y enfriada a 25°C. Se llevo a 100 ml. con agua destilada. Se agregaron 5 gotas de tolueno y se mantuvo en refrigeración hasta su utilización. La solución fue estable durante tres semanas.

Toma de muestras de sangre y conservación:

Se colectaron 5 ml. de sangre venosa en un tubo de 10 ml. con heparina como anticoagulante. Las muestras que presentaron hemólisis fueron descartadas. Todas las muestras fueron centrifugadas a 3500 rpm durante 10 min y el plasma fue transferido a tubos limpios. Se realizó un lavado de los eritrocitos con NaCl al 0.9%. El paquete de eritrocitos fue mezclado con 5 ml. de solución salina y después centrifugado a 3500 rpm. El sobrenadante y la capa superior fueron descartados, con lo cual se obtuvo un botón de eritrocitos lavados. En la mayoría de los casos la cuantificación de la actividad de la colinesterasa se realizó el mismo día. Las muestras que no se pudieron procesar el mismo día

de la toma se conservaron a una temperatura de entre 0-5°C por un tiempo máximo de cuatro días.

El botón de eritrocitos se mezcló y se metió en el baño. Se tomó lectura del pH a 2.5 minutos, pasados 4 minutos del tiempo 0 se agregaron 0.4 mL. de substrato en el tubo 2, se mezcló y restituyó el tubo al baño, se tomó el pH a los 6.5 minutos después del tiempo 0. De este modo cada cuatro minutos, se añadió substrato a un tubo y se tomó lectura del pH exactamente 2.5 minutos después. De esta manera el protocolo de análisis fue de 17 observaciones en dos horas, se lavó el electrodo entre cada dos determinaciones, y se usó agua bidestilada y se secó cuidadosamente entre cada una de las observaciones.

Después de una hora exacta de incubación a 25°C se leyó nuevamente el pH de las soluciones en los tubos; a los 62 ½ minutos, 66 ½ minutos, 70 ½ minutos, etc., después del tiempo 0.

Cálculos:

$\text{pH (2 ½ minutos)} - \text{pH (62 ½ minutos)} = \text{cambio de pH por hora (} \Delta \text{ de pH/ hora)}$.

$\text{Número de colinesterasa} = \Delta \text{ pH/hora} \times 100$

7.8.2. Lipoperoxidación

Cuantificación de compuestos reactivos al ácido tiobarbitúrico (CRAT) y capacidad antioxidante total del plasma (CATP)

Para valorar el daño celular producido por la exposición crónica a la mezcla de tóxicos, se realizó la cuantificación de compuestos reactivos al ácido tiobarbitúrico (TBA). El malondialdehído (MDA) y otros aldehídos al reaccionar con dos moléculas de TBA, bajo condiciones de acidez y temperatura controladas, forman un cromógeno rojo (MDA-TBA), que puede ser medido por espectrofotometría a 532 nm. La intensidad de color de este compuesto es proporcional a la concentración del malondialdehído en la muestra, el cual se consideró como indicador del daño causado por los tóxicos, debido a la generación de radicales de oxígeno libres.

La capacidad antioxidante del plasma se expresó en unidades y se refiere a la diferencia que resulta al comparar la lectura del tubo que contiene plasma, miscelas de ácidos grasos y agentes oxidantes (FeCl_2 , H_2O_2) con la obtenida del tubo que solo contiene plasma. Esto al tomar en consideración, la proporción de plasma empleada en ambos tubos.

El tubo 2 "fentom" se refiere al tubo al cual se han agregado los oxidantes (FeCl_2 , H_2O_2) para desencadenar la reacción de oxidación.

Para realizar estas cuantificaciones se prepararon las siguientes soluciones:

Se preparó un amortiguador Tris-HCl 7.2 mM, pH 8, y se mantuvo en refrigeración a 4°C.

Se preparó una solución de ácido tiobarbitúrico (TBA, Sigma) al 0.375% en ácido clorhídrico (HCl) al 0.2N, la cual fue disuelta por calentamiento (45 a 55°C) y se guardó a temperatura ambiente hasta que fue usada.

Las mezclas de ácidos grasos se prepararon con 5µL de ácido linolénico (90-µM), 5µL de ácido linoléico (90-µM) y 1990 µL de amortiguador Tris-HCl 7.2 mM, pH 8, para completar 2ml. de solución; se utilizó un frasco ámbar y se agitó con vórtex por 10 seg. y posteriormente se colocó en hielo por 30 seg., este procedimiento se repitió 4 veces. Esta solución fue preparada en el momento de su utilización.

Se preparó también una solución de cloruro ferroso (FeCl_2) para la cual se disolvieron 0.199 g de FeCl_2 en 10 mL de agua (H_2O) para obtener 1 µmola/10µL.

En un tubo Eppendorf® de 2 mL se mezclaron 100 µL de H_2O_2 y 780 µL H_2O , para obtener 1 µmola/1µL. Esta preparación se mezcló con una micropipeta con cuidado de no formar burbujas y se mantuvo en hielo.

Se enumeraron cinco tubos de vidrio a los cuales se les agregó los siguientes reactivos en las concentraciones que se señalan en la Tabla 8.

Tabla 8. Composición de los tubos para cuantificar los compuestos reactivos al TBA y la capacidad antioxidante del plasma

	TUBO	TRIS (μL)	PLASMA (μL)	MISCELAS (μL)	H ₂ O ₂ (μL)	FeCl ₂ (μL)	TBA (μL)	HCl 0.2N (μL)
Calibrar	0	500					1000	500
Tris + miscelas (mínimo)	1	490		10			1000	500
Miscelas + fenton (máximo)	2	475		10	5	10	1000	500
Plasma basal	3	400	100				1000	500
Capacidad antioxidante total del plasma	4	470	5	10	5	10	1000	500

Cuando se agregó el FeCl₂, los tubos se incubaron a 37°C por 15 mm; inmediatamente después de la incubación, se agregó la cantidad indicada de TBA y se incubaron en baño maría por 15 min, posteriormente se dejaron enfriar a temperatura ambiente y se les agregó, la cantidad indicada de HCl 0.2N. Una vez que todos los tubos tenían los reactivos que se indican en la Tabla 11, se leyeron en un espectrofotómetro (JenWay 6405 Uv/Vis) a una longitud de onda de 532 nm.

7.8.3. ADN Circulante

Para la identificación y cuantificación del ADN Circulante se utilizó la técnica ChargeSwitch™.

La técnica ChargeSwitch™ es una nueva tecnología basada en camas magnéticas que provee una carga de la superficie intercambiable en función del pH del buffer circundante para facilitar la purificación del ácido nucleico. En condiciones de pH bajo, las camas del CST™ tendrán una carga positiva que une la carga negativa del ácido nucleico backbone. Las proteínas y los otros contaminantes no unidos, son simplemente lavados en una solución acuosa amortiguadora.

Para eludir ácidos nucleicos, la carga en la superficie de la cama fue neutralizada por el incremento del pH a 8.5 se empleó una elusión buffer baja en sal. El ADN purificado se eluyó instantáneamente en esa solución, quedando listo para su uso en “downstream” (se relaciona con la forma en que se asocian las bases).

El kit ChargeSwitch™ gDNA de 1 ml. de suero permitió una eficiente y rápida purificación del ADN genómico a partir de muestras de suero humano de 0.2-1 ml. Después de preparar las “lisis”, fue posible purificar ADN en menos de 15 min.

El kit de ChargeSwitch™ gDNA de 1 ml. de suero está diseñado para permitir el aislamiento de hasta 200 ng de ADN genómico a partir de muestras de suero humano fresco o congelado de 0.2-1 ml. con o sin EDTA. El ADN purificado puede ser empleado en “downstream” incluyendo PCR y qRT-PCR.

La solución amortiguadora CST™ (E5; 10 mM Tris-HCl, pH 8.5) esta provista con el kit para la elusión del ADN a partir de las camas magnéticas. Para mejores resultados, se usó la solución de elusión (E5) para eludir el ADN.

Para inducir una “lisis” a partir de 1 ml. de muestra de suero, se siguió el siguiente procedimiento:

Se puso una muestra de suero en un tubo estéril para microcentrífuga. Se agregaron 730 µl de solución de “lisis”. Se utilizó una pipeta de 1ml., se mezcló 5 veces, para establecer hasta 900 µl de mezcla. Se incubó a temperatura ambiente durante 20 minutos para “lisar” la muestra.

Para la unión del ADN se hizo girar el tubo que contiene las camas magnéticas, se agregaron 250 µl de solución buffer de purificación CST™ (N7) en la muestra digerida. Se agregaron 30 µl de las camas magnéticas CST™ y con la pipeta se tomó y soltó 5 veces para mezclar.

Se incubó a temperatura ambiente durante 2 min para permitir que el ADN se uniera a las camas magnéticas del CST™.

Se colocó la muestra en el MagnaRack™ durante 3 minutos o hasta que se formó un pequeño botón.

Para el lavado del ADN se agregó 1 ml. de solución amortiguadora de lavado CST™ (W12) en el tubo y se utilizó la pipeta para tomar y soltar 5 veces para resuspender de las camas magnéticas.

Para la elusión del ADN se agregaron 50 µl de solución buffer de elusión del CST™ (E5) (o solución buffer TE, pH 8.5) al tubo y se utilizó la pipeta para tomar y soltar 10 veces para resuspender las camas magnéticas. Se incubó a temperatura ambiente durante 2 min. Se colocó la muestra en el MagnaRack™ durante 1 min o hasta que las camas hayan formado un botón.

Sin retirar el tubo del MagnaRack™, se removió el agregado que contenía el ADN a un tubo para microcentrifuga estéril.

El ADN purificado, se almacenó a una temperatura de -20°C, para su posterior cuantificación.

7.9. Análisis estadístico

La comparación de los valores de las variables de estudio entre los grupos expuestos y “no expuestos” a plaguicidas se elaboró con el análisis estadístico multivariado Cluster. Después de obtener los datos en los cuestionarios de exposición a plaguicidas e historia clínica, se realizaron agrupaciones en cada uno de los grupos, con el fin de encontrar similitudes más específicas entre los trabajadores.

En la figura 2 se muestra el seguimiento de la población para un estudio transversal.

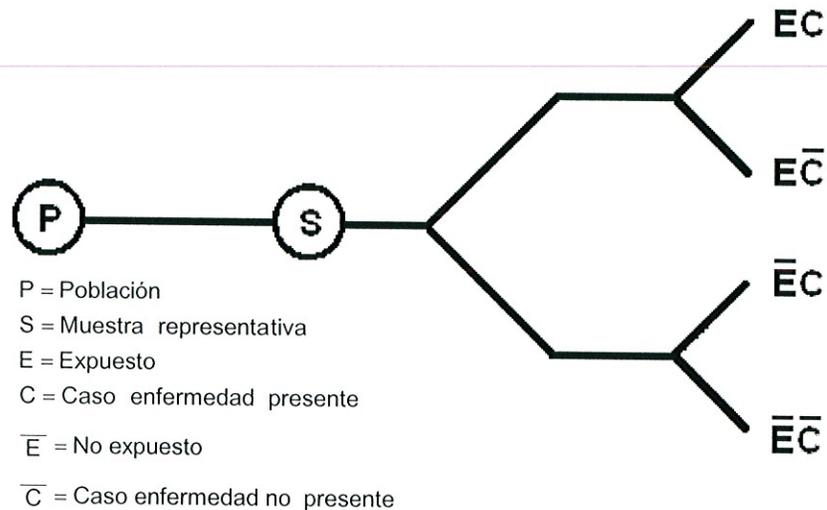


Figura 2. Representación gráfica de un estudio trasversal

En los estudios transversales, como sólo se tienen las prevalencias, las medidas de asociación que se pueden obtener son la razón de prevalencias (RP). Para calcular estas medidas de asociación se construyó una tabla de cuatro celdas donde en las columnas se registra el número de enfermos y de no enfermos, y en los renglones el número de expuestos y “no expuestos”.

