

## RIESGO GENOTÓXICO POR LA EXPOSICIÓN OCUPACIONAL A PLAGUICIDAS EN AMÉRICA LATINA

Sandra GÓMEZ-ARROYO<sup>1\*</sup>, Carmen MARTÍNEZ-VALENZUELA<sup>2</sup>, Yolanda CARBAJAL-LÓPEZ<sup>3</sup>, Amparo MARTÍNEZ-ARROYO<sup>1</sup>, María Elena CALDERÓN-SEGURA<sup>1</sup>, Rafael VILLALOBOS-PIETRINI<sup>1</sup> y Stefan M. WALISZEWSKI<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Centro de Ciencias de la Atmósfera, Universidad Nacional Autónoma de México Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510 D.F., México

<sup>2</sup> Instituto de Investigación en Ambiente y Salud y Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad de Occidente, Boulevard Macario Gaxiola y Carretera Internacional, Los Mochis, Sinaloa, México

<sup>3</sup> Unidad Académica de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero, Av. Lázaro Cárdenas s/n Ciudad Universitaria, Chilpancingo, Guerrero, México

<sup>4</sup> Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México

\*Autora responsable: slga@atmosfera.unam.mx

*(Recibido agosto 2013, aceptado septiembre 2013)*

Palabras clave: plaguicidas, biomarcadores, aberraciones cromosómicas, micronúcleos, intercambio de cromátidas hermanas, ensayo cometa, exposición ocupacional

### RESUMEN

En esta revisión se hace el análisis de la situación actual del uso de plaguicidas en América Latina con énfasis en México. Las intoxicaciones y las muertes causadas por plaguicidas se deben en gran medida a la carencia de equipos de protección, al mal manejo que se hace de ellos, así como al desconocimiento de su manipulación, en ocasiones por ignorancia, provoca que los trabajadores agrícolas no se den cuenta del riesgo que constituye el contacto directo e indirecto a dichas sustancias. Por esta razón es recomendable realizar una buena vigilancia médica que permita estimar el riesgo que implica para las personas la exposición a plaguicidas, sobre todo cuando se alteran los sistemas heredables, por lo anterior el objetivo de esta revisión es hacer un análisis de los biomarcadores utilizados en la evaluación de daño genotóxico provocado por plaguicidas y considerar los estudios que se han realizado en América Latina en poblaciones ocupacionalmente expuestas a estas sustancias. Los biomarcadores empleados en individuos expuestos a agentes genotóxicos, son aberraciones cromosómicas (AC), micronúcleos (MN), intercambios de cromátidas hermanas (ICH) y recientemente el ensayo cometa (CO), considerados como una medida útil de apreciación de daño. Tanto las AC como los MN se han reconocido como marcadores de estados-tempranos de enfermedades crónicas como cáncer, su presencia también indica que una frecuencia elevada de ellos permite predecir el riesgo de cáncer en seres humanos. Se describen distintos estudios realizados en diversas partes del mundo sobre el efecto de los plaguicidas en la inducción de AC, MN, ICH y CO en los que se han obtenido resultados positivos encontrando correlación con el tiempo de exposición, en otros aunque también hallan frecuencias significativas no determinan esta correlación. En algunos casos se han descrito resultados negativos. Con respecto a los efectos genotóxicos de plaguicidas, llevados a cabo en diversos países de América Latina, utilizando los cuatro biomarcadores mencionados, de 1985 a la fecha, se analizaron 41 estudios de los cuales 6 corresponden a Argentina, 2 a Bolivia, 10 a Brasil, 4 a Colombia, 5 a Costa

Rica, 1 a Cuba, 2 a Chile, 3 a Ecuador y 8 a México. En la mayoría de los casos los trabajadores de los distintos países de Latinoamérica estuvieron en contacto con productos que están incluidos en la lista de plaguicidas altamente peligrosos y de manera importante, se menciona que estuvieron expuestos a mezclas de plaguicidas y la mayor parte corresponden a trabajadores agrícolas. Los resultados obtenidos de los estudios realizados en las poblaciones humanas expuestas a plaguicidas, demuestran que AC, MN, ICH y CO son pruebas adecuadas con buen porcentaje de resultados positivos.

**Key words:** pesticides, biomarkers, chromosomal aberrations, micronuclei, sister chromatid exchanges, comet assay, occupational exposition

### ABSTRACT

In this review the present situation of the use of pesticides in Latin America is analyzed with emphasis in Mexico. In view of the fact that the poisonings and deaths caused by pesticides are due to a great extent to the lack of protective equipment, to its poor handling, as well as to the lack of knowledge regarding its manipulation, sometimes because of ignorance, this means that the agricultural workers do not realize the risk that direct and indirect contact with these substances constitutes. Thus, it is recommendable to have good medical monitoring which may allow evaluating the risk that is involved for people exposed to pesticides, mainly when the hereditary systems are altered. Therefore, the objective of the review is to make an analysis of the biomarkers used in the evaluation of genotoxic damage caused by pesticides and to consider the studies that have been made in Latin America in populations occupationally exposed to these substances. The biomarkers used in individuals exposed to genotoxic agents are chromosomal aberrations (CA), micronuclei (MN), sister chromatid exchanges (SCE), and recently the comet assay (CO) considered a useful means of damage evaluation. The CA as well as the MN have been considered markers of early stages of chronic diseases such as cancer; their presence also indicates that a high frequency of them allows predicting the risk of cancer in human beings. Different studies performed in diverse parts of the world are described regarding the effect of pesticides on the induction of CA, MN, SCE and CO in which positive results have been obtained observing correlation with time of exposure, in other studies although significant frequencies have also been found they do not determine this correlation. In some cases negative results have been described. With respect to the genotoxic effects of pesticides, studies have been carried out in diverse countries of Latin America, using the four previously mentioned biomarkers, from 1985 to date; 41 of such studies were analyzed, 6 of which correspond to Argentina, 2 to Bolivia, 10 to Brazil, 4 to Colombia, 5 to Costa Rica, 1 to Cuba, 2 to Chile, 3 to Ecuador, and 8 to Mexico. In most of the cases workers in the different countries of Latin America were in contact with the products that are included in the list of highly dangerous pesticides, and it is significantly mentioned that such individuals were mostly agricultural workers who were exposed to mixtures of pesticides. Results obtained in the studies made in the human populations exposed to pesticides demonstrate that CA, MN, SCE and CO are suitable tests, showing a good percentage of positive results.

---

### INTRODUCCIÓN

El consumo y la variedad de plaguicidas a nivel mundial se ha incrementado dramáticamente a la par del aumento de la población y de la producción agrícola (Zhang *et al.* 2011). Este proceso se ha acompañado del inadecuado uso de estos compues-

tos, lo cual tiene como resultado impactos graves tales como la contaminación del ambiente y riesgos para la salud de los seres humanos. Los casos de intoxicación aguda por plaguicidas representan un porcentaje elevado en cuanto a la morbilidad y a la mortalidad en todo el mundo, especialmente en los países en desarrollo (Kishi y Ladou 2001) y es

precisamente en éstos donde la colaboración intersectorial necesaria para abordar de manera conjunta los riesgos ambientales y para la salud es deficiente (WHO 2007).

La Red de Acción de Plaguicidas (PAN por sus siglas en inglés, Pesticide Action Network) publicó en junio de 2013 la lista de plaguicidas altamente peligrosos con base en las opiniones de un panel de expertos en el manejo de estas sustancias. En ella se incluyen más de 400 productos y los criterios sobre los cuales se fundamenta se establecen con base en su alta toxicidad aguda: “extremadamente peligrosos” (Clase 1a) y “muy peligrosos” (Clase 1b) de acuerdo con *The WHO recommended classification of pesticides by hazards and guidelines to classification: 2009* (WHO 2010); fatales si son inhalados de acuerdo con el *Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS)* (UNECE 2009). También se consideran tomando en cuenta los efectos tóxicos a largo plazo, es decir carcinógenos, o probables carcinógenos, o carcinógenos sospechosos en seres humanos, de acuerdo con la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), la agencia de protección ambiental de los Estados Unidos de América (USEPA) y el GHS; así como que induzcan mutaciones heredables en células germinales humanas; que sean reconocidos o presuntos agentes tóxicos para la reproducción humana (Categoría 1) de acuerdo con el GHS y a que sean disruptores endócrinos, o sospechosos de ser tóxicos de la reproducción (Categoría 2) y sospechosos de ser carcinógenos humanos (Categoría 2) de acuerdo con GHS. También se toma en cuenta que causen una elevada preocupación ambiental, en este rubro se incluyen los pesticidas listados en los anexos A y B de la Convención de Estocolmo; otra característica evaluada es que sean agotadores de ozono, de acuerdo con el Protocolo de Montreal; o “muy bioacumuladores” o “muy persistentes” conforme con la regulación REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) de la Comisión Europea. Otro aspecto considerado es que sean peligrosos a los ecosistemas como es el hecho de que tengan “alta toxicidad para abejas” de acuerdo con USEPA; también se les reconoce a causa de su alta incidencia de efectos adversos severos e irreversibles con respecto a los plaguicidas listados en el Anexo III de la Convención de Rotterdam (PAN-International 2013). La mayoría de los plaguicidas utilizados en América Latina se encuentran incluidos en este registro.

Diversos estudios sobre la exposición a plaguicidas y sus efectos colaterales sobre la salud desarro-

llados en América Central han sido enfocados para estimar la elevada toxicidad y los envenenamientos agudos mientras que pocos evalúan las exposiciones crónicas y por inhalación durante las aplicaciones de estos productos (Lozier *et al.* 2013).

Particularmente en América Latina y en El Caribe, de acuerdo con datos recopilados por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, durante 2010 se emplearon 222 367.59 toneladas de plaguicidas, siendo los herbicidas los más utilizados con 11 788.14 toneladas, seguidos por el grupo de los insecticidas con 46 994.62 toneladas y por último los fungicidas y bactericidas con 61 584.83 toneladas, entre los principales países consumidores de dichos productos destacan Colombia, Bolivia, Ecuador, Chile y Guatemala (**Cuadro I**). Los mayores consumidores de herbicidas son Colombia con 14 374.79 toneladas, Bolivia con 17 263.60 toneladas y Ecuador con 14 394.79 toneladas. De los plaguicidas pertenecientes al grupo de los insecticidas que se emplearon con mayor frecuencia destacan los organofosforados, seguidos por los carbamatos y los piretroides (**Cuadro II**). Mientras que para fungicidas y bactericidas los más habituales son los ditiocarbamatos con 12 467.53 toneladas (FAO 2013).

Sin embargo, cabe mencionar que el 46 % de los países de América Latina y El Caribe no proporcionan información respecto al consumo de plaguicidas ante la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO 2013). Brasil es uno de estos países, no obstante se conoce que es de los mayores consumidores de plaguicidas en América Latina. En 2003, el Sistema Nacional de Información Tóxico-Farmacológica de Brasil (SINITOX 2003) registró aproximadamente 8000 casos de intoxicación por plaguicidas en el país, el 75 % de los cuales se debió a exposición en campos agrícolas (Peres *et al.* 2007).

Los plaguicidas anticolinesterásicos constituyen una causa importante de intoxicación y muerte en los países en vías de desarrollo, situación que ha sido abordada por el Instituto Nacional de Salud en Colombia y que ha permitido identificar los plaguicidas más frecuentemente utilizados en este país (Nivia 2004); donde en los últimos treinta años las formulaciones registradas en dicho instituto se han duplicado, incrementándose de 770 productos en 1974 a 1370 en 2003. La mayor cantidad de compuestos está representada por herbicidas, fungicidas e insecticidas, principalmente de los grupos organofosforados y carbamatos (Buitrago Gómez y Gómez García 2007).

