

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública
Escuela de Doctorado de Ciencias de la Salud



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Evaluación de genotoxicidad mediante el ensayo de micronúcleos en trabajadores expuestos a riesgos químicos en el sector agrícola y sanitario en Colombia

Memoria presentada por Maira Fernanda Zambrano Carrillo para optar al título
de Doctora por la Universidad de Granada

Director
Antonio F. Hernández Jerez

Granada, 2024

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Maira Fernanda Zambrano Carrillo
ISBN: 978-84-1195-657-4
URI: <https://hdl.handle.net/10481/102020>

La doctoranda / *The doctoral candidate* **Maira Fernanda Zambrano Carrillo** y el director de la tesis /
and the thesis supervisor **Antonio F. Hernández Jerez**

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección del director de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización de trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

We guarantee, by signing this doctoral thesis, that the work has been done by de doctoral candidate under the direction of the thesis supervisor and, as far as our knowledge reaches, in the performance of the work, the rights of other authors to be cited (when their results or publications have been used) have been respected.

Granada, septiembre de 2024

Director de la Tesis / Thesis supervisor

Doctoranda / Doctoral candidate

Dr. Antonio F. Hernández Jerez

Maira Fernanda Zambrano Carrillo

La presente tesis doctoral ha sido financiada por la Universidad Militar Nueva Granada de Colombia con recursos provenientes de los proyectos de investigación EES 1816 y EES 2974 cuya investigadora principal ha sido la profesora Maira Fernanda Zambrano Carrillo.

Parte de los resultados obtenidos en este trabajo han sido publicados en la siguiente revista, incluida en JCR Science Citation Index:

Maira Fernanda Zambrano-Carrillo, Antonio F Hernandez-Jerez, Occupational risk assessment of glutaraldehyde through personal air monitoring in a hospital setting. *Annals of Work Exposures and Health*, Volume 68, Issue 1, January 2024, Pages 97–103, <https://doi.org/10.1093/annweh/wxad067>

Según JCR, en el año 2023 la revista *Annals of Work Exposures and Health* ocupa la posición 239 de un total de 403 (2º Tercil) en el campo PUBLIC, ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH. (ver manuscrito aceptado por la revista al final de esta memoria de Tesis Doctoral)

AGRADECIMIENTOS

Plasmar esta memoria representa la finalización de un ciclo de crecimiento desde todos los aspectos de mi vida, que ha estado llena de aprendizajes y adversidades superados con la ayuda de Dios, con la esperanza y la fe de que también inicia una nueva etapa de vida con una visión más amplia y cargada de entusiasmo para continuar creciendo y aportando a la sociedad.

Agradezco infinitamente a mi esposo Nelson y a mi hija Mariana, porque son el motor de mi vida, que me impulsan a seguir adelante pese a las vicisitudes y me motivan a ser mejor en todo lo que hago y un mejor ser humano.

Agradezco a mis padres Ana Bárbara y Segundo Rogelio y hermanos Yuly y Milton porque sus sacrificios y esfuerzos me regalaron una niñez feliz y me animaron a que en la adultez siempre quiera superarme haciendo consciencia de mis capacidades y empoderamiento como mujer, logrando romper techos de cristal para modelar su entrega, amor y superación ahora con mi propia familia.

A mi tutor el Dr. Antonio Hernández Jerez, quien siempre apoyó este proceso con respeto, consideración y generosidad, enseñándome que la vida académica requiere compromiso, dedicación y perseverancia.

A la Universidad Militar Nueva Granada porque como Institución de Educación Superior en Colombia, me acogió como docente e investigadora motivándome a formarme dentro de la carrera profesoral para brindar a mis estudiantes enseñanza con calidad.

ABREVIATURAS

ACHe: Acetilcolinesterasa, colinesterasa eritrocitaria

AEN: Asociación Española de Normalización

ACGH: American Conference of Government Hygienists

AT / ALT: Alanina – aminotransferasa

ASAT / AST: Aspartato-aminotransferasa

BChE: Colinesterasa sérica, Butiril Colinesterasa, Pseudocolinesterasa

COSHH: Control of Substances Hazardous to Health Regulations

CREA: Creatinina

CK: Creatina Kinasa

FAL: Fosfatasa Alkalina

GATISST: Guía de Atención Integral en Seguridad y Salud en el Trabajo

GLI: Glicemia basal

GGT: Gamma glutamil-transpeptidasa

GTC: Guía Técnica Colombiana

HUMN: Micronúcleo Humano

ICONTEC: Instituto Colombiano de Normas Técnicas

INRS: Institut national de la recherche scientifique

LDH: Lactatodehidrogenasa

NTP: Nota Técnica de Prevención

OSHA: Occupational Safety and Health Administration.