	Enfermos	No enfermos	
Expuesto	A	b	a + b
No expuestos	C	d	c + d
	a + c	b + d	

donde

$$P_e = \frac{a}{a+b} = \text{prevalencia de la enfermedad en individuos expuestos.}$$

$$P_o = \frac{c}{c+d} = \text{prevalencia de la enfermedad en individuos no expuestos.}$$

$$RP = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \text{razón de prevalencias.}$$

La razón de prevalencia (RP) indica en que grupo es mayor la prevalencia. Un valor de uno se interpreta como igual prevalencia de enfermedad entre expuestos y "no expuestos". Un valor mayor de uno significa que la prevalencia es mayor en los expuestos que en los "no expuestos". Un valor menor a uno significa que la prevalencia es menor en los expuestos que en los "no expuestos".

Los intervalos de confianza para las medidas de asociación se construyeron con la siguiente fórmula:

$$100(1-\alpha)\% \text{ CI} = RP^{1 \pm \left(\frac{z}{x}\right)}$$

donde

$$\chi^2 = \frac{(|ad - bc| - \frac{1}{2n})^2 (n)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$$

$$Z = z_{1-\alpha/2}$$

$\alpha =$ es el nivel de significación.

8. DESCRIPCIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO

Localización

Dentro del municipio de Zapopan, Jalisco, se encuentra la localidad de Nextipac, así como su zona de producción agrícola, en el Valle de Tesistán. El núcleo de población de Nextipac, se localiza en las coordenadas $103^{\circ} 31' 32''$ de longitud oeste y $20^{\circ} 46' 00''$ de latitud norte. La zona productiva tiene una altura sobre el nivel del mar de 1640 m. La palabra Nextipac proviene de las palabras náhuatl: “nextli” (ceniza) e “icpac” (en lo alto); “en lo alto de las cenizas”.

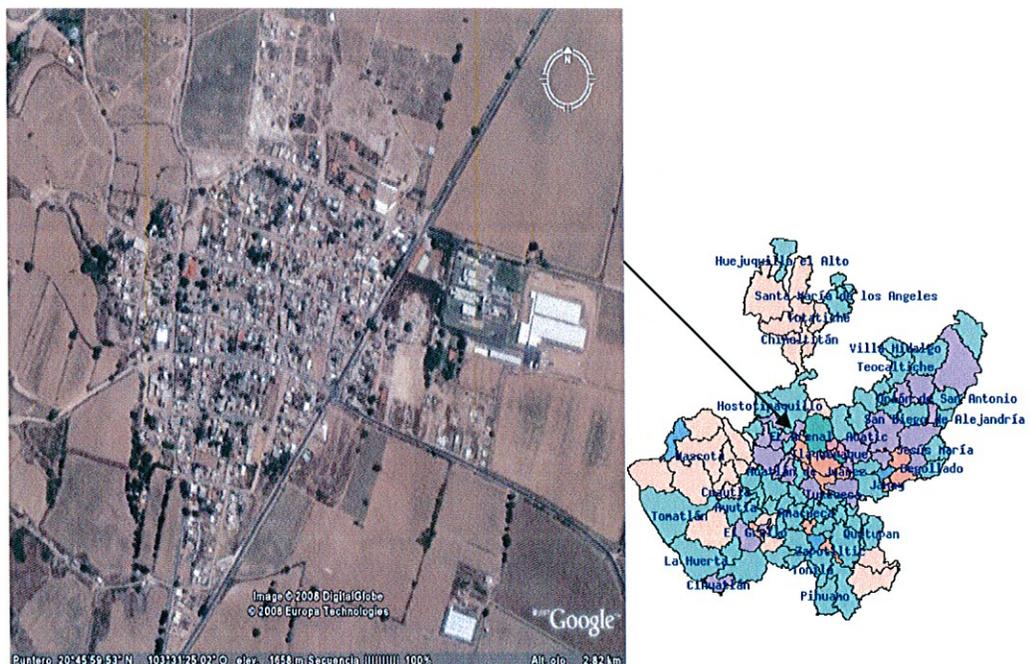


Figura 3. Ubicación geográfica de Nextipac, Zapopan, Jalisco

Fuente: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI, 2005) y Google Earth.

Características del medio físico

El clima que domina en Nextipac, es semicálido subhúmedo con lluvias en verano, de humedad media. La temperatura media anual es de 20°C y la precipitación total anual varía entre 800 a 1000 mm (Cuaderno Estadístico Municipal, 2002).

La planicie llamada Valle de Tesistán tiene una pendiente de hasta el 5% por lo que se considera entre plana y moderadamente ondulada. Los suelos agrícolas de la zona son de tipo ácido y clasificados como regosoles, con textura predominante franco-arenosa. La conjunción de los factores climáticos y edáficos le dan a la zona un potencial de rendimiento de hasta 11 ton/ha de maíz (Curiel y cols., 1995). La superficie agrícola de Nextipac es de aproximadamente 2,751 hectáreas entre propiedad privada y ejidal.

Características del medio social

Actualmente Nextipac se desarrolla a un paso acelerado, cuenta con tres accesos, uno directamente por Zapopan que cruza por la zona militar de la mojonera, otro por la venta del Astillero sobre la carretera de Nogales y uno más que llega de Tesistán (Hernández, I. 2006).

En base al II Censo de Población 2005 (INEGI, 2005) en la localidad de Nextipac hay una población total de 3,398 habitantes, de éstos 1,707 son

hombres y 1,691 mujeres. La población económicamente activa, de acuerdo al XII Censo General de Población y Vivienda 2000 (INEGI 2000) es de 813 personas; de éstas, 184 personas trabajan en el sector primario (población ocupada que trabaja en la agricultura, ganadería, silvicultura, caza o pesca), 293 en el sector secundario (población ocupada que trabaja en la minería, generación y suministro de electricidad y agua, construcción o industria manufacturera) y 298 en el sector terciario (población ocupada que trabaja en el comercio, en el transporte, los servicios financieros, los cuales ofrecen servicios profesionales en el gobierno u otros servicios).

Características del medio productivo

Según los datos proporcionados por las autoridades ejidales existen 153 ejidatarios y aproximadamente 300 posesionarios, los cuales son cabezas de familia.

La principal actividad productiva de los pobladores es la agricultura (mecanizada continua) y el cultivo más importante es el maíz, producido bajo el sistema llamado de humedad residual con un rendimiento promedio de 4.5 ton/ha. Esta producción se destina en su mayoría para la comercialización en grano, y en una pequeña proporción para el autoconsumo.

Este sistema productivo se caracteriza por una explotación continua e intensiva de los suelos, lo que ha generado niveles notables de degradación física,

química y biológica. Esta condición de degradación ha hecho indispensable la aportación de mejoradores del suelo para mantener su fertilidad como materia orgánica y compostas; la aplicación de agroquímicos que garanticen la fertilidad del suelo como los fertilizantes químicos, y la seguridad de los cultivos contra el ataque de plagas y enfermedades mediante la aplicación de plaguicidas.

Descripción del sistema de producción agrícola en Nextipac

El sistema de producción de maíz de humedad residual en Nextipac, de acuerdo a lo referido por Rangel, R. (2005), ha tenido cambios en las actividades culturales. Esto es, se han eliminado las operaciones manuales como casanguear, que consiste en controlar las malas hierbas manualmente; la roza, que consiste en cortar la milpa junto con la mazorca cuando está sazón (estado lechoso-masoso); el moneo, que es el amontonamiento de las milpas rozadas para que se sequen junto con el maíz; y la pizca manual, donde utilizan canasta y pizcador de mano. Otra actividad que se ha eliminado es la aplicación de fertilizante nitrogenado gasificado por inyección al suelo en forma de amoníaco anhidro.

Las plagas del suelo más comunes son: diabrótica (*Diabrotica spp*), gallina ciega (*Phyllophaga spp*), gusano de alambre (*Cebrio spp*) y gusano de la raíz (*Colaspis hypochlora*).

Las plagas del follaje más comunes son: gusano cogollero (*Spodopetra frugiperda*) y el gusano soldado (*Pseudaletia unipuncta*).

Las malezas más comunes son: chayotillo (*Sycius laciniata*, *S. angulatus*), sabanilla (*Brachiaria plantaginea*), quelite (*Amaranthus spp*), aceitilla (*Bidens pilosa*), coquillo (*Cyperus spp*), quebraplatos (*Ipomoea spp*), verdolaga (*Portulaca oleracea*), grama (*Cynodon dactylon*), zacate Jonson (*Sorghum halepense*), tacote (*Helianthus spp.*), entre otras muchas.

La primera aplicación de insecticidas se hace durante la siembra para el control de plagas de suelo, se aplican junto con la primera fertilización. Estos insecticidas vienen en presentación granulada o en polvo.

Si se presentan plagas del follaje se hacen las aplicaciones necesarias hasta controlar las plagas. Los plaguicidas para plagas del follaje generalmente están en presentaciones líquidas, polvos solubles o emulsiones.

Los herbicidas son aplicados desde la etapa preemergente del cultivo y el inicio de la temporada de lluvias. La mayoría de los herbicidas están en presentaciones compatibles para su aplicación por aspersión.

Actualmente, el calendario de labores del sistema de producción de maíz de humedad residual consta de las actividades que se indican en la tabla 9.

Tabla 9. Calendario de actividades en el sistema de producción de maíz de humedad residual en Nextipac

Actividades	MESES											
	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Rastreo	x	x										
Barbecho o subsuelo	x	x	x									
Siembra				x	x							
Fertilización en la siembra						x						
Control de plagas del suelo				x	x							
Control de malezas preemergentes							x	x				
Primera escarda						x						
Primera fertilización nitrogenada						x						
Segunda escarda						x						
Control de malezas							x	x				
Segunda fertilización nitrogenada						x						
Control de plagas del follaje						x	x	x	x			
Cosecha											x	

Fuente: Rangel, R. 2005.

9. RESULTADOS

La investigación para evaluar los riesgos a la salud por exposición crónica a plaguicidas en los trabajadores agrícolas de Nextipac, Jalisco, se desarrolló en la época de mayor exposición laboral a plaguicidas por el ciclo agrícola de maíz de humedad. El periodo comprendió de mayo a agosto 2006, e incluyó el muestreo y análisis de las muestras biológicas, así como la aplicación de cuestionarios de historia de exposición e historia clínica de la población de estudio.

Características de los plaguicidas utilizados en las actividades agrícolas de Nextipac, Jalisco

Los plaguicidas utilizados por los agricultores de Nextipac en la temporada en la que se realizó la investigación fueron: Faena®, Lorsban®, Mustang®, Counter®, Hercules®, Furadan®, Gesaprim®, Volatan®, Cevin®, Tamaron®, Caubiol®, Catan®, Esteron®, Tordon®, Combi® y Novacron®. En la tabla 10, se muestran los principales productos comerciales utilizados, así como su tipo, grupo químico al que pertenecen, ingrediente activo que contienen y su clasificación toxicológica.

Tabla 10. Plaguicidas utilizados en Nextipac

Nombre comercial	Tipo	Grupo químico	Ingrediente activo	Clasificación Toxicológica
Lorsban®	Insecticida	Organofosforado	Clorpirifos®	IV
Counter®	Insecticida	Organofosforado	Terbufos®	Ib
Tamaron®	Insecticida	Organofosforado	Metamidofos®	II
Gesaprim®	Herbicida	Triazinas	Atrazina®	IV
Furadan®	Insecticida	Organofosforado	Carbofuran®	Ia
Hercules®	Insecticida	Organoclorado	Toxafeno®	II

De los plaguicidas utilizados el 83% fueron insecticidas y el 17% herbicidas. Del 60% de los plaguicidas que no fueron identificados por su nombre por los agricultores, se especifico que 87% fueron mezclas de productos.