En Honduras se han realizado estudios para la detección de niveles elevados de plaguicidas orga-

**CUADRO I.** TONELADAS DE PLAGUICIDAS EMPLEADOS EN AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE DURANTE 2010

País	Toneladas de plaguicidas empleados			
	Insecticidas	Herbicidas	Fungicidas y bactericidas	Total de plaguicidas empleados
Colombia	8717.60	17 587.14	22 313.72	48 618.46
Bolivia	9843.50	17 263.60	4 459.60	31 566.70
Ecuador	7689.61	14 394.79	9 118.73	31 203.13
Chile	7071.00	7 234.00	3 727.00	18 032.00
Guatemala	2026.92	8 362.84	4 508.48	14 898.24
Perú	4352.16	6 160.08	4 045.60	14 557.84
Uruguay	1085.62	11 880.63	1 151.33	14 117.58
Costa Rica	2148.52	4 416.26	7 438.56	14 003.34
Nicaragua	2237.24	8 321.09	1 479.40	12 037.73
El Salvador	750.97	11 007.35	85.41	11 843.73
República Dominicana	609.43	3 849.66	1 323.83	5 782.92
Honduras	314.00	2 860.90	1 877.60	5 052.50
Suriname	112.69	272.23	49.49	434.41
Guyana	32.08	173.87	5.54	211.49
Antigua y Barbuda	3.28	3.70	0.54	7.52

Fuente: FAOSTAT (2013), en el presente cuadro sólo aparecen los países que aportan información al respecto

**CUADRO II.** INSECTICIDAS EMPLEADOS CON MAYOR FRECUENCIA EN PAÍSES DE AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE DURANTE 2010

País	Insecticidas (Toneladas)						Total
	Hidrocarburos clorados	Organofosfatos	Carbamatos-insecticidas	Piretroides	Product. botánicos y biológicos	Otros Insecticidas	
Bolivia	—	—	—	—	—	—	9 843.50
Colombia	—	—	—	—	—	—	8 717.60
Ecuador	1230.26	1403.28	1416.63	1185.05	41.33	2413.16	7 689.61
Chile	—	—	—	—	—	—	7 071.00
Perú	—	—	—	—	—	—	4 352.16
Nicaragua	43.05	681.89	480.32	556.18	24.50	451.30	2 237.24
Costa Rica	—	1308.80	307.34	66.14	12.46	453.78	2 148.52
Guatemala	—	1547.30	301.21	150.78	27.64	—	2 026.92
Uruguay	—	623.40	4.15	27.42	235.45	195.20	1 085.62
El Salvador	—	—	—	—	—	—	750.97
República Dominicana	80.77	110.19	44.50	277.03	36.29	60.65	609.43
Honduras	—	—	—	—	—	—	314.00
Suriname	—	79.25	—	10.25	6.25	16.94	112.69
Guyana	—	8.65	5.66	11.94	0.07	5.75	32.08
Antigua y Barbuda	—	1.19	0.59	1.04	0.01	0.47	3.28
Total	1354.08	5763.95	2560.40	2285.83	384.00	3597.25	46 994.62

Fuente: FAOSTAT (2013), en el presente cuadro solo aparecen los países que aportan información al respecto

noclorados, observándose resultados sorprendentes, ya que si bien el empleo de estos compuestos ha sido prohibido desde hace más de 15 años, los estudios desarrollados evidencian que se siguen utilizando (Balluz *et al.* 2001).

### Plaguicidas en México

El uso de plaguicidas agrícolas en México se establece desde finales del siglo XIX (Albert 2005), a partir de 1947 se inicia con la producción de ingredientes activos y para 1994 México se convirtió en el

principal importador de plaguicidas en América Latina. Hay datos que muestran las grandes cantidades que se produjeron en 2000; por mencionar algunas, se documentó que se elaboraron y se asperjaron 244.1 mil toneladas de insecticidas, fungicidas y desinfectantes (Albert 2005, Cortés-Genchi *et al.* 2008).

Según datos del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) recopilados en la Encuesta Mensual de la Industria Manufacturera (EMIM), durante el primer semestre de 2010 en México se elaboraron 25 546 toneladas de insecticidas, 25 862 de fungicidas y 18 980 de herbicidas, sumando un total de 58 451 toneladas de plaguicidas de uso agrícola (INEGI 2011), mientras que para 2012, en el Boletín de información oportuna del sector alimentario se reportan 37 501 toneladas de insecticidas de uso agrícola y 37 684 toneladas de herbicidas y defoliantes (INEGI 2013). La agricultura mexicana ha estado en crisis por largo tiempo y México es cada día más dependiente de la importación de alimentos; además hay evidencias significativas, aunque escasas, de una grave contaminación derivada de los plaguicidas, que no sólo afecta al ambiente, sino también la salud de jornaleros y consumidores y que eventualmente puede tener impacto negativo sobre las exportaciones de alimentos hacia países que tienen regulaciones estrictas y mecanismos de verificación eficientes (Albert 2005).

En México se estimó que en 1995 se utilizaron 54 600 toneladas de plaguicidas, lo que se ha traducido, por una parte, en un beneficio para las áreas agrícola, pecuaria y sanitaria y, por la otra, en repercusiones no siempre favorables para el ambiente y la salud humana (Palacios Nava *et al.* 1999). Dentro de los estados productores de granos y hortalizas, Sinaloa es uno de los más importantes en México; no obstante, la actividad agrícola se sustenta en el uso de altos volúmenes de plaguicidas químicos y su desmedida aplicación en los principales cultivos sembrados repercute en la posibilidad de aumentar el riesgo de contaminación de los suelos, sistemas lagunares y mantos freáticos (García-Gutiérrez y Rodríguez-Meza 2012). Existen casos documentados que muestran que debido a la búsqueda de controles rápidos ante plagas como la mosca blanca (*Bemisia argentifolli*) se hace uso de productos agroquímicos agresivos y tóxicos para el ambiente. Esta plaga en el Valle de Mexicali, Baja California, causa grandes pérdidas en cultivos de algodón y hortalizas y para su control se aplican alrededor de 800 toneladas de plaguicidas en 150 000 hectáreas. Asimismo, se ha detectado

el empleo de plaguicidas restringidos y prohibidos en México debido a su alta toxicidad (Valdez *et al.* 2000). Se conoce también que en América Central se utilizan 1.5 kg de plaguicidas por persona (Chelala 2004), situación que no es ajena a México.

En México se encuentran alrededor de 275 empresas nacionales e internacionales que fabrican, formulan, maquilan e importan plaguicidas para empleo agrícola y la cantidad de plaguicidas o ingredientes activos utilizados se calcula en alrededor de 55 000 toneladas anuales, de las cuales 5 toneladas son para uso urbano, lo que genera un desecho de 7000 toneladas de envases vacíos (AMIFAC 2012).

### **Marco institucional y jurídico en relación con los plaguicidas en México**

En la década de los ochenta, en el marco institucional y jurídico con relación a los plaguicidas se publicó el decreto de creación de la Comisión Intersecretarial para el Control del Proceso y Uso de Plaguicidas, Fertilizantes y Sustancias Tóxicas (CICOPLAFEST), organismo que agrupa diversas Secretarías tales como la de Salud (a través de la Comisión Federal de Protección Contra Riesgos Sanitarios: COFEPRIS), Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT), Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA) y de Economía. En 2004, como parte de las actividades que desarrolla CICOPLAFEST, se publicó el Reglamento en Materia de Registros, Autorizaciones de Importación y Exportación y Certificados de Exportación de Plaguicidas, Nutrientes Vegetales y Sustancias y Materiales Tóxicos o Peligrosos, instrumento a través del cual se controla el ingreso al comercio de estos productos (Cortinas 2004).

La regulación ambiental de plaguicidas y de sus desechos considerados como residuos peligrosos se ha abordado desde 1988 a través de la Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente (LGEEPA); en el artículo 134 la LGEEPA establece la prevención y control de la contaminación del suelo y regula que los plaguicidas, fertilizantes y sustancias tóxicas quedarán sujetos a las normas oficiales mexicanas.

Según el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en el lapso comprendido entre 2005 y 2009 las cifras de intoxicaciones por plaguicidas se han incrementado de 3174 a 3229 casos, ocurriendo principalmente en los estados de Jalisco, Michoacán, Veracruz, Nayarit, Guerrero, Chiapas, Estado de México, Sinaloa y Morelos. En 2010 se reportaron 3068 casos de intoxicación con plaguicidas en toda la República Mexicana, en donde Jalisco es que el

presenta la mayor cantidad, seguido del Estado de México, Guerrero, Chiapas, Veracruz, Nayarit, Michoacán, Morelos y Oaxaca. La mayor parte de dichas intoxicaciones se manifestó en hombres con 2167 casos y 901 en mujeres (DGE 2010).

De acuerdo con el Sistema de Información Toxicológica (SINTOX) mantenido por la Asociación Mexicana de la Industria Fitosanitaria (AMIFAC) con la finalidad de aportar asesoría especializada en los casos de intoxicación por plaguicidas, las frecuencias de intoxicaciones en relación con la vía de ingreso son del 30 % por inhalación, 29 % cutánea, 40 % oral y 1 % ocular; considerando el grupo químico al que pertenecen los plaguicidas establecen que los piretroides causan 22 % de las intoxicaciones, los organofosforados 20 %, los carbamatos 15 %, bupiridilos 7 %, rodenticidas 6 %, fosfúricos 5 %, fosfometilglicina y amicina 2 % cada una, fluoroacetatos, triazinas, fenoxi, organoclorados y clorofenólicos 1 % cada uno y el 16 % restante de casos se desconoce (AMIFAC 2012).

Otro aspecto importante relacionado con el uso inadecuado de plaguicidas es el manejo de los envases vacíos, los cuales deben ser considerados residuos peligrosos que están siendo depositados en suelos, barrancas y cuerpos de agua, creando un problema grave de contaminación tanto para el ambiente como para las personas que no tienen contacto directo con estas sustancias. De acuerdo con la AMIFAC el 90 % de estos desechos, carece del tratamiento apropiado, esta misma Asociación informa que de las 3000 toneladas (30 millones de envases) que se generan, únicamente se recolectan 300 mil en sus centros de acopio (AMIFAC 2012).

En México, así como en otros países, el uso de plaguicidas se ha incrementado debido a que la agricultura es crucial para la producción de alimentos y para el desarrollo socioeconómico. La población mexicana dedicada a la actividad agrícola es de aproximadamente 7 millones de individuos y se calcula que el 25 % de ellos está expuesto directamente a plaguicidas (AMIFAC 2001).

Las intoxicaciones y las muertes provocadas por plaguicidas son principalmente debidas a la falta de equipo de protección y al manejo inadecuado de estas sustancias, así como al bajo nivel de escolaridad de los trabajadores agrícolas que les impide darse cuenta del riesgo que constituye la exposición directa o indirecta a plaguicidas.

Por ello es necesario que exista vigilancia médica que permita evaluar el riesgo que implica para las personas la exposición a plaguicidas, sobre todo cuando se alteran los sistemas heredables.

Así, el objetivo de esta revisión es hacer un análisis de los biomarcadores utilizados en la evaluación de daño genotóxico provocado por plaguicidas y considerar los estudios que se han desarrollado en América Latina en poblaciones ocupacionalmente expuestas a estas sustancias.

### **Biomarcadores usados en estudios de biomonitorio en poblaciones expuestas a plaguicidas**

Los plaguicidas son una de las mayores fuentes de contaminación por productos sintéticos generada como resultado de la actividad agrícola. Algunos están prohibidos o restringidos en muchos países debido a que son tóxicos para los seres humanos y afectan los recursos naturales, en los países latinoamericanos aún se siguen utilizando indiscriminadamente, lo cual incrementa el riesgo de exposición contribuyendo a su acción genotóxica.

Asimismo, distintos biomarcadores son útiles como puntos relevantes en individuos ocupacionalmente expuestos a agentes genotóxicos, entre los que se encuentran las aberraciones cromosómicas (AC), los micronúcleos (MN), los intercambios de cromátidas hermanas (ICH) y recientemente el ensayo cometa (CO).