OMS: Organización Mundial de la Salud **PCR:** Proteína C Reactiva

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	8
1. CONTEXTUALIZACIÓN DEL RIESGO QUÍMICO.....	11
1.1. Riesgo químico en el sector agrícola	11
1.2. Riesgo químico en el sector sanitario	11
1.3. Riesgo químico y vigilancia en salud laboral	13
2. EXPOSICIÓN LABORAL A PLAGUICIDAS.....	16
2.1. Propiedades y usos.....	16
2.2. Plaguicidas Inhibidores de la colinesterasa: Impacto en la salud	19
2.3. Toxicocinética y toxicodinamia de los plaguicidas inhibidores de la colinesterasa	22
3. EXPOSICIÓN LABORAL A DESINFECTANTES	25
3.1. Propiedades y usos de los desinfectantes.....	25
3.2. Glutaraldehído: Impacto en salud laboral	27
3.3. Propiedades fisicoquímicas y toxicidad del glutaraldehído.....	29
4. CONTEXTO DE LA EVALUACIÓN DEL RIESGO.....	31
4.1. Identificación de peligrosidad.....	31
4.2. Evaluación del riesgo	33
5. EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN Y EL EFECTO DE SUSTANCIAS QUÍMICAS ...	38
5.1. Evaluación higiénica de la exposición.....	38
5.2. Evaluación biológica de la exposición y el efecto de organofosforados y glutaraldehído	39
5.2.1. Biomarcadores enzimáticos y convencionales de química clínica.....	40
5.2.2. Evaluación de alteraciones citogenéticas	42
6. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	46
6.1. Justificación.....	46
6.2. Objetivos	49
6.2.1. Objetivo General	49
6.2.2. Objetivos Específicos.....	49
6.2.2.1. Estudio en trabajadores del sector agrícola.....	49
6.2.2.2. Estudio en trabajadores del sector sanitario.....	50

7.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	51
7.1.	Metodología específica para el estudio del sector agrícola	51
7.1.1.	Reclutamiento de la población de estudio y cuestionarios epidemiológicos para recogida de información.....	51
7.1.2.	Evaluación del daño órgano-específico en exposición a plaguicidas	53
7.1.2.1.	Medición de biomarcadores enzimáticos y convencionales de química clínica	54
7.1.2.2.	Medición de biomarcadores de genotoxicidad – ensayo citómico de formación de micronúcleos.....	56
7.1.3.	Cálculo e interpretación del nivel de riesgo	59
7.2.	Metodología específica para los trabajadores del sector sanitario	61
7.2.1.	Reclutamiento de la población de estudio y cuestionarios epidemiológicos para recogida de información.....	61
7.2.2.	Valoración higiénica de la exposición a glutaraldehído	62
7.2.3.	Cálculo e interpretación del nivel de riesgo	64
7.3.	Análisis estadístico de los datos para el sector agrícola y sanitario	65
8.	RESULTADOS.....	67
8.1.	Sector agrícola.....	67
8.1.1.	Caracterización de la población de estudio	67
8.1.2.	Evaluación del riesgo químico por exposición a plaguicidas organofosforados	79
8.1.3.	Evaluación del daño órgano-específico en exposición a plaguicidas	82
8.2.	Sector Sanitario.....	0
8.2.1.	Caracterización de la población de estudio	0
8.2.2.	Evaluación del riesgo por exposición a glutaraldehído.....	12
9.	DISCUSIÓN	16
9.1.	Sector agrícola.....	16
9.2.	Sector Sanitario.....	22
10.	CONCLUSIONES	28
	REFERENCIAS.....	31

INTRODUCCIÓN

Las sustancias químicas son diversas y ampliamente utilizadas en la industria mundial, pues en todas las organizaciones independientemente de su naturaleza económica, se hace uso de sustancias químicas con diversas finalidades tanto en los procesos productivos propios de las organizaciones o simplemente en los procesos de apoyo como parte de las operaciones rutinarias.

Es por esto, que el riesgo químico se constituye como uno de los principales causantes de accidentes y enfermedades de origen laboral a nivel mundial. Sin embargo, en muchos países la regulación de acciones en materia de prevención de este riesgo en el entorno laboral son reducidas y la información sobre accidentalidad y enfermedad laboral inexistentes tal y como ocurre en el caso de Colombia, donde se cuenta únicamente con un boletín informativo generado por el Sistema de Vigilancia Epidemiológica del País, SIVIGILA, cuyo más reciente informe fue publicado en el año 2020 detallando casos de intoxicaciones en un total 8 grupos de sustancias: medicamentos, plaguicidas, sustancias psicoactivas, otras sustancias químicas, disolventes, gases, metanol y metales. En cada grupo, se notificaban las intoxicaciones con intencionalidad suicida, pero no si estaban relacionadas con exposición laboral ni tampoco se detallaban de manera específica si las sustancias se utilizaban en alguno de los sectores productivos o en alguna industria en particular.