Los principales ingredientes activos de los plaguicidas fueron en orden de importancia Clorpirifos®, Terbufos®, Metamidofos®, Atrazina®, Carbofuran® y Toxafeno® (figura 4).

Ingredientes activos de los plaguicidas

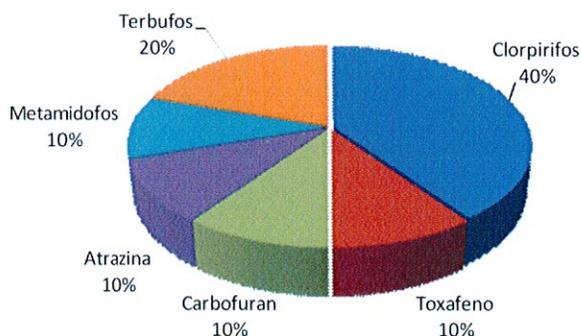


Figura 4. Ingredientes activos que contienen los plaguicidas utilizados por los agricultores expuestos

El grupo químico más utilizado por los agricultores fue el organofosforado, seguido de organoclorado y triazinas (figura 5).



Figura 5. Grupo químico al que pertenecen los plaguicidas utilizados por los agricultores expuestos

La clasificación toxicológica a la que corresponden los ingredientes activos utilizados, se muestran en la figura 6.

Categoría de toxicidad de los plaguicidas

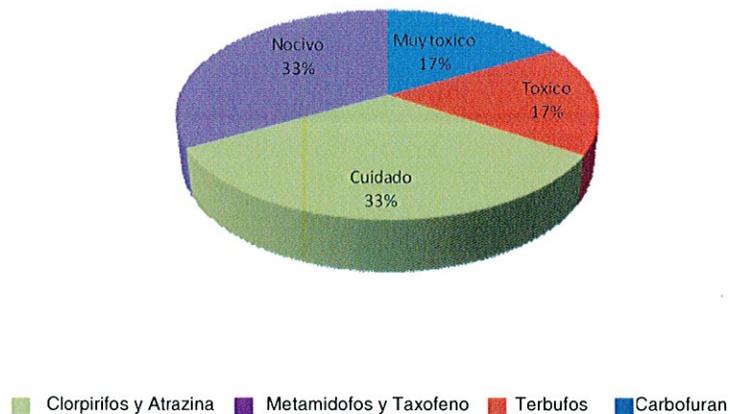


Figura 6. Categoría de toxicidad de los plaguicidas utilizados por los agricultores expuestos.

En la tabla 11, se muestran las etapas de aplicación de los plaguicidas, según el objetivo control.

Tabla 11. Objetivos de control de plagas y temporada de aplicación de plaguicidas en Nextipac, Jalisco

Actividad	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Número de aplicaciones
Control de plagas del suelo							1
Control de malezas en preemergencia							1
Control de malezas							1
Control de plagas del follaje							2

Fuente: Rangel, R. 2005

Para los tres primeros objetivos de control, plagas de suelo, malezas en preemergencia y malezas en etapa vegetativa, los agricultores hicieron solamente una aplicación; para el control de plagas del follaje algunos agricultores hicieron dos aplicaciones.

En la tabla 12, se muestran los efectos de toxicidad de plaguicidas realizadas por la Agencia de Protección al Ambiente de los Estados Unidos (por su siglas en inglés EPA) en animales y en humanos.

Tabla 12: Efectos de toxicidad de plaguicidas realizados por la EPA

Nombre comercial	Ingrediente activo	Efectos en animales	Efectos en humanos	Fuente
Hercules®	Toxafeno®	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta carcinogénica. • Aumento en la incidencia de carcinomas hepatocelulares. • Nódulos neoplásicos (adenomas). • Incidencia de tumores tiroideos y cáncer de hígado. 	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinógeno humano. • Desarrollo de carcinomas hepáticos. • Dilatación en riñones. 	<p>http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0346.htm Fecha de consulta: 28-05-08</p>
Gesaprim®	Atrazina®	<ul style="list-style-type: none"> • Disminuciones en células rojas, hemoglobina y hematocrito. • Aumentó la hiperplasia de glándulas mamarias. • Necrosis coagulativa centrolobular en el hígado. • Disminuyo el peso del hígado y riñones. • Aumento la hiperplasia epitelial de la próstata. • Degeneración muscular (músculo femoral) y retinal. • Síndrome cardiopatía. 	<ul style="list-style-type: none"> • Problemas circulatorios. • Deformación en el corazón. 	<p>http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0209.htm Fecha de consulta: 28-05-08</p>
Lorsban®	Clorpirifos®	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos teratogénicos, en altas dosis afectan a las madres en animales de laboratorio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Visión borrosa. • La función del plasma en la sangre es cambiante. 	<p>http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0026.htm Fecha de consulta: 28-05-08</p>
Counter®	Terbufos®	<ul style="list-style-type: none"> • Daños a los ojos y estómago. • Alteraciones en el desarrollo fetal. • Inhibición de la colinesterasa. • No causan efectos de nacimiento a excepción de situaciones extremas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad incluye; náuseas, cólicos abdominales, vómitos, sudoración excesiva, diarrea, opresión en el pecho, visión borrosa, fatiga, dolor de cabeza, trastornos en el habla y confusión. • Pérdida de memoria, irritabilidad, reflejos lentos y ansiedad. 	<p>http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/ext/toxnet/pyrethrines-ziram/terbufos-ext.html#4#4 / Fecha de consulta: 28-05-08</p>
Tamaron®	Metamidofos®	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución en el porcentaje de hembras fértiles. • Reducción en el peso del cuerpo durante el periodo previo al apareamiento. • Inhibición de la colinesterasa en el plasma. 		<p>http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0250.htm Fecha de consulta: 28-05-08</p>
Furadan®	Carbofuran®	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del plasma, hematocritos y hemoglobina. • Degeneración semiferosa tubular testicular, formación de células gigantes, aspermia e hiperplasia uterina. 		<p>http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0218.htm Fecha de consulta: 28-05-08</p>

Descripción de las características de la población

La población de estudio se integró por 25 hombres expuestos a plaguicidas y 21 hombres “no expuestos”, la edad promedio del grupo expuesto fue de 43 años (43 ± 6.0), y “no expuesto” de 45 años (45 ± 7.9); el nivel de escolaridad fue de primaria, con un tiempo promedio de exposición a plaguicidas de 19 años (19 ± 6.2). El grupo expuesto se caracterizó por una exposición a plaguicidas a través de la aplicación de los productos; el grupo “no expuesto” se caracterizó por no aplicar productos en el periodo del estudio.

La temporada anual de mayor exposición fue de 5 meses de abril a agosto, caracterizada por el contacto y exposición a plaguicidas en actividad laboral. En este periodo los trabajadores agrícolas se expusieron de 4 a 5 veces por la aplicación de los productos, sin embargo debido a malas prácticas de almacenamiento de los plaguicidas en las viviendas, la exposición fue permanente durante todo el año.

En promedio fueron 6 tipos de plaguicidas comerciales que la población de estudio utilizó con mayor frecuencia, aunque un 60% de los agricultores no recordaron el nombre comercial de los productos que utilizaron y la mayoría utilizó mezclas de productos.

Dentro de la población de estudio, reportaron casos de intoxicación correspondiente al 20% de la muestra (figura 7).

Intoxicados

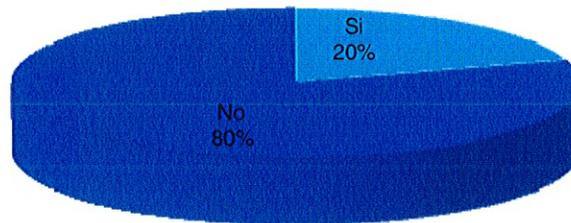


Figura 7. Trabajadores agrícolas expuestos que sufrieron intoxicación.

El almacenamiento de plaguicidas y sobrantes de productos en las viviendas representó un riesgo para la salud de los trabajadores agrícolas por la exposición no solo en la temporada de aplicación sino durante todo el año (figura 8).

Almacenamiento de plaguicidas

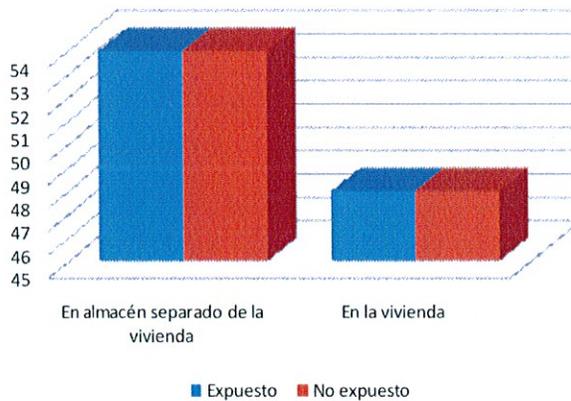


Figura 8. Lugares utilizados por los trabajadores agrícolas para almacenar los plaguicidas

Los hábitos de manejo de plaguicidas que fueron identificados como peligrosos realizados por los trabajadores agrícolas durante la aplicación de plaguicidas fueron los siguientes:

- Combinar los productos, con preparado de mezclas para hacerlo más efectivo en el control de plagas o malezas, con desconocimiento de su toxicidad y la forma en la que afectó la salud de los agricultores.
- No cambiar de ropa al final de la aplicación, lo cual posibilita el ingreso de los plaguicidas al organismo.
- Ingerir alimentos y bebidas durante la aplicación.
- No utilizar equipo de protección personal, limitándose al uso de sombrero y pañuelo para cubrir la boca.
- Soplar con la boca las boquillas de los aspersores para destaparlos, lo que representó una importante vía de ingreso al organismo en forma oral, al contacto con las boquillas contaminadas.

Aspectos relacionados con la salud de los trabajadores agrícolas

En la historia clínica realizada, los antecedentes familiares que los trabajadores agrícolas refirieron fueron: problemas de fertilidad, malformaciones congénitas y cáncer.

El principal problema reproductivo identificado como elemento importante en las parejas de los trabajadores agrícolas fueron los abortos, que constituyó un 34% de la muestra.

Los principales signos y síntomas que la población de estudio presentó fueron calambres musculares, vértigos, dolores abdominales, visión borrosa, opresión torácica, cefalea y náuseas.

En la exploración física que se realizó se observó conjuntivitis, rinitis, dermatitis, faringitis, alteraciones de pigmentación y otitis.

Análisis de laboratorio realizados a los trabajadores agrícolas

En las tablas 13 y 14 se describen los resultados de los análisis de laboratorio de los grupos expuesto y “no expuesto, así como las variables (color amarillo) con datos fuera del valor de referencia con respecto al máximo valor en el intervalo de confianza.