Las aberraciones cromosómicas son cambios en la estructura o en el número de los cromosomas que pueden ocurrir espontáneamente o por el efecto de radiaciones o de agentes químicos, se han usado como biomarcadores de exposición ocupacional o ambiental por más de 30 años para evaluar el daño genotóxico (Mateuca *et al.* 2012) y se ha considerado como un biomarcador de efectos tempranos en la predicción de cáncer (Hagmar *et al.* 2004, Bonassi *et al.* 2008). Se han realizado diversos estudios en el mundo sobre el efecto de los plaguicidas en la inducción de AC, que han obtenido resultados positivos encontrando correlación con el tiempo de exposición (Paldy *et al.* 1987, Rupa *et al.* 1989, Carbonell *et al.* 1993, Joksić *et al.* 1997, Kaiomova y Khabutdinova 1998, Cuenca y Ramírez 2004, Zeljezic *et al.* 2009). En otras investigaciones se obtienen resultados positivos pero no encuentran correlación con el tiempo de exposición a plaguicidas (Rita *et al.* 1987, Rupa *et al.* 1988, 1989, 1991a, El-Ghazali *et al.* 1990, Kourakis *et al.* 1992, Amr 1999, Au *et al.* 1999, Antonucci y Syllós Colus 2000, Lander *et al.* 2000, Paz-y-Miño *et al.* 2002, Sailaja *et al.* 2006), mientras que otros autores, aunque también encuentran frecuencias positivas de AC no determinan esta correlación (Dulout *et al.* 1985, Nehéz *et al.* 1988, Jabloniká *et al.* 1989, de Ferrari *et al.* 1991, Carbonell *et al.* 1995, Mohammad *et al.* 1995, Kourakis *et al.* 1996, Lander *et al.* 2000,

Garaj-Vrhovac y Zeljezic 2001, 2002, Ascarrunz *et al.* 2006, Ergene *et al.* 2007, Mañas *et al.* 2009). También en algunos casos se han descrito resultados negativos (Mustonen *et al.* 1986, Steenland *et al.* 1986, Hoyos *et al.* 1996, Scarpato *et al.* 1996, D'Arce y de Syllos Colus 2000, Costa *et al.* 2006).

Los micronúcleos son evidencias de daño cromosómico y constituyen un marcador de estados tempranos de enfermedades crónicas como el cáncer, su presencia también indica que una frecuencia elevada de ellos predice riesgo de cáncer en seres humanos (Bonassi *et al.* 2005, 2007, Fabianova *et al.* 2007).

El ensayo de MN realizado en células de exfoliación del epitelio bucal, constituye un método poco invasor para el monitoreo de poblaciones humanas expuestas a agentes xenotóxicos (Bonassi *et al.* 2009, 2011). Los MN son formados por daño cromosómico en las células basales del epitelio y cuando estas células se dividen, los fragmentos cromosómicos (acéntricos) o cromosomas completos que carecen de unión al huso mitótico son excluidos del núcleo principal en las células hijas y aparecen como cuerpos Feulgen-específicos en el citoplasma. El ensayo de MN en células exfoliadas del epitelio bucal ha sido ampliamente utilizado para detectar el efecto genotóxico de plaguicidas (Gómez-Arroyo *et al.* 2000, Pastor *et al.* 2003, Martínez-Valenzuela *et al.* 2009, Bolognesi *et al.* 2011, Benedetti *et al.* 2013). Además, utilizando estas células es posible detectar otras anomalías nucleares, tales como yemas nucleares (indicadoras de amplificación génica), células binucleadas (causadas por fallas en la citocinesis) y varias formas de muerte celular determinada como cromatina condensada (la cromatina aparece agregada), células con cariorrexis (núcleo en desintegración), picnosis (núcleo disminuido de tamaño) o cariólisis (disolución nuclear en la cual permanece una imagen fantasma Feulgen negativa) (Tolbert *et al.* 1992, Thomas *et al.* 2009). Otra ventaja que ofrece este método es que aun entre 7 y 21 días después de haber estado expuesto el individuo los MN pueden ser detectados en las células exfoliadas (Holland *et al.* 2008). Es una de las técnicas más utilizadas en estudios de poblaciones humanas expuestas a agentes genotóxicos con la que recientemente se ha realizado un estudio de colaboración en "The Human Micronucleus project on exfoliated buccal cells (HUM-N<sub>XL</sub>)", en el que se toman en cuenta variables como estilo de vida, factores del participante, exposiciones ocupacionales, estado de salud y características de los protocolos usados (Bonassi *et al.* 2011), es relevante resaltar que en dicho estudio colaboran doce laboratorios de América Latina.

Otra importante herramienta para medir las anomalías cromosómicas es la de los micronúcleos por bloqueo de la citocinesis con citocalasina-B, que es un inhibidor de la polimerización de la actina requerida para la formación de los microfilamentos que constituyen el anillo constrictor del citoplasma entre las células hijas. Al evitar que se lleve a cabo la citocinesis se producen células binucleadas en las cuales se realiza el análisis de MN, mediante esta técnica es posible además considerar los puentes nucleoplásmicos (cromosomas dicéntricos que forman puentes en anafase), yemas nucleares, muerte celular (necrosis o apoptosis) y además se puede determinar el índice de división nuclear (Fenech 2000, 2006).

Diversos autores en distintas partes del mundo han encontrado resultados positivos con una correlación entre la frecuencia de MN y el tiempo de exposición en linfocitos de sangre periférica en personas expuestas a plaguicidas (Bolognesi *et al.* 1993, 2002, Pasquini *et al.* 1996, Joksić *et al.* 1997, Falck *et al.* 1999, Márquez *et al.* 2005, Bhalli *et al.* 2006, Costa *et al.* 2006) mientras que otros describen también resultados positivos pero no encuentran dicha correlación (Márquez *et al.* 2005, Kehdy *et al.* 2007, da Silva *et al.* 2008); asimismo, en varios trabajos se describen frecuencias positivas pero no se determina esta correspondencia (Garaj-Vrhovac y Zeljezic 2002, Vlastos *et al.* 2006, Ascarrunz *et al.* 2006, Tope *et al.* 2006, Bolognesi *et al.* 2009, Rohr *et al.* 2011) y algunos autores reportan resultados negativos (Barbosa y Bonin 1994, Scarpato *et al.* 1996, Titenko-Holland *et al.* 1997, Calvert *et al.* 1998, Venegas *et al.* 1998, Holland *et al.* 2002, Pastor *et al.* 2003, Bolognesi *et al.* 2004, Vlastos *et al.* 2006).

Los ICH son cambios recíprocos que ocurren en el ADN durante el periodo de síntesis del ciclo celular entre loci homólogos sin que se lleve a cabo pérdida de material genético ni modificaciones en la morfología de los cromosomas. Es un biomarcador muy sensible y es posible detectarlos en metafase; el ensayo se basa en la incorporación en el ADN de 5-bromodesoxiuridina (BrdU), que es un análogo de la timina, durante dos ciclos de replicación (Latt 1979, Latt *et al.* 1981). Además del análisis de ICH, la técnica de tinción diferencial puede ser utilizada para evaluar el efecto que tienen los plaguicidas en la cinética de proliferación celular y en el índice de replicación (Gómez-Arroyo *et al.* 2000).

Existen numerosos estudios en los que se ha empleado el ICH para evaluar el efecto genotóxico de plaguicidas en diversas partes del mundo, en algunos de los cuales se ha detectado correlación entre el tiempo que han estado en contacto con los plaguicidas y

la frecuencia de ICH (Rupa *et al.* 1991b, Padmavathi *et al.* 2000, Shaham *et al.* 2001, Martínez-Valenzuela *et al.* 2009); otros trabajos han reportado resultados positivos sin esta correlación (Rupa *et al.* 1988, Lander y Rønne 1995, Scarpato *et al.* 1996) y otros autores no la determinaron (Jabloniká *et al.* 1989, de Ferrari *et al.* 1991, Dulout *et al.* 1992, Zeljezic y Garaj-Vrhovac 2002, Ascarrunz *et al.* 2006), pero también hay estudios en los cuales los resultados son negativos (Steenland *et al.* 1986, Carbonell *et al.* 1990, 1993, Gómez-Arroyo *et al.* 1992, Anwar 1994, Hoyos *et al.* 1996, Kourakis *et al.* 1996, Pasquini *et al.* 1996, Joksić *et al.* 1997).

El ensayo cometa es una herramienta rápida y sensible para la detección de daño a nivel del ADN en células individuales. Se basa en la migración del ADN en un campo eléctrico, el ADN que ha sido roto migra al ánodo (dando la apariencia de un cometa) y el desplazamiento de dicho ADN del núcleo puede ser usado como un indicador de daño (Östling y Johanson 1984).

Algunos estudios han empleado el ensayo cometa para evaluar el daño genotóxico de los plaguicidas en poblaciones humanas expuestas y obtenido resultados positivos (Lebailly *et al.* 1998a,b, Garaj-Vrhovac y Zeljezic 2000, 2001, 2002, Zeljezic y Garaj-Vrhovac 2001, Moretti *et al.* 2002, Ramírez y Cuenca 2002, Paz-y-Miño *et al.* 2004, 2007, Ascarrunz *et al.* 2006, Castillo-Cadena *et al.* 2006, da Silva *et al.* 2008, Muñoz Aristizábal 2009, Remor *et al.* 2009, Simoniello *et al.* 2010, Peralta *et al.* 2011, Rohor *et al.* 2011, Kvitko *et al.* 2012, Benedetti *et al.* 2013).

### **Estudios sobre el efecto genotóxico de plaguicidas en personas ocupacionalmente expuestas en América Latina**

En esta revisión, realizada a partir de 1985, se analizaron 41 estudios llevados a cabo en diversos países de América Latina, utilizando como biomarcadores AC, MN, ICH y CO (**Cuadro III**).

Seis de estos estudios corresponden a Argentina. Uno de ellos, el de Dulout *et al.* (1985), es de los primeros trabajos que se hicieron en América Latina y fue realizado en floricultores empleando AC e ICH, encontrando resultados positivos en las dos pruebas y más adelante el mismo autor, también en floricultores y utilizando ICH obtiene resultados positivos (Dulout *et al.* 1992). Posteriormente, Mañas *et al.* (2009) al evaluar AC, reportan resultados positivos, Simoniello *et al.* (2010) analizando CO también tienen resultados positivos, Peralta *et al.* (2011) incluyeron en su estudio AC, MN en células de epitelio bucal y CO con resultados positivos co-

rrrelacionados con el tiempo de exposición; Gentile *et al.* (2012) al analizar MN en linfocitos de sangre periférica también describen resultados positivos pero no establecen correlación con el tiempo de exposición. Es importante señalar que en todos los casos los trabajadores estuvieron expuestos a diversas mezclas de plaguicidas.

De Bolivia se analizaron dos estudios, el de Ascarrunz *et al.* (2006) es una investigación muy completa donde incluyen AC, ICH, MN en cultivo de sangre periférica y CO, obteniendo resultados positivos en todos los ensayos evaluados. La otra investigación fue realizada por Larrea *et al.* (2010), empleando MN en células de epitelio bucal y CO, los resultados fueron positivos, en ambos casos las personas estuvieron expuestas a mezclas de plaguicidas.

En la presente revisión, Brasil es el país en el que se realizaron la mayor cantidad de estudios que fueron 10. El primero de ellos fue llevado a cabo por Bregá *et al.* (1998) en trabajadores de cultivos de cítricos en los que la frecuencia de AC fue significativa, empleando la misma prueba Antonucci y de Syllos Collus (2000) también encuentran resultados positivos, mientras que D'Arce y de Syllos Collus (2000) mencionan resultados negativos para AC. En estos tres casos se trata de trabajadores rurales, en tanto que Kehdy *et al.* (2007) al analizar MN en linfocitos de sangre periférica de individuos que trabajan en campañas de salud pública también obtienen datos positivos. En trabajadores de viñedos da Silva *et al.* (2008) analizan MN en linfocitos de sangre periférica y CO, en ambas pruebas obtienen resultados positivos; Bortoli de Moura *et al.* (2009) también determinan resultados positivos en el registro de MN, en tanto que Remor *et al.* (2009) usando la misma prueba describen resultados negativos pero positivos en CO, igual que los encontrados por Rohr *et al.* (2011) en CO y en MN en linfocitos de sangre periférica. Finalmente Kvikio *et al.* (2012) y Benetti *et al.* (2013) empleando los biomarcadores CO y MN en células de epitelio bucal obtienen resultados positivos. También en todos estos estudios los individuos estuvieron en contacto con mezclas de plaguicidas.

En Colombia se han publicado cuatro trabajos relacionados con la exposición a plaguicidas, Hoyos *et al.* (1996) empleando AC e ICH reportan resultados negativos, mientras que Varona *et al.* (2003) en los ensayos de AC y MN en linfocitos de sangre periférica describen resultados positivos, Bolognesi *et al.* (2009) en personas expuestas al herbicida glifosato obtienen datos significativos en el análisis de MN en linfocitos de sangre periférica, Muñoz Aristizábal

**CUADRO III. ABERRACIONES CROMOSÓMICAS (AC), MICRONÚCLEOS (MN), INTERCAMBIO DE CROMÁTIDAS HERMANAS (ICH) Y ENSAYO COMETA (CO) EN POBLACIONES HUMANAS EXPUESTAS A PLAGUICIDAS EN AMÉRICA LATINA**

No. de individuos y tipo de exposición	Biomarcador	País	Tiempo de exposición (años) rango <sup>1</sup> promedio <sup>2</sup> *meses N.D. no determinado	Resultados con <sup>a</sup> o sin <sup>b</sup> correlación con el tiempo de exposición no determinado <sup>c</sup>	Referencia
36 floricultores (21 con síntomas de intoxicación crónica 9 mujeres y 11 hombres y 15 sin síntomas de intoxicación, 7 mujeres y 9 hombres) expuestos a mezclas de pesticidas organofosforados, carbamatos y organoclorados y 15 donadores sanos	AC, ICH	Argentina	Al menos 10	Positivo <sup>c</sup>	Dulout <i>et al.</i> (1985)
27 floricultores expuestos a mezclas de plaguicidas, 14 con síntomas y 13 sin síntomas de intoxicación crónica y 32 no-expuestos	ICH	Argentina	Alrededor de 10	Positivo <sup>c</sup> en ambos grupos (el promedio es mayor en los floricultores con síntomas de intoxicación crónica)	Dulout <i>et al.</i> (1992)
94 hombres trabajadores rurales expuestos a mezclas de insecticidas organofosforados, organoclorados y carbamatos, fungicidas como manzate, mancozeb, benomil y carbendazim, herbicidas principalmente triazinas, hormonas, fitocarbamatos y ureicos y 70 hombres testigos	ICH	México	1 a 35 <sup>1</sup>	Negativo	Gomez-Arroyo <i>et al.</i> (1992)
30 trabajadores (26 hombres y 4 mujeres) expuestos a mezclas de insecticidas como carbamatos y organofosforados, fungicidas como ditocarbamatos y carbamatos y 30 testigos (26 hombres y 4 mujeres)	AC, ICH	Colombia	16.5 ± 8.81	Negativo	Hoyos <i>et al.</i> (1996)
24 trabajadores de cítricos expuestos a formicidas, insecticidas, fungicidas y herbicidas solos o en mezclas y 10 no expuestos	AC	Brasil	8 a 120*	Positivo <sup>c</sup>	Bregá <i>et al.</i> (1998)
22 asperjadores de plaguicidas expuestos a mezclas de los insecticidas deltametrina, diclorvos, diazinón, metamidofos, ciflutrina, propoxur, cipermetrina, endosulfán, paratión, entre otros, herbicidas y fungicidas como linurón, captán, pentaclofenol, bromuro de metilo, entre otros y los raticidas bromadiolona, brodifacoum, coumatetralil y difacinona y 16 testigos	MN (linfocitos de sangre periférica)	Chile	Alrededor de 7	Negativo	Venegas <i>et al.</i> (1998)

\*Autores que reportan el tiempo de exposición en meses

**CUADRO III. ABERRACIONES CROMOSÓMICAS (AC), MICRONÚCLEOS (MN), INTERCAMBIO DE CROMÁTIDAS HERMANAS (ICH) Y ENSAYO COMETA (CO) EN POBLACIONES HUMANAS EXPUESTAS A PLAGUICIDAS EN AMÉRICA LATINA**

No. de individuos y tipo de exposición	Biomarcador	País	Tiempo de exposición (años) rango <sup>1</sup> promedio <sup>2</sup> *meses N.D. no determinado	Resultados con <sup>a</sup> o sin <sup>b</sup> correlación con el tiempo de exposición no determinado <sup>c</sup>	Referencia
20 hombres expuestos a mezclas de plaguicidas tales como clorpirifos, dibromocloropropano, fenamifos, gramoxona, imalzabale, terbufos y tiabendazol y 20 hombres testigos	AC	Costa Rica	N.D.	Positivo <sup>c</sup>	Au <i>et al.</i> (1999)
23 individuos expuestos a mezclas de plaguicidas carbámicos y organofosforados y 23 testigos	AC	Brasil	0 a 16 <sup>1</sup>	Positivo <sup>b</sup>	Antonucci y de Syllós Colus (2000)
20 hombres expuestos a mezclas de los insecticidas tamarón, ortano, nuvacion, folídol, endosulfán, lannate y vertimec, las bactericidas agrimicina, primicina, microshield y recop; los fungicidas manzate, benlate, dacosar, cercobin, foliur y curzate y los herbicidas roundup y sencer y 16 hombres testigos	AC	Brasil	10 a 40 <sup>1</sup>	Negativo	D'Arce y de Syllós Colus (2000)
30 floricultores de invernaderos (22 mujeres y 8 hombres) expuestos a mezclas de plaguicidas principalmente organoclorados, organofosforados y carbamatos y 30 testigos (28 mujeres y 2 hombres)	MN (células de epitelio bucal), ICH	México	1.5 a 10 <sup>1</sup>	Positivo <sup>b</sup>	Gómez-Arroyo <i>et al.</i> (2000)
32 mujeres expuestas principalmente a los fungicidas imalzale y tiabendazol y al insecticida clorpirifos en empaque de plátanos y 37 mujeres no expuestas	MN (linfocitos de sangre periférica)	Costa Rica	104 a 232*	Negativo	Ramírez y Cuenca (2001)
41 trabajadores (28 hombres y 13 mujeres) expuestos a plaguicidas como aldicarb, fenamifos, benomil, captán, carbofurán, cipermetrina, deltametrina, endosulfán, bromuro de metilo, entre otros y 41 no-expuestos (28 hombres y 13 mujeres)	AC	Ecuador	6 a 66 <sup>1</sup> 39.49 <sup>2</sup>	Positivo <sup>b</sup>	Paz-y-Miño <i>et al.</i> (2002)

\* Autores que reportan el tiempo de exposición en meses

**CUADRO III. ABERRACIONES CROMOSÓMICAS (AC), MICRONÚCLEOS (MN), INTERCAMBIO DE CROMÁTIDAS HERMANAS (ICH) Y ENSAYO COMETA (CO) EN POBLACIONES HUMANAS EXPUESTAS A PLAGUICIDAS EN AMÉRICA LATINA**

No. de individuos y tipo de exposición	Biomarcador	País	Tiempo de exposición (años) rango <sup>1</sup> promedio <sup>2</sup> *meses N.D. no determinado	Resultados con <sup>a</sup> o sin <sup>b</sup> correlación con el tiempo de exposición no determinado <sup>c</sup>	Referencia
30 mujeres de 15 fincas trabajadoras en actividades de empaque de plátanos y 28 mujeres no expuestas	CO	Costa Rica	5 a 15	Positivo <sup>a</sup>	Ramírez y Cuenca (2002)
31 trabajadoras de cultivos de flores expuestas principalmente a insecticidas organofosforados y carbamatos y 30 mujeres no expuestas	AC, MN (linfocitos de sangre periférica)	Colombia	4.4 a 22 <sup>1</sup> 12 <sup>2</sup>	Positivo <sup>b</sup>	Varona <i>et al.</i> (2003)
10 mujeres trabajadoras en empaque de plátano directamente expuestas a los fungicidas imazalil y tiabendazol y a los insecticidas clorpirrifos y 10 mujeres testigos	AC	Costa Rica	14 <sup>2</sup>	Positivo <sup>a</sup>	Cuenca y Ramírez (2004)
40 mujeres empacadoras en fincas plataneras expuestas a los fungicidas imazalil y tiabendazol y al insecticida clorpirrifos y 40 mujeres no expuestas	MN (células de epitelio bucal)	Costa Rica	Más de 3*	Negativo	Castro <i>et al.</i> (2004)
45 (22 mujeres y 23 hombres) asperjadores de plaguicidas expuestos a gran variedad de compuestos usados en distintas mezclas y 21 no expuestos (17 mujeres y 4 hombres)	AC, CO	Ecuador	14 a 360*	Positivo <sup>b</sup>	Paz-y-Miño <i>et al.</i> (2004)
21 recién nacidos sanos cuyos embarazos se desarrollaron sin complicaciones en áreas urbanas; 12 recién nacidos sanos de la Ciudad de México cuyos embarazos fueron sin complicaciones y las madres no reportaron exposición ocupacional a compuestos tóxicos; 16 cuyas madres viven en áreas agrícolas y 15 con madres con embarazos de alto riesgo	MN (sangre de cordón umbilical y sangre periférica de las madres)	México	N.D.	Negativo	Levario-Carrillo <i>et al.</i> (2005)

\*Autores que reportan el tiempo de exposición en meses

**CUADRO III. ABERRACIONES CROMOSÓMICAS (AC), MICRONÚCLEOS (MN), INTERCAMBIO DE CROMÁTIDAS HERMANAS (ICH) Y ENSAYO COMIETA (CO) EN POBLACIONES HUMANAS EXPUESTAS A PLAGUICIDAS EN AMÉRICA LATINA**

No. de individuos y tipo de exposición	Biomarcador	País	Tiempo de exposición (años) rango <sup>1</sup> promedio <sup>2</sup> *meses N.D. no determinado	Resultados con <sup>a</sup> o sin <sup>b</sup> correlación con el tiempo de exposición no determinado <sup>c</sup>	Referencia
64 mujeres trabajadoras agrícolas expuestas a mezclas de plaguicidas en poda de árboles frutales así como cosecha y empaque de frutas, los plaguicidas más frecuentemente usados fueron carbamatos, organofosforados y piretroides y 30 mujeres testigo	MN (linfocitos de sangre periférica)	Chile	8.0±4.8 <sup>2</sup>	Positivo <sup>b</sup>	Márquez <i>et al.</i> (2005)
259 individuos fueron estudiados: 131 agricultores expuestos a plaguicidas, 77 testigos y 51 distribuidores de plaguicidas (30 % mujeres y 70 % hombres)	AC, ICH, MN (linfocitos de sangre periférica), CO	Bolivia	Al menos 5	Positivo <sup>c</sup>	Ascarrunz <i>et al.</i> (2006)
52 floricultores (37 hombres y 15 mujeres) en invernaderos expuestos a mezclas de plaguicidas, principalmente organofosforados, organoclorados, carbamatos y piretroides y 38 testigos (22 hombres y 16 mujeres)	CO	México	2 a 48 <sup>1</sup>	Positivo <sup>b</sup>	Castillo-Cadena <i>et al.</i> (2006)
29 hombres trabajadores de salud pública expuestos a los insecticidas a-cipermetrina, cipermetrina, deltametrina, temefos, malatión, fenitrotión y los rodenticidas brodifacum, coumatetralil, difetialona, flooumafén, difenacoum, bromadiolone, difacinona y pindona y 30 hombres testigo	MN (linfocitos de sangre periférica)	Brasil	1.5 a 18 <sup>1</sup> 5.28±0.60 <sup>2</sup>	Positivo <sup>b</sup>	Kehdy <i>et al.</i> (2007)
24 individuos expuestos (23 mujeres y 1 hombre) a glifosato asperjado en forma aérea y 21 no expuestos (17 mujeres y 4 hombres)	CO	Ecuador	durante 3 días entre diciembre de 2000 y marzo de 2001	Positivo <sup>c</sup>	Paz-y-Miño <i>et al.</i> (2007)
108 hombres trabajadores de viñedos expuestos a plaguicidas principalmente carbamatos y organofosforados y 65 hombres testigo	MN (linfocitos de sangre periférica), CO	Brasil	29.8±14.2 <sup>2</sup>	Positivo <sup>b</sup>	Da Silva <i>et al.</i> (2008)
137 mujeres y 137 hombres expuestos a glifosato	MN (linfocitos de sangre periférica)	Colombia	N.D.	Positivo <sup>c</sup>	Bolognesi <i>et al.</i> (2009)
29 hombres expuestos a mezclas complejas de plaguicidas, principalmente organofosforados y piretroides y 37 hombres no-expuestos	MN (células de epitelio bucal)	Brasil	16.3 + 10.0 <sup>2</sup>	Positivo <sup>b</sup>	Bortoli de Moura <i>et al.</i> (2009)

\* Autores que reportan el tiempo de exposición en meses

**CUADRO III. ABERRACIONES CROMOSÓMICAS (AC), MICRONÚCLEOS (MN), INTERCAMBIO DE CROMÁTIDAS HERMANAS (ICH) Y ENSAYO COMETA (CO) EN POBLACIONES HUMANAS EXPUESTAS A PLAGUICIDAS EN AMÉRICA LATINA**