Tabla 13. Análisis de laboratorio del grupo expuesto

Variable	Unidades	Valor de referencia	Media	Desviación estándar	Error Est. de la media	IC 95%	
						Límite inferior	Límite superior
ADN circulante	Ng/ml	0	90.80	31.35	± 6.27	77.9	103.7
Lipoperoxidacion	nmol/mL	20	41.85	55.55	± 11.11	18.9	64.8
Colinesterasa Eritrocítica	Delta de Ph / hora	0.97 - 2.52	1.59	0.18	± 0.04	1.5	1.7
Eritrocitos	millones	3.6 - 5.3	5.30	0.40	± 0.08	5.1	5.5
Hemoglobina	g/dl	11.3 - 15.7	16.20	0.95	± 0.19	15.8	16.6
Hematocrito	%	32.6 - 47.5	47.50	2.95	± 0.59	46.3	48.7
Vol. Globular medio	fl	80.3 - 103.4	89.69	3.68	± 0.74	88.2	91.2
Plaquetas	miles/ul	134 - 377	236.00	67.72	± 13.54	208.0	264.0
Leucocitos	K/UL	2.6 - 10.3	6.75	1.32	± 0.26	6.2	7.3
Bilirrubinas totales	Mg/dl	0 - 1.1	0.92	0.52	± 0.10	0.7	1.1
Bilirrubina directa	Mg/dl	0 - 0.3	0.21	0.12	± 0.02	0.2	0.3
Bilirrubina indirecta	Mg/dl	0	0.67	0.38	± 0.08	0.5	0.8
Fosfatasa alcalina	U/L	40 - 129	120.12	33.85	± 6.77	106.1	134.1
Albúmina	g/dl	3.4 - 4.8	4.67	0.23	± 0.05	4.6	4.8
Globulina	g/dl	0	3.08	0.43	± 0.09	2.9	3.3
R A/G		0	1.53	0.25	± 0.05	1.4	1.6
Transaminasa glutámico oxalacética	U/L	0 - 37	33.72	14.96	± 2.99	27.5	39.9
Transaminasa glutámico pirúvica	U/L	0 - 41	40.40	23.76	± 4.75	30.6	50.2
Urea	Mg/dl	10 - 50	33.68	12.77	± 2.55	28.4	39.0
Creatinina	Mg/dl	0.7 - 120	1.21	0.75	± 0.15	0.9	1.5
Ácido úrico	Mg/dl	3.4 - 7.0	6.47	1.58	± 0.32	5.8	7.1
Segmentados	%	40 - 74	56.28	7.40	± 1.48	53.2	59.3
Bandas	%	0 - 6	1.88	1.39	± 0.28	1.3	2.5
Linfocitos	%	12 - 46	33.84	6.18	± 1.24	31.3	36.4
Monolitos	%	1 - 13	4.04	2.59	± 0.52	3.0	5.1
Eosinofilos	%	0 - 7	3.64	2.02	± 0.40	2.8	4.5
Basofilos	%	0 - 3	0.36	0.49	± 0.10	0.2	0.6
Glucosa	Mg/dl	70 - 110	98.32	21.50	± 4.30	89.4	107.2
Hem.C.Media	Pg/cel	26.0 - 34.4	30.52	1.38	± 0.28	30.0	31.1
Neutrofilos	%	40 - 85	58.16	7.58	± 1.52	55.0	61.3
Colesterol total	Mg/dl	0 - 200	167.32	56.90	± 11.38	143.8	190.8
Triglicéridos	Mg/dl	0 - 200	179.64	103.96	± 20.79	136.7	222.6
Colesterol de alta densidad	Mg/dl	0 - 55	42.64	8.75	± 1.75	39.0	46.3
Colesterol de baja densidad	Mg/dl	65 - 175	105.12	18.08	± 3.62	97.7	112.6
Gama Glutamiltanspetirasa	U/L	10 - 71	46.12	38.41	± 7.68	30.3	62.0
Proteínas totales	g/dl	6.6 - 8.7	7.75	0.50	± 0.10	7.5	8.0

En el grupo expuesto, las variables fuera del valor de referencia con respecto al máximo valor en intervalo de confianza fueron: ADN circulante, Lipoperoxidación, Eritrocitos, Hemoglobina, Hematocrito, Bilirrubina indirecta, Fosfatasa alcalina, Globulina, RA/G, Transaminasa glutámico oxalacética, Transaminasa glutámica pirúvica, Ácido úrico y Triglicéridos.

Tabla 14. Análisis de laboratorio del grupo “no expuesto”

Variable	Unidades	Valor de referencia	Media	Desviación estándar	Error Est. de la media	IC 95%	
						Limite inferior	Limite superior
ADN circulante	Ng/ml	0	49.05	32.85	± 7.17	34.1	64.0
Lipoperoxidacion	nmol/mL	20	31.91	30.52	± 6.66	18.0	45.8
Colinesterasa Eritrocítica	Delta de Ph / hora	0.97 - 2.52	1.52	0.16	± 0.04	1.4	1.6
Eritrocitos	millones	3.6 - 5.3	5.17	0.34	± 0.07	5.0	5.3
Hemoglobina	g/dl	11.3 - 15.7	15.46	1.21	± 0.26	14.9	16.0
Hematocrito	%	32.6 - 47.5	45.55	3.14	± 0.69	44.1	46.9
Vol. Globular medio	fl	80.3 - 103.4	88.16	2.77	± 0.61	86.9	89.4
Plaquetas	miles/ul	134 - 377	215.05	54.67	± 11.93	190.2	239.9
Leucocitos	K/UL	2.6 - 10.3	6.60	1.43	± 0.31	5.9	7.3
Bilirrubinas totales	Mg/dl	0 - 1.1	0.80	0.49	± 0.11	0.6	1.0
Bilirrubina directa	Mg/dl	0 - 0.3	0.19	0.11	± 0.02	0.1	0.2
Bilirrubina indirecta	Mg/dl	0	0.61	0.39	± 0.08	0.4	0.8
Fosfatasa alcalina	U/L	40 - 129	107.71	34.04	± 7.43	92.2	123.2
Albumina	g/dl	3.4 - 4.8	4.56	0.37	± 0.08	4.4	4.7
Globulina	g/dl	0	3.22	0.37	± 0.08	3.0	3.4
R A/G		0	1.42	0.20	± 0.04	1.3	1.5
Transaminasa glutámico oxalacética	U/L	0 - 37	30.38	9.33	± 2.04	26.1	34.6
Transaminasa glutámico pirúvica	U/L	0 - 41	34.81	23.97	± 5.23	23.9	45.7
Urea	Mg/dl	10 - 50	30.86	9.34	± 2.04	26.6	35.1
Creatinina	Mg/dl	0.7 - 120	0.98	0.29	± 0.06	0.8	1.1
Ácido úrico	Mg/dl	3.4 - 7.0	5.91	1.23	± 0.27	5.3	6.5
Segmentados	%	40 - 74	55.76	5.47	± 1.19	53.3	58.3
Bandas	%	0 - 6	2.19	1.54	± 0.34	1.5	2.9
Linfocitos	%	12 - 46	35.05	5.78	± 1.26	32.4	37.7
Monocitos	%	1 - 13	3.33	2.18	± 0.47	2.3	4.3
Eosinófilos	%	0 - 7	3.19	1.97	± 0.43	2.3	4.1
Basófilos	%	0 - 3	0.48	0.75	± 0.16	0.1	0.8
Glucosa	Mg/dl	70 - 110	141.95	108.22	± 23.62	92.7	191.2
Hem.C.Media	Pg/cel	26.0 - 34.4	29.92	1.26	± 0.27	29.3	30.5
Neutrófilos	%	40 - 85	57.95	5.38	± 1.17	55.5	60.4
Colesterol total	Mg/dl	0 - 200	181.43	34.26	± 7.48	165.8	197.0
Triglicéridos	Mg/dl	0 - 200	216.00	132.47	± 28.91	155.7	276.3
Colesterol de alta densidad	Mg/dl	0 - 55	41.38	12.81	± 2.79	35.6	47.2
Colesterol de baja densidad	Mg/dl	65 - 175	97.81	32.46	± 7.08	83.0	112.6
Gama Glutamyltranspetirasa	U/L	10 - 71	37.57	24.90	± 5.43	26.2	48.9
Proteínas totales	g/dl	6.6 - 8.7	7.78	0.50	± 0.11	7.5	8.0

En el grupo “no expuesto”, las variables fuera del valor de referencia con respecto al máximo valor en intervalo de confianza fueron: ADN circulante, Lipoperoxidación, Hemoglobina, Bilirrubina indirecta, Globulina, RA/G, Transaminasa glutámica pirúvica, Glucosa y Triglicéridos.

Para evaluar las diferencias encontradas en los trabajadores agrícolas se hicieron agrupaciones toxicológicas, hematológicas, hepatopancreáticas, triglicéridos glucosa y orina.

Toxicológicos

Los trabajadores agrícolas que presentaron alteraciones en los análisis de ADN circulante fueron; 100% del grupo expuesto, y 90% del grupo “no expuesto”, esto es 10 de cada 10 de los individuos expuestos y 9 de cada 10 de los individuos “no expuestos” presentaron alteración en la prueba ADN circulante (figura 9). La prevalencia por cada un individuo “no expuesto” hubo 1.11 expuestos. El resultado indica que se produjeron roturas y pérdidas cromosómicas, que derivó en efecto tóxico agudo, ya que los valores de referencia deberían ser de 0 ng/ml, de acuerdo a testigo control.

El 48% del grupo expuesto y el 62% del grupo “no expuesto” presentaron alteraciones en los análisis de lipoperoxidación (figura 9). Por cada individuo “no expuesto” hubo 0.78 individuo expuesto. El valor de referencia en este análisis fue de 0 a 20 nmol/ml. Los resultados obtenidos indican la presencia de tóxicos, que indujeron la formación de radicales libres y peroxidación lipídica de las membranas celulares.

Toxicológico

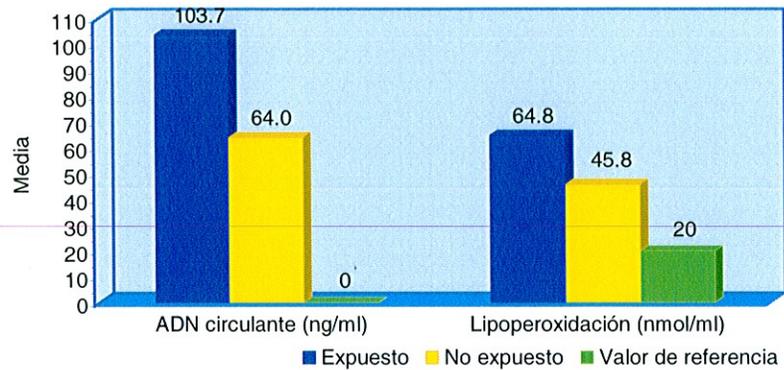


Figura 9. Análisis toxicológicos de ADN circulante y Lipoperoxidación realizados a los agricultores expuestos y “no expuestos”.

En ambos grupos no se observaron alteraciones en los niveles de colinesterasa eritrocítica, independientemente que se hayan presentado individuos con antecedentes de intoxicación en años anteriores.

Hematológicos

En los análisis hematológicos, el 60% del grupo expuesto presentó resultados fuera de valor de referencia (figura 10), esto es 6 de cada 10 expuestos y 4.3 de cada 10 “no expuestos”. La prevalencia en estos análisis fue de 1.4 expuestos por cada un individuo “no expuesto”.

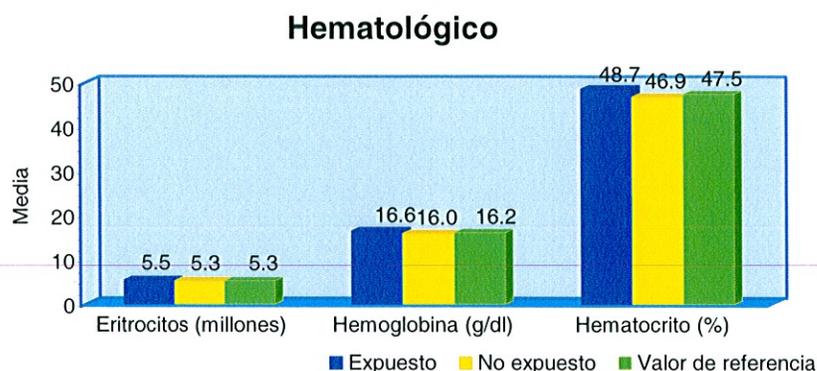


Figura 10. Análisis hematológicos practicados a los agricultores expuestos y “no expuestos”.

Hepatopancreáticos

En los análisis hepatopancreáticos (figura 11), ambos grupos presentaron resultados fuera del valor de referencia en los análisis bilirrubina indirecta, globulina y RA/G.