No. de individuos y tipo de exposición	Biomarcador	País	Tiempo de exposición (años) rango <sup>1</sup> promedio <sup>2</sup> *meses N.D. no determinado	Resultados con <sup>a</sup> o sin <sup>b</sup> correlación con el tiempo de exposición no determinado <sup>c</sup>	Referencia
14 trabajadores rurales (12 hombres y 2 mujeres) expuestos principalmente a glifosato, cipermetrina y atrazina y 12 testigos (10 hombres y 2 mujeres)	AC	Argentina	8 a 35 <sup>1</sup>	Positivo <sup>c</sup>	Mañas <i>et al.</i> (2009)
70 trabajadores agrícolas (45 hombres y 25 mujeres) expuestos a mezclas de plaguicidas, principalmente organofosforados, carbamatos y piretroides y 70 no-expuestos (49 hombres y 21 mujeres)	MN (células de epitelio bucal), ICH	México	7 <sup>2</sup>	Positivo (SCE) <sup>a</sup> (MN) <sup>b</sup>	Martínez-Valenzuela <i>et al.</i> (2009)
33 agricultores (18 hombres y 15 mujeres) y 35 floricultores (18 hombres y 17 mujeres) expuestos principalmente a insecticidas organofosforados, carbamatos y piretroides y 33 no expuestos (18 hombres y 15 mujeres)	CO	Colombia	Agricultores 7.6 <sup>2</sup> Floricultores 15.1 <sup>2</sup>	Positivo Negativo	Muñoz Aristizábal (2009)
37 hombres aplicadores expuestos a insecticidas organofosforados, carbámicos y piretroides, fungicidas como compuestos de cobre, ditiocarbamatos y azoles, y herbicidas como triazinas, ureas, fosfanoglicinas, biperidilos, imidazolidonas y cloronicotínilos y 20 hombres testigos	MN (células de epitelio bucal), CO	Brasil	25.29±10.14 <sup>2</sup>	Positivo <sup>b</sup> (CO) Negativo (MN)	Remor <i>et al.</i> (2009)
111 hombres trabajadores agrícolas expuestos a metamidofos, malatión, paratión metílico, metomilo, propoxur, cipermetrina, atrazina compuestos biperidílicos, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, paraquat, glifosato, entre otros y 60 hombres no-expuestos	MN, CO (células de epitelio bucal)	México	1 a 57 <sup>1</sup>	Positivo <sup>b</sup>	Carbajal-López (2010)
198 individuos (116 hombres y 82 mujeres) 118 expuestos a organofosforados, piretroides, carbamatos y ditiocarbamatos y 80 no expuestos	MN (células de epitelio bucal), CO	Bolivia	5 a 20	Positivo <sup>a</sup>	Larrea <i>et al.</i> (2010)

\*Autores que reportan el tiempo de exposición en meses

**CUADRO III. ABERRACIONES CROMOSÓMICAS (AC), MICRONÚCLEOS (MN), INTERCAMBIO DE CROMÁTIDAS HERMANAS (ICH) Y ENSAYO COMETA (CO) EN POBLACIONES HUMANAS EXPUESTAS A PLAGUICIDAS EN AMÉRICA LATINA**

No. de individuos y tipo de exposición	Biomarcador	País	Tiempo de exposición (años) rango <sup>1</sup> promedio <sup>2</sup> *meses N.D. no determinado	Resultados con <sup>a</sup> o sin <sup>b</sup> correlación con el tiempo de exposición no determinado <sup>c</sup>	Referencia
En la primera etapa 84 horticultores (27 aplicadores directos y 27 trabajadores rurales expuestos indirectos) a tioflamidas, ditiocarbamatos, organofosforados, piretroides, cloronicotinil, fosfoglucina, entre otros. Segunda etapa 61 trabajadores frutihortícolas (18 aplicadores expuestos directos y 23 trabajadores rurales expuestos indirectos) y 20 testigos	CO	Argentina	Menos de 20 y más de 20	Positivo <sup>c</sup>	Simoniello <i>et al.</i> (2010)
8 trabajadores de una fábrica de plaguicidas expuestos a temifos, cipermetrina, diclorvos, propoxur y clorpirifos y 15 no-expuestos	AC MN (células de epitelio bucal), CO	Cuba	N.D.	Negativo	Lamadrid Boada <i>et al.</i> (2011)
108 hombres trabajadores de viñedos expuestos a mezclas de plaguicidas, principalmente a biperidilos, organofosforados, sulfatos de cobre, carbamatos, entre otros y 65 hombres no-expuestos	MN (linfocitos de sangre periférica), CO	Brasil	Más de 10	Positivo <sup>c</sup>	Rohr <i>et al.</i> (2011)
17 personas expuestas (aplicadores terrestres y aéreos) a glifosato, cipermetrina, clorpirifos, endosulfán, atrazina y 2,4-D	AC, MN (linfocitos de sangre periférica), CO	Argentina	Más de 5	Positivo <sup>a</sup>	Peralta <i>et al.</i> (2011)
132 personas (35 hombres y 97 mujeres) expuestas a mezclas de plaguicidas	MN (linfocitos de sangre periférica)	México	N.D.	Positivo <sup>c</sup>	Arellano García <i>et al.</i> (2012)
30 trabajadores de cultivos de tabaco y 30 no-expuestos	MN (células de epitelio bucal), CO	Brasil	N.D.	Positivo <sup>b</sup>	Kvitko <i>et al.</i> (2012)
20 hombres asperjadores expuestos a piretroides, organoclorados, organofosforados y triazinas, los más utilizados son cipermetrina y glifosato	MN (linfocitos de sangre periférica)	Argentina	1 a 45 <sup>1</sup> 9.93 + 11.64 <sup>2</sup>	Positivo <sup>b</sup>	Gentile <i>et al.</i> (2012)
25 individuos expuestos ocupacionalmente a mezclas de plaguicidas (12 hombres y 13 mujeres) y 15 no-expuestos (7 hombre y 8 mujeres)	MN (linfocitos de sangre periférica)	México	4 a 20 <sup>1</sup>	Positivo <sup>a</sup>	Zúñiga <i>et al.</i> (2012)
81 individuos (65 hombre y 16 mujeres) trabajadores de cultivos de frijol de soya expuestos a mezclas de organofosforados, carbamatos, piretroides y organoclorados y 46 no-expuestos (19 hombres y 27 mujeres)	MN (células de epitelio bucal), CO	Brasil	N.D.	Positivo <sup>b</sup>	Benedetti <i>et al.</i> (2013)

\*Autores que reportan el tiempo de exposición en meses

(2009) usando CO en agricultores obtiene resultados positivos, pero en floricultores negativos, lo que explica con base en el empleo de medidas de protección por estos últimos.

Costa Rica, en el lapso que comprende los casi 30 años de revisión ha contribuido con cinco estudios, el primero fue realizado por Au *et al.* (1999) empleando AC obtienen datos positivos, posteriormente Ramírez y Cuenca (2001) utilizando MN en linfocitos de sangre periférica reportan resultados negativos; Ramírez y Cuenca (2002) con CO los datos son positivos, igual que con AC (Cuenca y Ramírez 2004), mientras que Castro *et al.* (2004) con MN en epitelio bucal reportan resultados negativos. Los últimos cuatro trabajos fueron realizados en mujeres relacionadas con las fincas plataneras expuestas principalmente a los fungicidas imazalil y tiabendazol y al insecticida clorpirifos.

En el caso de Cuba, en el periodo revisado, únicamente se encontró un estudio relacionado con la exposición a plaguicidas en la producción de temifos, cipermetrina, diclorvos, propoxur y clorpirifos, empleando los biomarcadores AC, MN en células de epitelio bucal y CO, con todas las pruebas los resultados fueron negativos (Lamadrid Boada *et al.* 2011).

En Chile, Venegas *et al.* (1998) usando MN en linfocitos de sangre periférica obtienen resultados negativos, mientras que Márquez *et al.* (2005) encuentran resultados positivos en mujeres que trabajan en cultivos de árboles frutales expuestas a mezclas de plaguicidas, principalmente carbamatos, organofosforados y piretroides.

En Ecuador, Paz-y-Miño *et al.* (2002) reportan datos positivos para AC y cuando emplean el CO también obtienen resultados positivos, en ambos casos la exposición es a mezclas de diversos plaguicidas (Paz-y-Miño *et al.* 2004) y en individuos expuestos a glifosato aplicado en forma aérea se producen resultados positivos en CO (Paz-y-Miño *et al.* 2007).

En México se encontraron ocho estudios relacionados con la genotoxicidad de plaguicidas, el primero fue realizado por Gómez-Arroyo *et al.* (1992) en campesinos expuestos a mezclas de plaguicidas empleando ICH, los resultados son negativos; más adelante en floricultores de invernaderos se aplicaron los biomarcadores ICH y MN en células de epitelio bucal encontrando resultados positivos (Gómez-Arroyo *et al.* 2000). En sangre periférica de madres expuestas a plaguicidas y en sangre del cordón umbilical de sus hijos recién nacidos se analizó la frecuencia de MN, los resultados fueron negativos (Levario-Carrillo *et al.* 2005). Mediante el CO en floricultores de invernadero se obtuvieron resultados positivos (Castillo-Cadena *et al.* 2006). En trabaja-

dores agrícolas expuestos a mezclas de plaguicidas Martínez-Valenzuela *et al.* (2009) analizando ICH y MN en células de epitelio bucal encuentran resultados positivos y en el primer caso establecen correlación con el tiempo de exposición. Carbajal-López (2010) al utilizar las pruebas de MN y CO, ambas en células de epitelio bucal, reporta resultados positivos en las dos. Arellano-García *et al.* (2012) y Zúñiga Violante *et al.* (2012) utilizando MN en linfocitos de sangre periférica encuentran resultados positivos en campesinos expuestos a mezclas de plaguicidas.

Con base en los datos presentados en el **cuadro III**, 25 trabajos fueron realizados usando un solo biomarcador, siete de AC, once de MN (ocho en linfocitos de sangre periférica, dos en células de epitelio bucal y uno en linfocitos de sangre periférica de madres expuestas a plaguicidas y en sangre del cordón umbilical de sus hijos recién nacidos); dos con ICH y cinco con CO. En 13 de ellos fueron usados dos biomarcadores uno con AC y MN; dos con ICH y MN; siete con CO y MN; dos con AC e ICH y uno con AC y CO; dos con tres biomarcadores AC, ICH y MN y uno con los 4 marcadores.

El tiempo de exposición es un factor difícil de considerar para hacer una evaluación cuantitativa del contacto con los plaguicidas, en algunos de los estudios mencionados en el **cuadro III**, únicamente 5 de los autores han encontrado una correlación en algunos de los biomarcadores con el tiempo al que han estado expuestos los individuos, mientras que 14 no han hallado dicha correlación y en 22 casos los autores no incluyen evidencia en este sentido, por lo que fue considerado como no determinado en esta revisión.

En el mismo **cuadro III** se puede apreciar que de los 41 estudios de exposición ocupacional a plaguicidas 33 corresponden a trabajadores agrícolas tanto de invernaderos como de campo abierto, asperjadores, aplicadores, preparadores de mezclas, uno a la fabricación de plaguicidas, cuatro a empacadoras de productos agrícolas, uno a programas de salud pública y uno a madres y sus hijos recién nacidos.

En alrededor del 83 % de los estudios los trabajadores estuvieron expuestos a mezclas de plaguicidas, lo que hace difícil atribuir sus efectos a algún compuesto específico y también obstaculiza la comparación entre las diferentes investigaciones debido a la gran cantidad y variedad de productos aplicados. En la mayoría de los trabajos de los distintos países de Latinoamérica los productos utilizados están incluidos en la lista de plaguicidas altamente peligrosos, en los que están comprendidos varios que son carcinógenos o posibles carcinógenos (PAN International 2013).

## CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos de los estudios realizados en poblaciones humanas expuestas a plaguicidas demuestran que AC, MN, ICH y CO son pruebas adecuadas, con buen porcentaje de resultados positivos, además de que los estudios llevados a cabo utilizando AC y MN, como se ha mencionado anteriormente, han sido correlacionados como predictores de riesgo de cáncer (Hagmar *et al.* 2004, Bonassi *et al.* 2005, 2007, 2008, Fabianova *et al.* 2007). En el caso del ICH, debido a que su significado biológico no está bien definido, su uso ha ido disminuyendo y hay pocos reportes en la literatura científica (Bull *et al.* 2006); sin embargo se han introducido nuevos métodos como es el caso del ensayo cometa, que ha sido recientemente utilizado como biomarcador en poblaciones expuestas a plaguicidas con buen porcentaje de resultados positivos. Además estos estudios constituyen evidencias que apoyan el hecho de que la exposición a plaguicidas causa daño genotóxico y ello permite establecer las bases científicas para que las autoridades correspondientes tomen las decisiones correctas.

Considerando la información antes mencionada, es importante introducir prácticas agrícolas que reduzcan el uso de pesticidas; además debe ser recomendado el empleo de medidas de protección para los trabajadores tales como el uso de mascarillas, guantes, gorras que cubran la cabeza, etc. con el fin de reducir el contacto directo con estos productos. Igualmente es primordial aconsejar que no fumen ni coman durante o después de aplicar estos productos sin lavarse las manos y la cara con agua y jabón, así como tomar un baño al final de su jornada de trabajo y ponerse ropa limpia, lavar con agua y jabón la ropa que usaron durante su faena y guardarla separada de la del resto de la familia, no almacenar los envases dentro de sus casas, etc. También es conveniente tomar las medidas necesarias para el control biológico y el manejo integral de plagas. Asimismo, es importante incrementar actividades de prevención en los trabajadores agrícolas y mejorar la educación en las comunidades rurales, además de aconsejar que utilicen los pesticidas menos tóxicos que les aporten efectividad semejante.

El biomonitoreo genotóxico es muy importante porque constituye la base para integrar una correcta vigilancia médica, que permita evaluar el riesgo potencial de exposiciones ocupacionales y que ayude a seguir los pasos adecuados para identificar el riesgo genético tempranamente.

## REFERENCIAS

- Albert L.A. (2005). Panorama de los plaguicidas en México. Rev. Toxicol. [en línea]. <http://www.sertox.com.ar/retel/n08/01.pdf> 19/06/2013.
- AMIFAC (2012). Asociación Mexicana de la Industria Fitosanitaria, A.C. <http://www.amifac.org.mx/medioambiente.html> 28/06/2013.
- AMIPFAC (2001). Asociación Mexicana de la Industria de Plaguicidas y Fertilizantes. México.
- Amr M.M. (1999). Pesticide monitoring and its health problems in Egypt, a Third World country. Toxicol. Lett. 107, 1-13.
- Antonucci G.A. y de Syllos Colus I.M. (2000). Chromosomal aberrations analysis in a Brazilian population exposed to pesticides. Teratogen. Carcinogen. Mutagen. 20, 265-272.
- Anwar W.A. (1994). Assessment of cytogenetic changes in human populations at risk in Egypt. Mutat. Res. 313, 183-191.
- Arellano García M.E., Camarena Ojinaga L., Von-Glasco C.A., Ruiz Ruiz B., Zúñiga Violante E. y Montañón Soto T. (2012). Daño genotóxico en mujeres y hombres expuestos en cuatro localidades de Baja California. En: *Género, Ambiente y Contaminación por Sustancias Químicas*. Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT). Instituto Nacional de Ecología, México, pp. 95-113.
- Ascarrunz M.E., Tirado N., González A.R., Cuti M., Cervantes R., Huichi O. y Jors E. (2006). Evaluación de riesgo genotóxico: biomonitorización de trabajadores agrícolas de Caranavi, Guanay, Palca y Mecapaca, expuestos a plaguicidas. Cuadernos Hosp. Clin. 51, 1-15.
- Au W.W. Sierra-Torres C.H., Cajas-Salazar N., Bryan K.S. y Legator M.S. (1999). Cytogenetic effects from exposure to mixed pesticides and influence from genetic susceptibility. Environ. Health Perspect. 107, 501-505.
- Balluz L., Moll D., Georgina M., Martínez D., Mérida Colindres J. y Malilay J. (2001). Environmental pesticide exposure in Honduras following hurricane Mitch. Bull. World Health Organization 79, 288-295.
- Barbosa A. y Bonin A. (1994). Evaluation of phosphine genotoxicity at occupational levels of exposure in New South Wales, Australia. Occup. Environ. Medicine 51, 700-705.
- Benedetti D., Nunez E., Sarmiento M., Porto C., Iochim dos Santos C.E., Ferraz Dias J. y da Silva J. (2013). Genetic damage in soybean workers exposed to pesticides: evaluation with the comet and buccal micronucleus cytome assays. Mutat. Res. 752, 28-33.
- Bhalli J.A., Khan Q.M., Haq M.A., Khalid A.M. y Nasim A. (2006). Cytogenetic analysis of Pakistani individu-

- als occupationally exposed to pesticides in a pesticide production industry. *Mutagenesis* 21, 143-148.
- Bolognesi C., Parrini M., Bonassi S., Lanello G. y Salanito A. (1993). Cytogenetic analysis of a human population occupationally exposed to pesticides. *Mutat. Res.* 285, 239-249.
- Bolognesi C., Perrone E. y Landini E. (2002). Micronucleus monitoring of a floriculturist population from western Liguria Italy. *Mutagenesis* 17, 391-397.
- Bolognesi C., Landini E., Perrone E. y Roggieri P. (2004). Cytogenetic biomonitoring of a floriculturist population in Italy: micronucleus analysis by fluorescence *in situ* hybridization (FISH) with an all-chromosome centromeric probe. *Mutat. Res.* 557, 109-107.
- Bolognesi C., Carrasquilla G., Volpi S., Solomon K.R. y Marshall E.J.P. (2009). Biomonitoring of genotoxic risk in agricultural workers from five Colombian regions: association to occupational exposure to glyphosate. *J. Toxicol. Environ. Health, Part A* 72, 986-997.
- Bolognesi C., Creus A., Ostrosky-Wegman P. y Marcos R. (2011). Micronuclei and pesticide exposure. *Mutagenesis* 26, 19-26.
- Bonassi S., Ugolini D., Kirsch-Volders M., Stromberg U., Vermeulen R. y Tucker J.D. (2005). Human population studies with cytogenetic biomarkers: review of the literature and future perspectives. *Environ. Mol. Mutagen.* 45, 258-270.
- Bonassi S., Znaor A., Ceppi M., Lando W.P., Chang W.P., Holland N., Kirsch-Volders M., Zieger E., Ban S., Barale R., Bigatti M.P., Bolognesi C., Cebulka-Wasilewska A., Fabianova E., Fucic A., Hagmar L., Joksić G., Martell A., Migliore L., Mirkova E., Scarfi A., Zijno A., Norppa H. y Fenech M. (2007). An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis* 28, 625-631.
- Bonassi S., Norppa H., Ceppi M., Strongberg U., Vermeulen R., Znaor A., Cebulka-Wasilewska A., Fabianova E., Fucic A., Gundy S., Hansteen I.L., Knudsen L.E., Latzuka J., Rossner P., Sram R.J. y Boffeta P. (2008). Chromosomal aberrations frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22,358 subjects in 11 countries. *Carcinogenesis* 29, 1178-1183.
- Bonassi S., Biasotti B., Kirsch-Volders M., Knasmueller S., Zeiger E., Burgaz S. y Fenech M. (2009). State of the art survey of the buccal micronucleus assay-a first stage in the HUMN<sub>XL</sub> project initiative. *Mutagenesis* 24, 295-309.
- Bonassi S., Coskun E., Ceppi M., Lando C., Bolognesi C., Burgaz S., Holland N., Kirsh-Volders M., Knasmueller S., Zeiger E., Carnesoltas D., Cavallo D., da Silva J., de Andrade V.M., Cackmak Demircigil G., Dominguez Odio A., Donmez-Altuntas H., Gattas G., Giri A., Giri S., Gómez-Meda B., Gómez-Arroyo S., Hadjidekova V., Haveric A., Kamboj M., Kurteshi K., Martino-Roth M.G., Montero-Montoya R., Nersesyan A., Pastor-Benito S., Favero Salvadori D.M., Shaposhnikova A., Stopper H., Thomas P., Torres-Bugarín O., Singh Yadav A., Zúñiga González G. y Fenech M. (2011). The human micronucleus project on exfoliated buccal cells (HUMN<sub>XL</sub>): The role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol. *Mutat. Res.* 728, 88-97.
- Bortoli de Moura G.M., Barbieri de Azevedo M. y Basso da Silva L. (2009). Cytogenetic biomonitoring of Brazilian workers exposed to pesticides: micronucleus analysis in buccal cells of soybean growers. *Mutat. Res.* 675, 1-4.
- Bregá S.M., Vassilief I., Almeida A., Mercadante A., Bis-sacot D., Cury P.R. y Freire-Maia D. (1998). Clinical, cytogenetic and toxicological studies in rural workers exposed to pesticides in Botucatu, San Paulo, Brazil. *Cad. Saude Publica. Rio de Janeiro* 14 (Suppl. 3), 109-115.
- Buitrago Gómez C. y Gómez García M. (2007). Uso aparente de plaguicidas en Colombia durante los años 2004-2007. Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial, Dirección de Desarrollo Sectorial Sostenible. República de Colombia 1, 1-28.
- Bull S., Fletcher K., Boobis A.R. y Battershill J.M. (2006). Evidence for genotoxicity of pesticides in pesticide applicators: a review. *Mutagenesis* 21, 93-103.
- Calvert G.M., Talaska G., Mueller C.A., Ammenheuser M., Fleming L.E., Briggie T. y Ward E. (1998). Genotoxicity in workers exposed to methyl bromide. *Mutat. Res.* 417, 115-128.
- Carbajal-López Y. (2010). Biomonitoring citogenético en personas expuestas a plaguicidas en la región de Tierra Caliente en el estado de Guerrero. Tesis de Doctorado en Ciencias Ambientales. Universidad Autónoma de Guerrero. Acapulco, Guerrero, México.
- Carbonell E., Puig M., Xamena N., Creus A. y Marcos R. (1990). Sister chromatid exchange in lymphocytes of agricultural workers exposed to pesticides. *Mutagenesis* 5, 403-405.
- Carbonell E., Xamena N., Creus A. y Marcos R. (1993). Cytogenetic biomonitoring in a Spanish group of agricultural workers exposed to pesticides. *Mutagenesis* 8, 511- 517.
- Carbonell E., Valbuena A., Xamena N., Creus A. y Marcos R. (1995). Temporary variations in chromosomal aberrations in a group of agricultural workers exposed to pesticides. *Mutat. Res.* 344, 127-134.
- Castillo-Cadena J., Tenorio-Vieyra L.E., Quintana-Carabia A.I., García-Fabila M.M., Ramírez-San Juan E. y