En los análisis fosfatasa alcalina, transaminasa glutámico oxalacética y transaminasa glutámico pirúvica, presentaron resultados negativos 60% de los expuestos y 43% de los “no expuestos”. La prevalencia de estos resultados por cada 10 individuos en el grupo expuesto fue; 3.2 en fosfatasa alcalina, 1.6 en transaminasa glutámico oxalacética y 4.4 en transaminasa glutámico pirúvica en contraste la prevalencia por cada 10 individuos “no expuestos” fue; 2.4 en fosfatasa alcalina, 1.4 en transaminasa glutámico oxalacética y 2.4 en transaminasa glutámico pirúvica. Por cada un individuo “no expuesto” hubo 1.34 expuestos con resultado negativo en fosfatasa alcalina, 1.12 en transaminasa glutámico oxalacética y 1.85 en transaminasa glutámico pirúvica.

Hepatopancreático

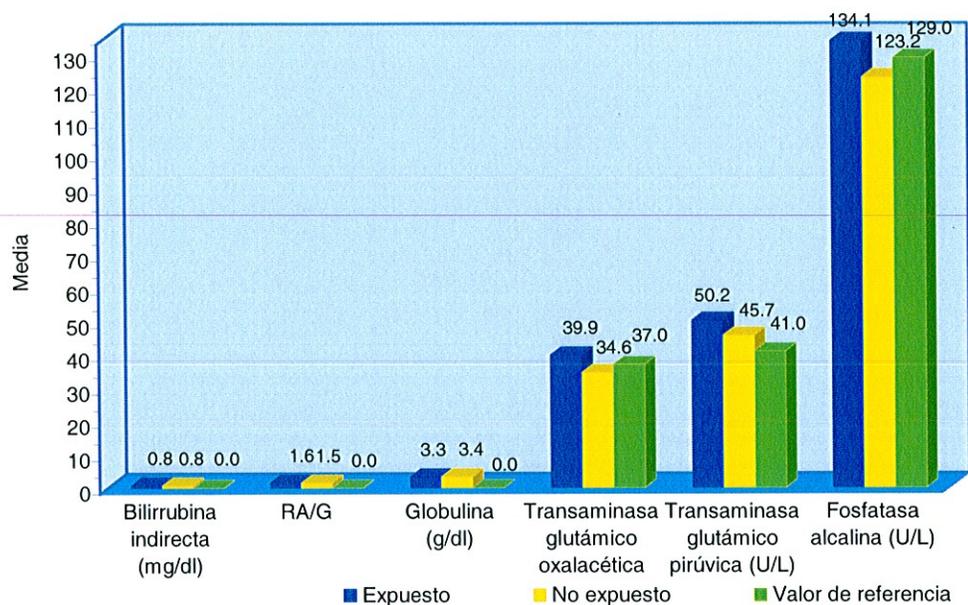


Figura 11. Análisis hepatopancreaticos realizados a los agricultores expuestos y “no expuestos”.

Triglicéridos

El 40% del grupo expuesto y 43% del grupo “no expuesto” presentaron alteraciones en los niveles de triglicéridos, respecto a los valores de referencia (0 – 200 mg/dl). La prevalencia de tener resultado negativo en los análisis triglicéridos se presentó en 4 de cada 10 expuestos y en 4.3 de cada 10 “no expuestos” (figura 12). Por cada un individuo “no expuesto” hubo 0.93 expuesto.

Triglicéridos (mg/dl)

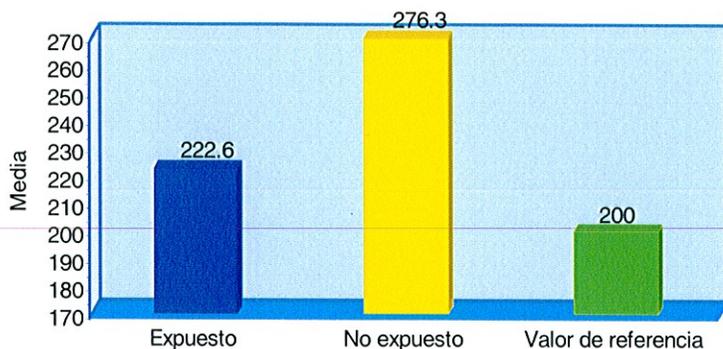


Figura 12. Análisis de triglicéridos practicados a agricultores expuestos y “no expuestos”.

Glucosa

En el grupo “no expuesto”, 3.3 de cada 10 agricultores presentaron resultados fuera de valor de referencia, a partir de los parámetros de 70–110 mg/dl (figura 13). La prevalencia fue mayor en el grupo “no expuesto”, por cada un individuo no expuesto hubo 0.60 expuesto.

Glucosa (mg/dl)

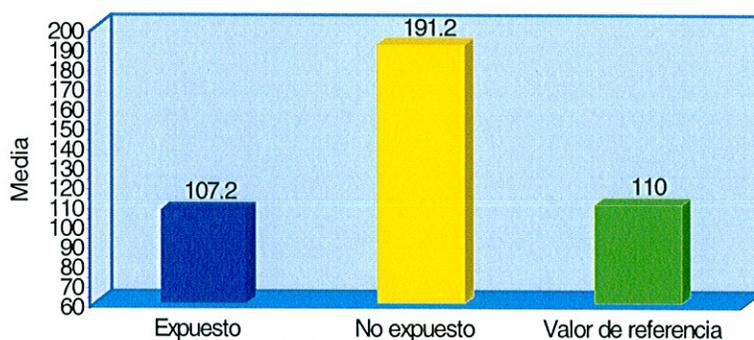


Figura 13. Análisis de glucosa practicado a los agricultores expuestos y no expuestos.

Ácido úrico

En los trabajadores agrícolas expuestos se observó que los niveles de ácido úrico fueron superiores a los valores de referencia (3.4 - 7.0 mg/dl), este resultado lo presentaron 3.2 de cada 10 agricultores expuestos (figura 14). La prevalencia de este resultado fue mayor en los agricultores expuestos, por cada individuo “no expuesto” hubo 1.68 expuestos.

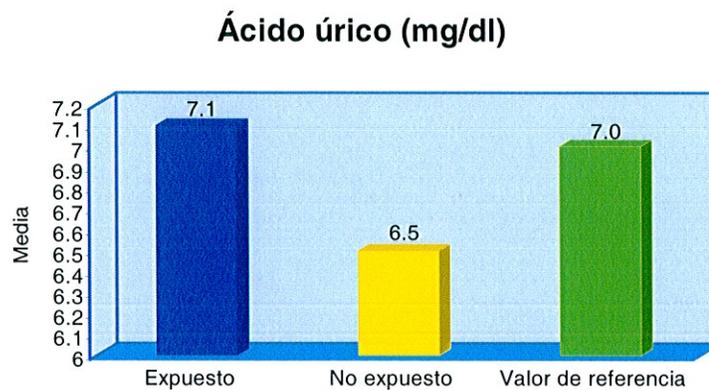


Figura 14. Análisis de ácido úrico practicados a los agricultores expuestos y no expuestos.

Las tablas 15 y 16, corresponden a los análisis de orina realizados a los grupos expuestos y “no expuestos”, así como las variables (color amarillo) con resultados fuera del valor de referencia con respecto al intervalo de confianza.

Tabla 15. Análisis de orina del grupo expuesto

Variable	Tipo de respuesta	Valor de referencia	Resultado de la muestra		
Color	1 = amarillo, 2 = no amarillo	1 = amarillo	100% amarillo		
Aspecto	1 = transparente, 2 = semiturbio	1 = transparente	100% transparente		
Nitritos	1 = negativo, 2 = positivo	1 = negativo	100% negativo		
Proteínas	1 = negativo, 2 = positivo	1 = negativo	92% negativo, 8% positivo		
Glucosa	1 = negativo, 2 = positivo	1 = negativo	92% negativo, 8% positivo		
Cuerpos cetónicos	1 = negativo, 2 = positivo	1 = negativo	100% negativo		
Urobilinogeno	3 = normal	3 = normal	96% normal, 4% no normal		
Bilirrubinas	1 = negativo, 2 = positivo	1 = negativo	100% negativo		
Hemoglobina	1 = negativo, 2 = positivo, 3 = trazas	1 = negativo	96% negativo, 4% trazas		
Leucocitos	0 = no se observaron, >0 si se observaron	0 = no se observaron	16% no se observaron, 44% se observaron en promedio 3.4		
Eritrocitos	1 = se observaron, 2 = no se observaron	2 = no se observaron	8% se observaon, 92% no se observaron		
Células epiteleales	1 = no se observaron, 2 = escasas, 3 = abundante, 4 = moderada, 5 aisladas	1 = no se observaron	32% escasa, 4% moderadas 64% aisladas		
Bacterias	1 = no se observaron, 2 = escasas, 3 = abundante, 4 = moderada, 5 muy abundante	1 = no se observaron	48% escasas, 48% moderadas, 4% abundantes		
Uratos amorfos			8% escaso, 8% moderado, 4% abundante		
Variable	Valor de referencia	Media	Desviación estándar	IC 95%	
				Limite inferior	Limite superior
Densidad	1.005 - 1.025	1.022	0.005	1.020	1.024
PH	4.5 - 7.5	5.333	0.584	5.092	5.574

En el grupo expuesto, las variables fuera del valor de referencia con respecto al máximo valor en intervalo de confianza fueron: Proteínas, Glucosa, Urobilinogeno, Hemoglobina, Leucocitos, Eritrocitos, Células epiteleales y Bacterias.

Tabla 16. Análisis de orina del grupo "no expuesto"

Variable	Tipo de respuesta	Valor de referencia	Resultado de la muestra		
Color	1 = amarillo, 2 = no amarillo	1 = amarillo	100% amarillo		
Aspecto	1 = transparente, 2 = semiturbio	1 = transparente	95% transparente, 5% semiturbio		
Nitritos	1 = negativo, 2 = positivo	1 = negativo	100% negativo		
Proteínas	1 = negativo, 2 = positivo	1 = negativo	100% negativo		
Glucosa	1 = negativo, 2 = positivo	1 = negativo	81% negativo, 19% positivo		
Cuerpos cetónicos	1 = negativo, 2 = positivo	1 = negativo	95% negativo, 5% positivo		
Urobilinogeno	3 = normal	3 = normal	90% normal, 10% no normal		
Bilirrubinas	1 = negativo, 2 = positivo	1 = negativo	100% negativo		
Hemoglobina	1 = negativo, 2 = positivo, 3 = trazas	1 = negativo	100% negativo		
Leucocitos	0 = no se observaron, >0 si se observaron	0 = no se observaron	14% no se observaron, 85% se observaron en promedio 2.17		
Eritrocitos	1 = se observaron, 2 = no se observaron	2 = no se observaron	100% no se observaron		
Células epiteleales	1 = no se observaron, 2 = escasas, 3 = abundante, 4 = moderada, 5 aisladas	1 = no se observaron	10% no se observaron, 28% escasa, 10% moderadas, 52% aisladas		
Bacterias	1 = no se observaron, 2 = escasas, 3 = abundante, 4 = moderada, 5 muy abundante	1 = no se observaron	28% escasas, 67% moderadas, 5% abundantes		
Uratos amorfos			5% no se observaron, 33% escaso, 24% moderado, 10% abundante		
Variable	Valor de referencia	Media	Desviación estándar	IC 95%	
				Limite inferior	Limite superior
Densidad	1.005 - 1.025	1.020	0.007	1.017	1.023
PH	4.5 - 7.5	5.524	0.642	5.232	5.816

En el grupo “no expuesto”, las variables fuera del valor de referencia con respecto al máximo valor en intervalo de confianza fueron: Aspecto, Glucosa, Cuerpos cetonicos, Hemoglobina, Leucocitos, Eritrocitos, Células epiteleales y Bacterias.