- Madrigal-Bujaidar E. (2006). Determination of DNA damage in floriculturists exposed to mixtures of pesticides. *J. Biomed. Biotechnol.* 2, 1-12.
- Castro R., Ramírez V. y Cuenca P. (2004). Micronúcleos y otras anomalías nucleares en el epitelio oral de mujeres expuestas ocupacionalmente a plaguicidas. *Rev. Biol. Trop.* 52, 611-621.
- Chelala C. (2004). Un reto constante. Los plaguicidas y su efecto sobre la salud y el medio ambiente. Organización Panamericana de la Salud. Washington, 39 p.
- Cortés-Genchi P., Villegas-Arrizón A., Aguilar-Madrid G., Paz-Román M.P., Maruris-Reducindo M. y Juárez-Pérez C.A. (2008). Síntomas ocasionados por plaguicidas en trabajadores agrícolas. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 46, 145-152.
- Cortinas N. C. (2004). Situación en México de las existencias de plaguicidas sujetos al Convenio de Estocolmo. [en línea]: [http://siscop.ine.gob.mx/descargas/diagnos/diag\\_situacion\\_plaguicidas\\_convenio\\_estocolmo.pdf](http://siscop.ine.gob.mx/descargas/diagnos/diag_situacion_plaguicidas_convenio_estocolmo.pdf) 21/06/2013.
- Costa C., Texeira J.P., Silva S., Roma-Torres J., Coehlo P., Gaspar J., Alves M., Laffon B., Rueff J. y Mayan O. (2006). Cytogenetic and molecular biomonitoring of a Portuguese population exposed to pesticides. *Mutagenesis* 21, 343-350.
- Cuenca P. y Ramírez V. (2004). Aberraciones cromosómicas en trabajadoras expuestas a plaguicidas. *Rev. Biol. Trop.* 52, 623-628.
- da Silva J., Moraes R., Heuser V.D., Andrade V.M., Silva F.R., Kvitko K., Emmel V., Rohr P., Bordin D.L., Andrezza C., Salvador M., Henriques J.A. y Erdtmann B. (2008). Evaluation of genetic damage in a Brazilian population exposed to pesticides and its correlation with polymorphisms in metabolizing genes. *Mutagenesis* 23, 415-422.
- D'Arce L.P.G. y de Syllos Colus I.M. (2000). Cytogenetic and molecular biomonitoring of agricultural workers exposed to pesticides in Brazil. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 20, 161-170.
- de Ferrari M., Artuso M., Bonassi S., Cavalieri Z., Pescatore D., Marchini E., Pisano V. y Abbondandolo A. (1991). Cytogenetic biomonitoring of an Italian population exposed to pesticides: chromosome aberration and sister-chromatid exchange analysis in peripheral blood lymphocytes. *Mutat. Res.* 260, 105-113.
- DGE (2010). Información Epidemiológica de Morbilidad, Anuario 2010. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, México. México. [en línea] [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/dgae/infoepid/inicio\\_anuarios.html](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/dgae/infoepid/inicio_anuarios.html) 26/06/2013.
- Dulout F.N., Pastoti M.C., Olivero O.A., González Cid M., Loria D., Matos E., Sobel N., de Bujan E.C. y Albiano N. (1985). Sister-chromatid exchanges and chromosomal aberrations in a population exposed to pesticides. *Mutat. Res.* 143, 237-244.
- Dulout F.N., López Camelo J.S. y Guradze H.N. (1992). Analysis of sister chromatid exchanges (SCE) in human populations studies. *Rev. Brasileña Gen.* 15, 169-182.
- El-Ghazali S., Au W.W., Anwar W., Legator M. y Masoud A. (1990). Cytogenetic study among workers paking pesticides. *Environ. Mol. Mutagen.* 15, suppl. 17 (Abstract) 18.
- Ergene S., Çelik A., Çavaş T. y Kaya F. (2007). Genotoxic biomonitoring study of population residing in pesticide contaminated regions in Gösku delta: micronucleus, chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges. *Environ. Int.* 33, 877-885.
- Fabianova E., Fucic A., Hagmar L., Joksić G., Martell A., Migliore L., Mirkova E., Scarfi A., Zijno A., Norppa H. y Fenech M. (2007). An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis* 28, 625-631.
- Falck G.C.-M., Hirvonen A., Scarpato R., Sirkku T., Saarikoski S., Migliore L. y Norppa H. (1999). Micronuclei in blood lymphocytes and genetic polymorphism GSTM1, GSTT1 and NAT2 in pesticide exposed greenhouse workers. *Mutat. Res.* 441, 225-237.
- FAO (2013). Uso de Plaguicidas en América Latina y El Caribe (2010). The Statistics Division of the FAO. United Nations Food and Agriculture Organization. <http://faostat.fao.org/site/424/DesktopDefault.aspx?PageID=424#ancor> 26/06/2013.
- FAOSTAT (2013). Food and Agricultural Organization of the United Nations. <http://faostat.fao.org.site/339/default.aspx> 26/06/13.
- Fenech M. (2000). The *in vitro* micronucleus technique. *Mutat. Res.* 455, 81-95.
- Fenech M. (2006). Cytokinesis-block micronucleus assay evolves into a "cytome" assay of chromosomal instability, mitotic dysfunction and cell death. *Mutat. Res.* 600, 58-66.
- Garaj-Vrhovac V. y Zeljezic D. (2000). Evaluation of DNA damage in workers occupationally exposed to pesticides using single-cell gel electrophoresis (SCGE) assay pesticide genotoxicity revealed by comet assay. *Mutat. Res.* 469, 279-285.
- Garaj-Vrhovac V. y Zeljezic D. (2001). Cytogenetic monitoring of Croatian population occupationally exposed to a complex mixture of pesticides. *Toxicology* 165, 153-162.
- Garaj-Vrhovac V. y Zeljezic D. (2002). Assessment of genome damage in a population of Croatian workers employed in pesticide production by chromosomal aberration analysis, micronucleus assay and comet assay. *J. Appl. Toxicol.* 22, 249-255.

- García-Gutiérrez C. y Rodríguez-Meza G. D. (2012). Problemática y riesgo ambiental por el uso de plaguicidas en Sinaloa. *Ra Ximhai* 8, 1-10.
- Gentile N., Mañas F., Bosch B., Peralta L., Gorla N. y Aiassa D. (2012). Micronucleus assay as a biomarker of genotoxicity in the occupational exposure to agrochemicals in rural workers. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 88, 1-7.
- Gómez-Arroyo S., Noriega-Aldana N., Osorio A., Galicia F., Ling S. y Villalobos-Pietrini R. (1992). Sister-chromatid exchange analysis in a rural population of Mexico exposed to pesticides. *Mutat. Res.* 281, 173-179.
- Gómez-Arroyo S., Díaz-Sánchez Y., Meneses-Pérez M.A., Villalobos-Pietrini R. y de León-Rodríguez J. (2000). Cytogenetic biomonitoring in a Mexican floriculture worker group exposed to pesticides. *Mutat. Res.* 466, 117-124.
- Hagmar I., Stromberg U., Bonassi S., Hansteen I., Knudsen I.E., Lindholm C. y Norppa H. (2004). Impact of types of lymphocyte chromosomal aberrations on human cancer risk: results from Nordic and Italian cohorts. *Cancer Res.* 64, 2258-2263.
- Holland N., Duramad P., Rothman N., Figs L.W., Blair A., Hubbard A. y Smith M.T. (2002). Micronucleus frequency and proliferation in human lymphocytes after exposure to herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid *in vitro* and *in vivo*. *Mutat. Res.* 521, 165-178.
- Holland N., Bolognesi C., Kirsch-Volders M., Bonassi S., Zeiger E., Knasmueller S. y Fenech M. (2008). The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: the HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutat. Res.* 659, 93-108.
- Hoyos L.S., Carvajal S., Solano L., Rodríguez J., Orozco L. y López V. (1996). Cytogenetic monitoring of farmers exposed to pesticides in Colombia. *Environ. Health Perspect.* 104, (Suppl. 3), 535-538.
- INEGI (2011). Encuesta Mensual de la Industria Manufacturera EMIM: SCIAN 2007. Resumen anual Enero - Junio, 2010. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. México, 618 pp. [en línea]. [http://www.inegi.org.mx/prod\\_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/encuestas/establecimientos/indus\\_manu/resumanul\\_ene\\_jun2010/EMIM\\_20101er.pdf](http://www.inegi.org.mx/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/encuestas/establecimientos/indus_manu/resumanul_ene_jun2010/EMIM_20101er.pdf) 21/06/2013
- INEGI (2013). Boletín de información oportuna del sector alimentario. Instituto Nacional de Estadística y Geografía, México. 106 pp. [en línea]. [http://www.inegi.org.mx/prod\\_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/integracion/sectorial/biosa/biosa.pdf](http://www.inegi.org.mx/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/integracion/sectorial/biosa/biosa.pdf) 21/06/2013.
- Jabloniká A., Poáakova H., Karelová J. y Vargova M. (1989). Analysis of chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges in peripheral blood lymphocytes of workers with occupational exposure to the mancozeb-containing fungicide Novozir Mn80. *Mutat. Res.* 224, 143-146.
- Joksić G., Vidakovic A. y Spasojevic-Tisma V. (1997). Cytogenetic monitoring of pesticide sprayers. *Environ. Res.* 75, 113-118.
- Kaioumova D. y Khabutdinova L. (1998). Cytogenetic characteristics of herbicide production workers in Ufa. *Chemosphere* 37, 1755-1759.
- Kehdy F.S.G., Cerqueira E.M.M., Bonjardim M.B., Camelo R.M. y Castro M.C.L. (2007). Study of the cytogenetic effects of occupational exposure of pesticides on sanitation workers in Belo Horizonte, Brazil. *Gen. Mol. Res.* 6, 581-593.
- Kishi M. y Ladou J. (2001). International pesticide use. *Int. J. Occup. Environ. Health* 7, 259-265.
- Kourakis A., Mouratidou M., Kokkinos G., Barbouti A., Kotsis A., Mourelatos D. y Dozi-Vassiliades J. (1992). Frequencies of chromosomal aberrations in pesticide sprayers working in plastic green houses. *Mutat. Res.* 279, 145-148.
- Kourakis A., Mouratidou M., Barbouti A. y Dimikiotou M. (1996). Cytogenetic effects of occupational exposure in the peripheral blood lymphocytes of pesticide sprayers. *Carcinogenesis* 17, 99-101.
- Kvitko K., Bandinelli E., Henriquez J.A.P., Heuser V.D., Rohr P., da Silva F.R., Balzan Schneider N., Fernandes S., Ancines C. y da Silva J. (2012). Susceptibility to DNA damage in workers occupationally exposed to pesticides, to tannery chemicals and to coal dust during mining. *Gen. Mol. Biol.* 35, 1060-1068.
- Lamadrid Boada A.I., Romero Aguilera I., González Mesa J.E. y Mandina Cardoso T. (2011). Biomonitorio de trabajadores expuestos a plaguicidas. *Rev. Cubana Inv. Biomed.* 30, 235-244.
- Lander F. y Rønne M. (1995). Frequency of sister chromatid exchange and hematological effects in pesticide-exposed greenhouse sprayers. *Scandinavian J. Work Environ. Health* 21, 283-288.
- Lander F., Knudsen L.E., Gamborg M.O., Jarventaus H. y Norppa H. (2000). Chromosome aberrations in pesticide-exposed greenhouse workers. *Scandinavian J. Work Environ. Health* 26, 436-442.
- Larrea Poma M., Tirado Bustillos N. y Ascarrunz G.M.E. (2010). Daño genotóxico por exposición a plaguicidas en agricultores del Municipio de Luribay. *BIOFARBO* 18, 31-43.
- Latt S. (1979). Microfluorimetric detection of deoxyribonucleic acid replication in human metaphase chromosomes. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 70, 3395-3399.