Ambos grupos presentaron resultados fuera de valor de referencia en los análisis de orina (figura 15). Este resultado estuvo influido por los análisis de leucocitos, células epiteleales y bacterias. El porcentaje correspondiente a cada uno de estos análisis con resultado negativo en el grupo expuesto fue; 94% en Leucocitos y 100% en Células epiteleales y Bacterias. El porcentaje correspondiente a cada uno de estos análisis con resultado negativo en el

grupo “no expuesto” fue; 85% en Leucocitos, 90% en Células epiteales y 100% en Bacterias.

Los datos de los análisis, aspecto, Glucosa, Cuerpos cetonicos y Urobilinogeno, no presentan diferencias significativas cuando se comparan entre sí, ambos grupos de individuos estudiados; a excepción de la presencia de eritrocitos en el 8% de los individuos expuestos, que explica la presencia de trazas de hemoglobina en el 4% esos individuos.

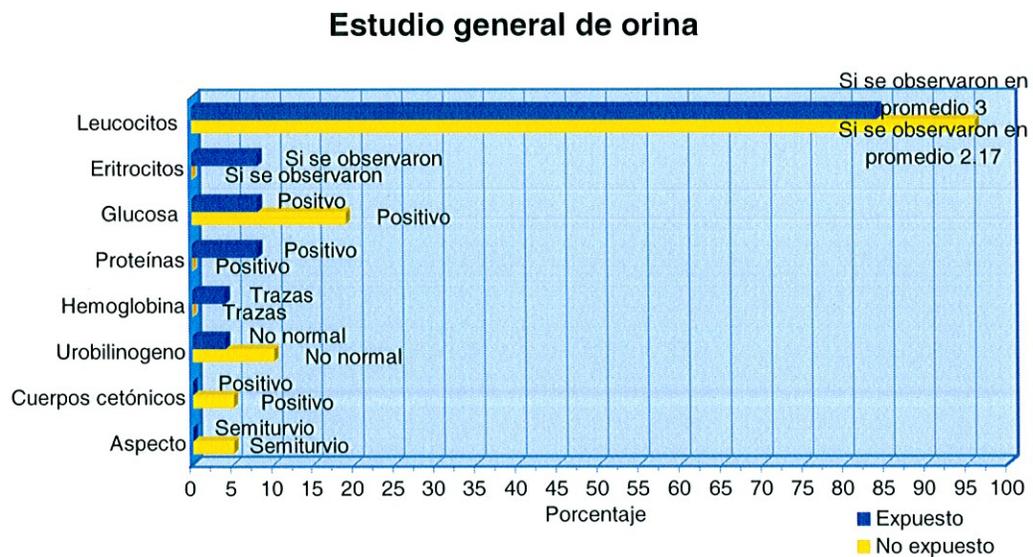


Figura 15. Valores fuera de referencia en las variables del estudio general de orina, practicado a los trabajadores agrícolas.

La presencia de bacterias en ambos grupos de individuos, se encuentran en los valores usuales y algo semejante se puede interpretar en relación con el resto de las desviaciones encontradas en los exámenes de orina. Por lo mismo, esas

desviaciones no se pueden atribuir de manera directa a la exposición de esos individuos, a los plaguicidas empleados.

10. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El estudio se realizó en la época de aplicación de plaguicidas, el grupo expuesto se caracterizó por la exposición a plaguicidas a través de la aplicación de productos; el “no expuesto” no aplicó productos.

El estudio consideró la exposición crónica, toda vez que los trabajadores agrícolas refirieron haberse expuesto a plaguicidas por varios años y aunque el periodo de exposición contempla de 4 a 5 veces la aplicación de los productos en los cultivos, los trabajadores agrícolas se expusieron a plaguicidas en forma permanente por los plaguicidas que quedaron en el ambiente y en sus organismo, además del almacenamiento de productos en sus viviendas.

El tamaño de la muestra fue de 46 individuos por grupo, sin embargo en forma convencional se muestrearon 25 hombres expuestos y 21 hombres “no expuestos.

La información recolectada en las historias de exposición y clínicas de los trabajadores agrícolas, obedeció a la percepción de los encuestados, por lo que existe la posibilidad de sesgos en la información.

En relación a los antecedentes familiares de problemas de fertilidad, malformaciones congénitas y cáncer que la población de estudio refirió presentar, existen investigaciones que indican los efectos negativos de los

plaguicidas sobre la reproducción. Se ha comprobado una incidencia de abortos entre la población expuesta a plaguicidas (Petrelli y cols., 2000), reducción de la fertilidad por exposición a plaguicidas (Abell y cols., 2000), y un incremento en malformaciones congénitas (Rojas y cols., 2000).

Un plaguicida que altera el sistema endócrino es la atrazina®, utilizado como herbicida que ha demostrado ser capaz de alterar la secreción de hormona luteinizante (LH) y de prolactina (PRL) mediante un efecto directo sobre el sistema nervioso central. Además retrasa la pubertad en ratas machos y altera la secreción de esteroides, lo que afecta al desarrollo tracto reproductor (Stoker y cols., 2000).

La clasificación de plaguicidas como carcinogénicos se basa en principio en bioensayos de carcinogénesis en roedores durante un periodo de dos años. Estos estudios permanecen como el parámetro para la clasificación de carcinógenos para el hombre, a pesar de que son estudios complicados debido a las diferencias existentes entre las especies, la utilización de dosis altas, el tamaño de la muestra y la extrapolación a la evaluación del riesgo para los humanos. *La International Agency for Research on Cancer (IARC)* clasificó al 25% de los plaguicidas como oncogénicos (Kornuta y cols., 1996).

La evaluación de la carcinogenicidad de los plaguicidas que comenzó en los años sesenta mediante ensayos en animales de experimentación (Innes y cols.,

1969), se realiza en la actualidad a través de ensayos toxicológicos y epidemiológicos.

Se han realizado estudios epidemiológicos en seres humanos en los que se buscaba establecer la relación entre la exposición a plaguicidas y cáncer. En numerosas ocasiones dichos estudios sólo evalúan el potencial carcinogénico de los plaguicidas en general sin centrar el estudio en sustancias concretas. Por ejemplo, existen estudios que demuestran una incidencia elevada de cánceres de pulmón y la aplicación de plaguicidas (Barthel, 1981; Blair y cols., 1983; MacMahon, 1988) aunque dicha incidencia no se pudo relacionar con ningún plaguicida. Las encuestas epidemiológicas realizadas en países desarrollados han demostrado que entre granjeros existe una mayor incidencia de leucemia, linfoma non-Hodking, mieloma múltiple, sarcoma de tejido blando y cánceres de piel, labio, estómago, cerebro y próstata (Blair y cols., 1992).

Datos experimentales reflejan que algunos plaguicidas pueden causar cáncer en animales, y esta información es extrapolada en humanos expuestos a estas sustancias. Algunos estudios epidemiológicos demuestran que la exposición ocupacional a plaguicidas puede representar un riesgo de sufrir cáncer.

En la historia clínica realizada a la población de estudio no se preguntó el tipo de cáncer, el cual es importante investigar para determinar que tipos de cáncer son los más frecuentes entre los trabajadores agrícolas.

La sintomatología presentada por los trabajadores agrícolas es posible que pueda soportarse en las patologías de la intoxicación por compuestos organofosforados donde se pudo distinguir que la mayoría de los agentes producirían los primeros signos y síntomas de la intoxicación entre las 6 y las 12 horas de la exposición, con la excepción de los compuestos de mayor liposolubilidad. Dichos compuestos se almacenan en tejido adiposo y se liberaron lentamente a sangre. Debido a ello, dichos compuestos pudieron no manifestar su toxicidad hasta varios días después de la intoxicación ya que la sustancia pudo ser liberada de sus depósitos grasos para que sea capaz de inhibir a la acetilcolinesterasa en un grado suficiente para que aparecieran los síntomas (Aarón, C. 2001).

Para soportar lo anterior, existen diversos estudios clínicos y experimentales (Willems y cols., 1992; García y cols., 1995b, 1996, 1997a, 1997b, 1997c) que apoyan la existencia de una posible reintoxicación endógena por liberación de los compuestos a partir de sus depósitos grasos.

En la exploración física que se realizó a los trabajadores agrícolas se detectaron casos de conjuntivitis y rinitis crónica. La EPA reportó que los ingredientes activos Atrazina®, Clorpirifos® y Terbufos® causaron degeneración retinal en ratas, visión borrosa en hombres e irritabilidad y daños a los ojos en animales respectivamente.

En relación a los problemas de dermatitis presentados en la población de estudio, existen investigaciones donde nos indican que la dermatitis de contacto se puede desarrollar por contacto repetido con diversos plaguicidas. La dermatitis puede aparecer tras meses o años de contacto repetido, pero una vez ocurrida la sensibilización, los síntomas aparecen después de sólo unas horas del nuevo contacto (García y Repeto, 2008).

En los análisis toxicológicos realizados a los trabajadores agrícolas se identificó toxicidad que se manifestó como alteración inmediata a nivel celular debido a que los mecanismos de digestión no son superiores a las 72 horas, que pudieron atribuirse a la exposición de plaguicidas, toda vez que la población de estudio tuvo como principal actividad laboral la agricultura y la utilización de los ingredientes activos de los plaguicidas, así como las mezclas preparadas por los agricultores pudieran adjudicarse como la principal causa.

Dentro de las limitaciones de la investigación se puede mencionar que no se le dio seguimiento a la población de estudio para diferenciar el nivel de daño celular antes y después de los siguientes ciclos agrícolas. Los resultados obtenidos en el estudio fueron de un análisis, es importante señalar que no hubo tercerías.

Generalmente cualquier mecanismo que aumente la destoxicación o excreción de los plaguicidas tiende a reducir el daño que produce. Se genera un daño menor si la exposición es intermitente que si es prolongada aunque la ingesta

diaria sea la misma. Los periodos de descanso y el hecho de que no se produzcan concentraciones muy altas disminuye la toxicidad de los compuestos que se eliminan rápidamente, pero no de aquellos para los que las defensas del cuerpo son pequeñas y que se acumulan (García y Repetto, 2008).

Los efectos adversos al individuo (toxicidad) de las sustancias químicas se producen cuando los niveles de sustancia superan la capacidad del sistema para afrontarlos o los mecanismos de defensa no son apropiados o están dañados. Los mecanismos de defensa frente a xenobióticos se basan en la detoxificación y eliminación por biotransformación metabólica y la reparación de daño (Vilanova y cols., 2008).

Los datos experimentales y epidemiológicos existentes sobre la relación entre la exposición a plaguicidas y la aparición de efectos inmunológicos en el hombre son escasos, se sabe que la exposición a determinados plaguicidas puede incrementar la respuesta inmune, desarrollándose alergias y respuestas autoinmunes. La relación entre exposición a plaguicidas y la aparición de efectos autoinmunes es relativamente reciente (Vial y cols., 1996).

Las alteraciones a nivel hepático presentadas en la población de estudio pueden producirse, ya que el hígado por su importancia en el metabolismo celular y su implicación en la toxicidad, recibe los productos absorbidos en el tubo digestivo y a su vez extrae de la sangre los productos tóxicos. Por lo que

hace de este órgano uno de los mas importantes en el estudio del daño histológico y funcional de los tóxicos (Vázquez y cols., 2008).

El extraordinario papel que desempeña el hígado es importante en el metabolismo de los xenobióticos toda vez que unido a su localización en el torrente circulatorio recibe todos los productos del tracto intestinal y su capacidad para extraer de la sangre los tóxicos circulantes, hacen de este órgano uno de los importantes en el estudio de los efectos lesivos, sus consecuencias histopatológicas y la expresión morfológica del daño por sustancias químicas (Salguero, M. 2008).

En relación a los análisis de glucosa, en el grupo "no expuesto", se presentaron casos de individuos diabéticos, aunque no se encontró evidencia documentada de la asociación de exposición a plaguicidas y diabetes, se considera importante hacer esta observación como resultado de la serie de análisis clínicos realizados.

En el grupo expuesto se presentaron individuos con ácido úrico, no se encontró evidencia documentada de la asociación de exposición a plaguicidas y ácido úrico. Sin embargo se considera importante hacer la observación como resultado de los análisis clínicos realizados.

Los datos obtenidos de los análisis de orina de los grupos estudiados difícilmente se pueden atribuir al efecto de los plaguicidas a que estuvieron

expuestos los individuos, al no encontrarse otro tipo de datos que pusieran en evidencia algún daño en la historia clínica o en otros exámenes de laboratorio.

11. CONCLUSIONES

1. Entre los trabajadores expuestos a plaguicidas se identificaron factores de riesgo como mezclar los productos, no cambiar de ropa al final de la aplicación, ingerir alimentos y bebidas durante la aplicación, no utilizar equipo de protección personal y soplar con la boca las boquillas de los aspersores.
2. En los trabajadores agrícolas se presentaron riesgos a la salud por la exposición a plaguicidas. En el grupo expuesto se presentaron mayores alteraciones que en el "no expuesto", independientemente que los "no expuestos" no aplicaron plaguicidas en esa época.
3. La sintomatología presentada por la población de estudio fueron: calambres musculares, vértigos, dolores abdominales, visión borrosa, opresión torácica, cefalea y náuseas, y puede ser asociada por la exposición a plaguicidas.
4. En la exploración física que se realizó se identificaron problemas de conjuntivitis, rinitis, dermatitis, faringitis, alteraciones de pigmentación y otitis..

5. En los análisis clínicos realizados a los trabajadores agrícolas se presentaron alteraciones hematológicas, hepatopancreáticas y a nivel celular.
6. Los análisis toxicológicos de ADN circulante en plasma indican que el posible daño celular producido por el contacto con plaguicidas, que desestabilizaron la membrana celular (bicapa lipídica) y produjeron su ruptura, lo cual produjo una destrucción celular que tuvo como consecuencia la liberación de ADN al torrente sanguíneo. La prueba de lipoperoxidación indica la presencia de tóxicos, que indujeron la formación de radicales libres y peroxidación lipídica de las membranas celulares.
7. En relación a los estudios de toxicidad realizados por la EPA en modelos experimentales y extrapolados en humanos, se pudieron realizar posibles asociaciones entre los riesgos a la salud presentados por los trabajadores agrícolas y los ingredientes activos de los plaguicidas utilizados en la agricultura.

12. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda que los agricultores que aplican plaguicidas sean capacitados previamente con objeto de que conozcan los riesgos a la salud por la exposición a plaguicidas. La capacitación debe incluir: equipo de protección personal, leer las instrucciones de la etiqueta, los componentes y usos de los plaguicidas y el almacenamiento seguro, en almacén separado de la vivienda.

Como medidas de protección, se recomienda a los trabajadores:

- No ingerir alimentos y bebidas durante la jornada de aplicación.
- Utilizar equipo de protección personal, tales como mascarilla, cachucha, lentes, guantes, overol, botas, etc.
- Lavar la ropa de trabajo por separado.

2. Como medidas de prevención y comunicación del riesgo se deben imprimir trípticos y colocar en las áreas comunes posters informativos con todas las medidas de seguridad que se deben tomar antes y después de utilizar los plaguicidas, así como medidas de emergencia y el número telefónico y dirección de la clínica de salud más cercana en caso de accidentes.

3. Se recomienda que para determinar el riesgo a la salud de las poblaciones expuestas a plaguicidas se realicen investigaciones

toxicológicas para evaluar los ingredientes activos de los plaguicidas, así como sus diferentes riesgos en la salud humana. Para que un plaguicida sea aceptado, se deberán establecer límites acerca de su aplicación, protección y equipo que se debe de utilizar.

4. Se recomienda que las autoridades laborales y de salud se concienticen sobre la importancia de proteger la salud de los trabajadores a largo plazo, así como de su descendencia, para lo cual deberían reglamentar todos aquellos aspectos que aseguren la protección integral del trabajador expuesto a plaguicidas y sus familias.
5. A las empresas fabricantes de plaguicidas que fortalezcan su sentido de responsabilidad social y apoyen a las comunidades cuyas poblaciones se exponen a plaguicidas por su actividad laboral a través de estudios para la evaluación del riesgo, educación, capacitación y comunicación del riesgo.
6. Debe plantearse ante las autoridades correspondientes que todos los plaguicidas que se introduzcan en el mercado, así como los ya existentes, deben pasar por un proceso de estudio toxicológico completo que implique los mecanismos básicos de toxicidad, que no se autorice la comercialización si no se dispone de un mínimo de información sobre sus riesgos a la salud humana y a los ecosistemas.

7. Debe implementarse un registro o padrón de fabricantes de plaguicidas para evitar la adulteración de productos que se comercializan en el mercado en desconocimiento total de los riesgos que representan para la salud de agricultores.
8. Se considera fundamental dar cada vez mayor importancia a la educación y capacitación de los trabajadores. Debemos considerar que un trabajador informado es un trabajador seguro. Si se entiende el porqué de una medida de seguridad, se estará en mejores condiciones para cumplirla.
9. A partir de los resultados encontrados, realizar análisis toxicológicos de ADN circulante y Lipoperoxidación a los trabajadores agrícolas antes y después de los siguientes ciclos agrícolas para determinar la capacidad de respuesta del organismo y el posible daño celular. La población que continúe con alteraciones celulares debe someterse a un periodo preventivo de no exposición a plaguicidas, con objeto de que el daño pueda ser reparado.
10. Evaluar en un estudio posterior los riesgos a la salud de las mujeres y los niños de las comunidades donde se aplicaron plaguicidas, toda vez que los riesgos a los que están expuestos es alto al estar en contacto con los plaguicidas en sus viviendas, al lavar la ropa contaminada de los

esposos y con el contacto con los agricultores que aplicaron productos en el campo y no cambiaron de ropa al final de aplicación.

11. Como alternativa para disminuir la cantidad de plaguicidas inorgánicos empleados para el control de plagas y malezas en los cultivos, se recomienda la rotación de cultivos y la aplicación del control biológico de plagas.

13. REFERENCIAS

Aaron C. Organophosphates and Carbamates en: Ford y cols (ed) Clinical Toxicology, Saunders Company, Philadelphia, 2001.

Abell A, Juul S, Bonde J. Time to pregnancy among female greenhouse workers. Scand. J. Work Environ. Health, 26 (2000) 131-136.

Applegate TL, Iland HJ, Mokany E y cols. Diagnosis and molecular monitoring of acute promyelocytic leukemia by DzyNA reverse transcription-PCR to quantify PML/RARalpha fusion transcripts. Clin Chem 2002; 48: 1338-43, (mencionado en Liras, A. 2004)

Au W, Sierra C, Cajas N, SIP B, Legator M. Cytogenetic effects from exposure to mixed pesticides and the influence from genetic susceptibility. Environ. Health Perspect., 107 (1999) 501-505.

Banco Mundial (2002). Tóxicos y pobreza: el impacto de sustancias tóxicas en los países pobres en vías de desarrollo. Washington, DC.

Barthel E. Increased risk of lung cancer in pesticide-exposed male agricultural workers. J. Toxicol. Environ. Health 1981; 8; 1027-1040.

Binkova B, Topinka J, Doviás L. (1998), Coke, oven workers study: the effect of exposure and GSTM1 and NAT2 genotypes on DNA adduct in white blood cells and lymphocytes as determined by 32P-postlabelling. Mutat Res 416:67-84

Blair A, Grauman D, Lubin J. Cancer and other causes of death among licensed pesticide applicators. *J.Natl Cancer Inst*, 1983; 71; 31-37.

Blair A, Zahm S, Pearce N. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J. Work Environ. Health* 1992; 18; 209-215.

Casida J, Quistad B. (2004) *Chem Res. Toxicol. Organophosphate Toxicology: Safety aspects of nonacetylcholinesterase secondary targets.*

Córdoba D. (2006) *Toxicología Manual Moderno. 5ª edición.*

Cuaderno Estadístico Municipal (2002). Zapopan Jalisco. INEGI.

Curiel A, Cabrera D, Garibay G, Rangel R, y Maciel R. (1995). *Riesgos en la zona metropolitana de Guadalajara. Guadalajara Méx., Universidad de Guadalajara.*

Curtis D, Watkins J. (2001). *Manual de Toxicología. México McGraw-Hill.*

De Celis R, Feria A, González M, Torres J, and Pedrón N. (1999). *Semen quality of workers occupationally exposed to hydrocarbons.*

Falck G, Hirvonen A, Scarpato R, Saarikoski S, Migliore L, Norppa H. *Micronuclei in blood lymphocytes and genetic polymorphism for GSTM1, GSTT1*

and NAT2 in pesticide-exposed greenhouse workers. *Mutat. Res.*, 441 (1999) 225-237.

Finkelman J. (1994). XI Congreso mundial de Salud Pública OPS/OMS en México.

García-Olmo D y García-Olmo DC. Functionality of circulating DNA: The hypothesis of genomestasis. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 945: 265-75. (mencionado en Liras, A., 2004).

García R, Martínez D, Repetto M. Toxicokinetics study of malathion and dichlorvos after the oral administration of malathion and trichlorfon. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1995b; 37;306-309.

García R, Martínez D, Repetto M. Biodisposition study of diazinon in the Wistar rat. *Toxic Substance Mechanism*, 1996;15; 415-423.

García R, Martínez D, Repetto M. Toxicokinetics study of parathion and its metabolite paraoxon in the rat. *Toxic Substance Mechanism*, 1997a; 16; 107-117.

García R, Martínez D, Repetto M. Tricompartmental Kinetics of an organophosphorous pesticide: Dimethoate. *Vet .Hum.Toxicol.*, 1997b; 39; 201-204.

García R, Martínez D, Repetto M. Biodisposition study of the organophosphorous pesticide: Methyl-parathion. Bull. Environ.Contam.Toxicol., 1997c; 59; 901-908.

García y Repetto. Toxicología de los plaguicidas. M. Repeto (ed) Postgrado de Toxicología, Ilustre Colegio Oficial de Químicos. Sevilla 2008.

Goldberg L, Shupp D, Weitz H. Injection of household spray insecticide. Ann.Emerg.Med. 1982; 11; 626-629.

González N, y Alvarado M. (1996). Efectos tóxicos de los plaguicidas agrícolas en el estado de Yucatán. En: Albert, LA. y Saldivar O, L. (Eds.). La toxicología en México: estado actual y perspectivas. Xalapa, Sociedad Mexicana de Toxicología, A.C.

Hayes W. Epidemiology and general management of poisoning by pesticides. Pediatr.Clin.Norht Am. 1970; 17;629-644.

Hayes J, Wayland J, Laws J, Edward R. Handbook of Pesticide Toxicology. Vol.1. Academic Press, Inc. San Diego, California, 1991.

Henry J, y Wiseman H. (1998). Tratamiento de las intoxicaciones: manual para agentes de atención primaria. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.

Hernández I. (2006). *Tesistán se Transforma. Hagamos una voz pública. El Reportaje*. Nextipac: en lo alto de las cenizas.

Hicks, J. (2007), *Bioquímica segunda edición*, Ed. Mc Graw Hill.

Hoffmann G. (1992). Genetic toxicology. En Amdur M., Doull J. Y Klassen C. (eds.). *Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons*. Pergamon Press, Nueva York, pp. 201-225.

INEGI Instituto Nacional de Estadística Geográfica e Informática 2000.

INEGI Instituto Nacional de Estadística Geográfica e Informática. 2005. *II Censo de Población y Vivienda*. Aguascalientes, Méx. INEGI.