- Latt S., Allen J., Blom S., Carrano A., Falke E., Kram D., Schneider E., Schreck R., Tice R., Whitfield B. y Wolff S. (1981). Sister chromatid exchanges in human lymphocytes after exposure to diagnostic ultrasound. *Science* 205, 1273-1275.
- Lebailly P., Vigreux C., Lechevrel D., Ledemeny D., Godard T., Sichel F., LeTalaër J.Y., Henry-Amar M. y Gauduchon P. (1998a). DNA damage in mononuclear leukocytes of farmers measured using the alkaline comet assay: discussion of critical parameters and evaluation of seasonal variations in relation to pesticide exposure. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prevent.* 7, 917-927.
- Lebailly P., Vigreux C., Lechevrel D., Ledemeny D., Godard T., Sichel F., LeTalaër J.Y., Henry-Amar M. y Gauduchon P. (1998b). DNA damage in mononuclear leukocytes of farmers measured using the alkaline comet assay: modifications of DNA damage levels after a one-day field spraying period with selected pesticides. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prevent.* 7, 929-940.
- LGEEPA (1988). Ley General de Equilibrio Ecológico y Protección al Ambiente. México. Última reforma publicada en el Diario Oficial de la Federación 07-06-2013 [en línea]. <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/148.pdf> 22/06/2013
- Levario-Carrillo M., Sordo M., Rocha F., González-Horta C., Amato D. y Ostrosky-Wegman P. (2005). Micronucleus frequency in human umbilical cord lymphocytes. *Mutat. Res.* 586, 68-75.
- Lozier M., López Montoya J.F., del Rosario A., Pintor Martínez E., Fuertes L., Cook T. y Sanderson W. (2013). Personal air sampling and risk of inhalation exposure during atrazine application in Honduras. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 86, 176-188.
- Mañas F., Peralta L., Gorla N., Bosh B. y Aissa D. (2009). Aberraciones cromosómicas en trabajadores rurales de la provincia de Córdoba expuestos a plaguicidas. *J. Basic Appl. Gen.* 20, 9-13.
- Márquez C., Villalobos C., Poblete S., Villalobos E., García M.A. y Duk S. (2005). Cytogenetic damage in female Chilean agricultural workers exposed to mixtures of pesticides. *Environ. Mol. Mutagen.* 45, 1-7.
- Martínez-Valenzuela C., Gómez-Arroyo S., Villalobos-Pietrini R., Waliszewski S., Calderón-Segura M.E., Félix-Gastélum R. y Álvarez-Torres A. (2009). Genotoxic biomonitoring of agricultural workers exposed to pesticides in the north of Sinaloa state, Mexico. *Environ. Int.* 35, 1155-1159.
- Mateuca R.A., Decordier I. y Kirsch-Volders M. (2012). Cytogenetics methods in human biomonitoring: principles and uses. En: *Genetic toxicology: principles and methods, methods in molecular biology*. (J.M. Parry y E.M. Parry, Eds.). Springer, pp. 305-333.
- Mohammad O., Walid A.A. y Ghada K. (1995). Chromosomal aberrations in human lymphocytes from two groups of workers occupationally exposed to pesticides in Syria. *Environ. Res.* 70, 24-29.
- Moretti M., Villarini M., Sforzolini G.S. y Pasquini R. (2002). Pesticide-induced primary DNA damage in peripheral blood leukocytes of farm workers evaluated by the computerized 'comet' assay. *Biomarkers* 5, 192-204.
- Mustonen R., Kangas J., Vuojolahti P. y Linnainmaa K. (1986). Effects of phenoxyacetic acids on the induction of chromosome aberrations *in vitro* and *in vivo*. *Mutagenesis* 1, 241-246.
- Muñoz Aristizábal A.F. (2009). Evaluación del daño en el ADN en dos poblaciones colombianas de agricultores y floricultores. *Actualidad y Divulgación Científica* 12, 7-16.
- Nehéz M., Boro S.P., Ferke A., Mohos J., Palotás M., Vetró G., Zimányi M. y Desi I. (1988). Cytogenetic examination of people working with agrochemicals in the southern region of Hungary. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 8, 37-44.
- Nivia E. (2004). Los plaguicidas en Colombia. *Revista Semillas*. [en línea] <http://www.Semillas.org.co/sitio.shtml?apc=e1b-30353-3035&x=20154645>. 20/06/2013.
- Östling O. y Johanson K.J. (1984). Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 123, 291-298.
- Padmavathi P., Prabhavathi A.P. y Reddy P. (2000). Frequencies of SCEs in peripheral blood lymphocytes of pesticide workers. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 64, 155-160.
- Palacios-Nava M.E., Paz-Román P., Hernández-Robles S. y Mendoza-Alvarado L. (1999). Sintomatología persistente en trabajadores industrialmente expuestos a plaguicidas organofosforados. *Salud Pública Méx.* 41, 55-61.
- Paldy A., Puskás N., Vincze N. y Hadházi M. (1987). Cytogenetic studies on rural populations exposed to pesticides. *Mutat. Res.* 187, 127-132.
- PAN International (2013). List of highly hazardous pesticides. Pesticide Action Network International. [http://www.pan-germany.org/download/PAN\\_PAP\\_List\\_090116.pdf](http://www.pan-germany.org/download/PAN_PAP_List_090116.pdf) 29/06/2013.
- Pasquini R., Scassellati-Sforzolini G., Angeli G., Fatigoni C., Monarca S., Beneventi L., DiGiulio A.M. y Bauleo F. (1996). Cytogenetic biomonitoring of pesticide-exposed farmers in central Italy. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 15, 29-39.

- Pastor S., Creus A., Parrón T., Cebulka-Wasilewska A., Siffel C., Piperakis S. y Marcos R. (2003). Biomonitoring of four European populations occupationally exposed to pesticides: use of micronuclei as biomarkers. *Mutagenesis* 18, 249-258.
- Paz-y-Miño C., Bustamante G., Sánchez M.E. y Leone P.E. (2002). Cytogenetic monitoring in a population occupationally exposed to pesticides in Ecuador. *Environ. Health Perspect.* 110, 1077-1080.
- Paz-y-Miño C., Arévalo M., Sánchez M.E. y Leone P.E. (2004). Chromosome and DNA damage analysis in individuals occupationally exposed to pesticides with relation to genetic polymorphisms for CYP 1A1 gene in Ecuador. *Mutat. Res.* 562, 77-89.
- Paz-y-Miño C., Sánchez M.E., Arévalo M., Muñoz M.J., Witte T., Oleas De-la-Carrera G. y Leone P.E. (2007). Evaluation of DNA damage in an Ecuadorian population exposed to glyphosate. *Gen. Mol. Biol.* 30, 456-460.
- Peralta L., Mañas F., Gentile N., Bosch B., Méndez A. y Aiassa D. (2011). Evaluación del daño genético en pobladores de Marcos Juárez expuestos a plaguicidas: estudio de un caso en Córdoba, Argentina. *Diálogos-Universidad Nacional de San Luis-Facultad de Ciencias Humanas* 2, 7-26.
- Peres F., Costa Moreira J., Meneses Rodríguez K., Lerner R. y Claudio L. (2007). The use of pesticides in agriculture and the rural worker's health in Brazil. *Ciencia y Trabajo* 26, 58-163.
- Ramírez V. y Cuenca P. (2001). Micronuclei frequency in lymphocytes of individuals occupationally exposed to pesticides. *Rev. Biol. Trop.* 49, 1-8.
- Ramírez V. y Cuenca P. (2002). Daño del ADN en trabajadoras expuestas a plaguicidas en Limón, Costa Rica. *Rev. Biol. Trop.* 50, 507-518.
- Remor A.L., Caprini Totti C., Alves Moreira D., Pimentel Dutra G., Dahlström Heuser V. y Boeira J.M. (2009). Occupational exposure of farm workers to pesticides: Biochemical parameters and evaluation of genotoxicity. *Environ. Int.* 35, 273-278.
- Rita P., Reddy P.P. y Reddy S.V. (1987). Monitoring of workers occupationally exposed to pesticides in grape gardens of Andhra Pradesh. *Environ. Res.* 44, 1-5.
- Rohr P., da Silva J., Erdtmann B., Saffi J., Nikolova Guecheva T., Pegas Heriques J.A. y Kvitko K. (2011). BER gene polymorphisms (OGG1 Ser326Cys and XRCC1 Arg194Trp) and modulation of DNA damage due to pesticide exposure. *Environ. Mol. Mutagen.* 52, 20-27.
- Rupa D.S., Rita P., Reddy P.P. y Reddi O.S. (1988). Screening of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of vegetable garden workers. *Hum. Toxicol.* 7, 333-336.
- Rupa D.S., Reddy P.P. y Reddi O.S. (1989). Frequencies of chromosomal aberrations in smokers exposed to pesticides in cotton field. *Mutat. Res.* 222, 37-41.
- Rupa D.S., Reddy P.P. y Reddi O.S. (1991a). Clastogenic effect of pesticides in peripheral lymphocytes of cotton-field workers. *Mutat. Res.* 261, 177-180.
- Rupa D.S., Reddy P.P., Sreemannarayana K. y Reddi O.S. (1991b). Frequency of sister chromatid exchange in peripheral lymphocytes of male pesticide applicators. *Environ. Mol. Mutagen.* 18, 136-138.
- Sailaja N., Chandrasekhar M., Rekhadevi P., Mahboob M., Rahman M., Saleha B., Vuyyuri B., Danadevi K., Hussain S. y Grover P. (2006). Genotoxic evaluation of workers employed in pesticide production. *Mutat. Res.* 609, 74-80.
- Scarpato R., Migliore L., Angotzi G., Fedi A., Miligi L. y Loprieno N. (1996). Cytogenetic monitoring of a group of Italian floriculturists: no evidence of DNA damage related to pesticides exposure. *Mutat. Res.* 367, 73-82.
- Shaham J., Kaufman Z., Gurvich R. y Levi Z. (2001). Frequency of sister chromatid exchange among greenhouse farmers exposed to pesticides. *Mutat. Res.* 491, 71-80.
- Simoniello M.F., Kleinsorge E.C. y Carballo M.A. (2010). Evaluación bioquímica de trabajadores rurales expuestos a pesticidas. *Medicina (Buenos Aires)* 70, 489-498.
- Steland K., Carrano A., Ratcliffe J., Clapp D., Ashworth L. y Meinhardt T. (1986). A cytogenetic study of papaya workers exposed to ethylene dibromide. *Mutat. Res.* 170, 151-160.
- SINITOX (2003). Casos Registrados de Intoxicação Humana e Envenenamento. Sistema Nacional de Informações Tóxico-farmacológicas, Brasil, Rio de Janeiro. [en línea]: <http://www.fiocruz.br/sinitox/2003/umanalise2003.htm> 22/06/2013.
- Thomas P., Holland N., Bolognesi C., Kirsch-Volders M., Bonassi S., Zieger E., Knasmueller S. y Fenech M. (2009). Buccal micronucleus cytome assay. *Nat. Protoc.* 4, 825-837.
- Titenko-Holland N., Wiindham G., Kolachana P., Reinisch F., Parvatham S., Osorio A.M. y Smith M. (1997). Genotoxicity of malathion in human lymphocytes assessed using the micronucleus assay *in vitro* and *in vivo*: a study of malathion- exposed workers. *Mutat. Res.* 388, 85-95.
- Tolbert P., Shy C. y Allen J. (1992). Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears; methods development. *Mutat. Res.* 271, 69-77.
- Tope A., Bebe F.N. y Panemangalore M. (2006). Micronuclei frequency in lymphocytes and antioxidants in the blood of traditional limited-resource farm workers exposed to pesticides. *J. Environ. Sci. Health B* 41, 843-853.

- UNECE (2009). *Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS)*. 3<sup>a</sup> ed. revisada. United Nations Economic Commission for Europe. Nueva York y Ginebra.
- Valdez B., García E., Cobo J. y López G. (2000). Impacto de los plaguicidas en la salud de los habitantes del Valle de Mexicali, México. *Rev. Ecol. Latinoam.* 3, 15-21.
- Venegas W., Zapata I., Carbonell E. y Marcos R. (1998). Micronuclei analysis in lymphocytes of pesticide sprayers from Concepcion, Chile. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 18, 123-129.
- Varona M., Cárdenas O., Crane C., Rocha S., Cuervo G. y Vargas J. (2003). Alteraciones citogenéticas en trabajadoras con riesgo ocupacional a plaguicidas en cultivos de flores en Bogotá. *Biomédica* 23, 141-152.
- Vlastos D., Demisia G. y Matthopoulos D. (2006). Evaluation of genetic damage in tobacco-growing farmers occupationally exposed to a mixture of matalaxyl and imidacloprid. *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 84, 183-191.
- WHO (2007). *Bull World Health Organization* vol. 85n.7 Ginebra Jul. 2007. <http://dx.doi.org/10.1590/S0042-96862007000700015> 22/06/2013.
- WHO (2010). *The WHO recommended classification of pesticides by hazards and guidelines to classification: 2009*. World Health Organization. Ginebra. 81 p.
- Zeljezic D. y Garaj-Vrhovac V. (2001). Chromosomal aberration and single cell gel electrophoresis (comet) assay in the longitudinal risk assessment of occupational exposure to pesticides. *Mutagenesis* 16, 359-363.
- Zeljezic D. y Garaj-Vrhovac V. (2002). Sister chromatid exchange and proliferative rate index in the longitudinal risk assessment of occupational exposure to pesticides. *Chemosphere* 46, 295-303.
- Zeljezic D., Vrdoljak A.L., Lucas J.N., Lasan R., Fucic A., Kopjar N., Katic J., Mladinic M. y Radic B. (2009). Effect of occupational exposure to multiple pesticides on translocation yield and chromosomal aberrations in lymphocytes of plant workers. *Environ. Sci. Technol.* 40, 6370-6377.
- Zhang W., Jiang F. y Feng Ou J. (2011). Global pesticide consumption and pollution: with China as a focus. *Proc. Int. Acad. Ecol. Environ. Sci.* 1, 125-144.
- Zúñiga Violante E., Arellano García E., Camarena Ojina L., Daesslé Heusse W., Von-Glascoe C., Leyva Aguilera J. C. y Ruiz Ruiz B. (2012). Daño genético y exposición a plaguicidas en trabajadores agrícolas del Valle de San Quintín, Baja California, México. *Rev. Salud Ambient.* 12, 93-101.