INEGI/SSA/Secretaria de Salud. Elaborado a partir de la base de datos de defunciones (1979-2006).

Innes J, Ulland B, Valeria M. Bioassays of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: A preliminary note. *J.Natl.Cancer Inst*, 1969; 42; 1101-1114.

Johnson PJ y Lo YMD. Plasma nucleic acids in the diagnosis and management of malignant disease. *Clin Chem* 2002; 48: 1186-93. (mencionado en Liras, A. 2004).

Kornuta N, Bagley E, Nedopitanskaya N. Genotoxic effects of pesticides. J.Environ.Pathol.Toxicol.Oncol. 1996; 15;75-78.

Lebailly P, Vigreux C, Lechevrel C, Ledemeneg D, Godard T, Talaer J, Henry M, Gauduchon P. Damage in mononuclear leukocytes of farmer using the alkaline cometa assay: discussion of critical parameters and evaluation of seasonal variations in relations to pesticide exposure. Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev., 7 (1998h) 917-927

Lifshitz, Shahak y Bolotin. (1997). Carbamate poisoning in early childhood and adults. Clinical Toxicology, 53:25-27.

Liras, A. (2004), Detección de ácidos nucleicos en plasma: Aplicación en el diagnóstico molecular de la enfermedad neoplásica.

Lo YM. Circulating nucleic acids in plasma and serum: An overview. Ann N Y Acad Sci 2001; 945: 1-7. (mencionado en Liras, A. 2004).

MacMahon B, Monson R. Wang H, A second follow-up of mortality in a cohort of pesticide applicators. J.Occup.Med. 1988; 30; 429-432

Minton N, Murray S. A review of organophosphate poisoning. Med.Toxicol. 1988; 3; 350-375.

Moreno M. (2003) Toxicología Ambiental. Evaluación de riesgo para la salud humana. Mc Graw Hill.

Naciones Unidas, (2004). Food and Agriculture Organization. Envenenamiento en niños por pesticidas: información para la abogacía y efecto.

Namba T, Nolte C, Jackrel J. Poisoning due to organophosphate insecticides. *Am. J. Med.* 1971; 50; 475-492.

OPS, (2002). Organización Panamericana de la Salud.

Palacios N, Paz P, Hernández S, Mendoza L. Sintomatología persistente en trabajadores industrialmente expuestos a plaguicidas organofosforados. *Salud Pública de México*, 1999;41:55-61.

Palacios N, Moreno L. Diferencias en la salud de jornaleras y jornaleros agrícolas migrantes en Sinaloa, México. *Salud Pública Mex.* 2004; 46:286-293.

Pastor S. (2002), Biomonitorización citogenética de cuatro poblaciones agrícolas europeas, expuestas a plaguicidas, mediante el ensayo de micronúcleos, Tesis Doctoral Universidad Autónoma de Barcelona.

Petrelli G, Figa I, Tropeano R, Tangucci M, Cini C, Aquilani S, Gasperini L, Meli P. Reproductive male – mediated risk: spontaneous abortion among wives of pesticide applications. *Eur. J. Epidemiol.*, 16 (2000) 391-393.

Rangel R. (2005), Programa de manejo de amenazas y vulnerabilidad a intoxicaciones agudas por plaguicidas en trabajadores agrícolas de Nextipac, Jalisco. Tesis Profesional. Universidad de Guadalajara.

Rivero O, Rizo P, Ponciano G, Olaiz G. (2001). Daños a la Salud por Plaguicidas.

Rojas A, Ojeda M, Barraza X. Congenital malformations and pesticide exposure. Rev. Med. Chil., 128 (2000) 399-404.

Rosseau J, Ruttimann M, Brinquin L. Acute organophosphate poisoning: Insecticide and nerve agents. Ann.Fr.Anesth.Reanim. 2000; 19; 588-598.

Salguero M. (2008), Fisiopatología de Causa Tóxica; En M. Repetto (ed) Postgrado de Toxicología. Ilustre Colegio Oficial de Químicos.

Shelby M, Bishop J, Mason J, Tindall K. (1993), Fertility, reproduction, and genetic disease: Studies on the mutagenic effects of environmental agents on mammalian germ cells. Environ Health Perspec. 100: 283-291.

Sistema Único Para la Vigilancia Epidemiológica, SUIVE/SSA/Estados Unidos Mexicanos 2005.

Sistema Único Para la Vigilancia Epidemiológica, SUIVE/SSA/Estados Unidos Mexicanos 2006.

Stoker T, Laws S, Guidici D, Cooper R. The effect of atrazine on puberty in male Wistar rats: an evaluation in the protocol for assessment of pubertal development and thyroid function. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2000; 46:305-321.

Tarufi J, Roberts J. Organophosphate poisoning. *Ann. Emerg. Med.* 1987; 16; 193-202.

Tsui NBY, Ng EK y Lo YM. Stability of endogenous and added RNA in blood specimens, serum, and plasma. *Clin Chem* 2002; 48: 1647-53. (mencionado en Liras, A. 2004).

Vargas, R., Rangel, L., Cañola, H., Rodríguez, E., (2006). Detección y cuantificación de niveles de ADN circulante en suero humano utilizando espectrofotometría UV-Visible.

Vázquez C. y cols. "Fisiología". M. Repetto (ed) Postgrado de Toxicología, Ilustre Colegio Oficial de Químicos. Sevilla 2008.

Velázquez, M., Contreras, R., Prieto, B. (2004), Envejecimiento y radicales libres, Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México.

Vennit S, Parry J, (eds.). 1984. Mutagenicity testing: A practical approach. IRL Press, Oxford.

Vial T, Nicolas B, descotes J, Clinical immunotoxicity of pesticides. *J. Toxicol. Environ. Health* 1996; 48; 215-229.

<http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0218.htm>

<http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0250.htm>

<http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0346.htm>

14. ANEXOS

HISTORIA DE EXPOSICIÓN
EVALUACIÓN DEL RIESGO A LA SALUD POR EXPOSICIÓN CRÓNICA A PLAGUICIDAS
EN TRABAJADORES AGRÍCOLAS DE NEXTIPAC, JALISCO

CUESTIONARIO

HOJA DE CONSENTIMIENTO

1. DATOS PERSONALES

Nombre _____ Sexo _____
Fecha d nacimiento _____ Edad _____
Lugar de nacimiento _____ Escolaridad (Años) _____
Dirección _____
Población _____ Teléfono _____
Fecha _____ No de encuesta _____
Encuestador _____
Expuestos _____ No expuestos _____

Firma del Participante

Firma del Investigador

ANTECEDENTES LABORALES

OCUPACIÓN ACTUAL

1. ¿En qué trabaja?

¿Está en contacto con los plaguicidas en su trabajo?

No
Si

2. ¿Cuánto tiempo se ha expuesto a plaguicidas? _____ años.

EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS

3. Seleccione su actividad.

Agricultor
Aplicador
Recolector
Envasador
Combinaciones
Transportista
Otros

4. ¿En qué régimen trabaja como aplicador de plaguicidas?

Empresa _____

Cuenta propia
Cuenta ajena

5. ¿Ha realizado cursos de capacitación?

No
Si

Si aplica plaguicidas

6. Cómo se distribuye su trabajo como aplicador?

A lo largo de todo el año
Agrupado en 6 meses
A lo largo de 3 a 6 meses
Agrupado en menos de 3 meses

PRODUCTOS UTILIZADOS

7. Indique los productos utilizados con más frecuencia.

Relación de productos	Cantidad (Kg.)
_____	_____
_____	_____
_____	_____

—

8. ¿A qué altura hace la aplicación?

A ras del suelo
A medio metro
A un metro

9. ¿combina productos?

No
Si

Indicar las mezclas más frecuentes y la proporción

ANÁLISIS DE RIESGO

10. ¿Utiliza ropa apropiada para la aplicación?

No
Si

11. ¿Cambia de ropa en el campo al final de la aplicación?

No
Si

12. ¿Lava la ropa de aplicación separada del resto?

No
Si

13. ¿Come durante la aplicación?

No
Si

14. ¿Bebe durante la aplicación?

No
Si

15. ¿Fuma durante la jornada de aplicación?

No
Si

16. ¿Se lava las manos previo a comer, beber o fumar?

No
Si

17. ¿Se lava en el campo al finalizar la aplicación?

No
Si

18. ¿Conocía estos hábitos de manejo de plaguicidas?

No
Si

PROTECCIÓN PERSONAL

19. ¿Lee las recomendaciones de la etiqueta?

No
Si

20. ¿Utiliza el equipo de protección personal?

No
Si

PROTECCIÓN DÉRMICA

21. Guantes

No
Si

22. Peto

No
Si

HISTORIA CLÍNICA
EVALUACIÓN DEL RIESGO A LA SALUD POR EXPOSICIÓN CRÓNICA A PLAGUICIDAS
ORGANOFOSFORADOS EN TRABAJADORES AGRÍCOLAS DE NEXTIPAC, JALISCO

CUESTIONARIO

Todos los individuos tanto expuestos a plaguicidas como no expuestos deberán participar voluntariamente e el estudio, a partir del principio ético de no exponer sus salud.

Con estas bases, se aplicará un cuestionario ex profeso, de acuerdo con los objetivos del proyecto como parte de la entrevista de cada participante.

Para la toma de biomarcadores se seguirán los lineamientos establecidos por la Ley General de Salud de la República Mexicana.

HOJA DE CONSENTIMIENTO

1. DATOS PERSONALES

Nombre _____ Sexo _____
Fecha de nacimiento _____ Edad _____
Lugar de nacimiento _____ Escolaridad (Años) _____
Dirección _____
Población _____ Teléfono _____
Fecha _____ No de encuesta _____
Encuestador _____
Expuestos _____ No expuestos _____

2. DATOS DE LA MUESTRA

Muestra recolectada _____
Fecha _____ Hora _____

Firma del Participante

Firma del Investigador

HISTORIA MÉDICA

ANTECEDENTES FAMILIARES

1. ¿Existe algún miembro de su familia con algunos de los siguientes problemas?

Fertilidad	No	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malformaciones congénitas	No	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>	
Cáncer	No	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>	

2. Ha tenido con su pareja alguno de los siguientes problemas con su descendencia?

Ninguna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abortos	<input type="checkbox"/>	
Muertes neonatales	<input type="checkbox"/>	
Partos prematuros	<input type="checkbox"/>	
Bajo peso al nacer	<input type="checkbox"/>	
Malformaciones congénitas	<input type="checkbox"/>	
Otros	<input type="checkbox"/>	

ANTECEDENTES PERSONALES

3. Signos y síntomas en los últimos 7 años:

<input type="checkbox"/>	Cefalea	<input type="checkbox"/>	Vómitos
<input type="checkbox"/>	Vértigos	<input type="checkbox"/>	Dolor abdominal
<input type="checkbox"/>	Convulsiones	<input type="checkbox"/>	Diarreas
<input type="checkbox"/>	Contracciones musculares	<input type="checkbox"/>	Intoxicación aguda
<input type="checkbox"/>	Visión borrosa		
<input type="checkbox"/>	Opresión torácica		
<input type="checkbox"/>	Nauseas		

EXPLORACIÓN FÍSICA

ASPECTO GENERAL

<input type="checkbox"/>	Asténico	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Atlético	
<input type="checkbox"/>	Pícnico	

PIEL

<input type="checkbox"/>	Normal	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Dermatitis	
<input type="checkbox"/>	Alteraciones de pigmentación	

OJOS

<input type="checkbox"/>	Normal	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Conjuntivitis	
<input type="checkbox"/>	Bleferitis	

O.R.L.

<input type="checkbox"/>	Normal	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Rinitis crónica	
<input type="checkbox"/>	Faringitis crónica	
<input type="checkbox"/>	Otitis crónica	