En Colombia, la agricultura es uno de los sectores económicos más importantes, que ha experimentado un crecimiento continuado incluso durante la pandemia de COVID-19, lo que se ha traducido en un aumento de la inversión pública y de las oportunidades de empleo. La agricultura es el segundo mayor empleador de Colombia, con un 16,8% del empleo total del país (ANDI, 2020). El SIVIGILA, en su más reciente informe, indicó que el 20,3% de los casos de intoxicaciones por sustancias químicas del País, correspondían a intoxicaciones por plaguicidas, equivalente a 6.712

casos. De ellos, 3.272 correspondieron a eventos sin intencionalidad suicida, dentro de los cuales se incluyen aquellos casos presentados en exposición laboral que, como se indicó previamente, no identifica cuáles corresponden a exposición ocupacional. Esto indica, el pobre desarrollo del sistema de vigilancia de la salud laboral, no sólo en cuanto a la presentación y notificación de casos, sino también en la vigilancia médica pese a que numerosos estudios relacionan el impacto sobre la salud de la exposición ocupacional a plaguicidas en población agrícola.

Por ello, la información disponible sobre trabajadores colombianos es limitada y además se han realizado escasos estudios de biomonitorización de efectos citotóxicos y genotóxicos, que podrían ser de utilidad para identificar posibles riesgos ocasionados por la exposición prolongada a plaguicidas y que pudieran dar lugar a enfermedades asociadas a daño genético en los trabajadores del sector agrícola. Por ello, parece pertinente incluir la evaluación del riesgo genotóxico en el ámbito de las políticas públicas dirigidas a la adecuada implementación de Sistemas de Gestión de Seguridad y Salud en el Trabajo de los trabajadores expuestos.

Otro de los sectores representativos en Colombia, y en general a nivel mundial, es el sector sanitario, que pretende satisfacer las necesidades en salud de la población en cualquier región del país, independientemente de su densidad poblacional y ubicación geográfica. En este sector, el riesgo químico está asociado al uso de sustancias químicas para optimizar los procedimientos de limpieza y desinfección hospitalarios.

Al respecto, el mismo informe del SIVIGILA, presenta información asociada a intoxicaciones por “otras sustancias químicas” donde se podrían incluir compuestos como el glutaraldehído, pero tampoco existe información específicos de casos de intoxicaciones por exposición ocupacional a glutaraldehído. Por ello no existen políticas públicas específicas orientadas al manejo y uso adecuado del glutaraldehído

como desinfectante. Asimismo, también se desconoce si existe o no un riesgo químico por sobreexposición a esta sustancia en el medio hospitalario. Aunque los estudios sobre genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad reproductiva realizados en animales de experimentación y los estudios epidemiológicos en trabajadores de hospitales no han encontrado resultados positivos (Rosell-Farrás y Guardino-Solá, 1999), aun no se ha evaluado esta situación en población colombiana teniendo en cuenta las condiciones particulares de uso y exposición a glutaraldehído. Además, hay que tener en cuenta la falta de procedimientos y recomendaciones técnicas estandarizadas para las presentaciones comerciales de esta sustancia en el país.

En definitiva, hacen falta estudios orientados a fortalecer los mecanismos de seguimiento, vigilancia y control de la exposición a sustancias químicas en Colombia. Esto implica la utilización de herramientas de apoyo como biomarcadores de exposición y efecto en poblaciones expuestas en el ámbito laboral. El Estado tiene la responsabilidad de reestructurar las políticas públicas para ampliar la cobertura de atención en salud ocupacional.

1. CONTEXTUALIZACIÓN DEL RIESGO QUÍMICO

1.1. Riesgo químico en el sector agrícola

En agricultura existen diversos riesgos ocupacionales entre los que destaca el riesgo químico, principalmente por exposición a plaguicidas (por ejemplo, insecticidas, fungicidas y herbicidas) para controlar los diferentes tipos de plagas que amenazan la productividad agrícola.

La exposición a plaguicidas en agricultura se produce durante el desarrollo de actividades tales como transporte, mezcla y aplicación a cultivos. Su finalidad de optimizar el rendimiento de los cultivos al destruir, reducir y repeler los diversos tipos de plagas que afectan su desarrollo (OMS, 2004).

Según la literatura científica, los plaguicidas producen numerosos efectos, entre ellos intoxicaciones agudas, alteraciones funcionales de diversos órganos y sistemas, especialmente el sistema nervioso (Zambrano-Carrillo y López-Castro, 2019) y alteraciones citogenéticas (Ascarrunz et al., 2006).

1.2. Riesgo químico en el sector sanitario

En el sector sanitario también se produce exposición laboral a sustancias químicas, sobre todo en los procesos de limpieza y desinfección, en los que se utilizan sustancias con acción desinfectante y antiséptica, entre ellas el hipoclorito de sodio, el formaldehído y el glutaraldehído. El glutaraldehído es uno de los agentes químicos más utilizados para la desinfección por su alta eficiencia (Thumtecho et al., 2021).

Estudios in vitro han mostrado que tanto el glutaraldehído como el formaldehído provocan toxicidad en el epitelio nasal de ratas y ratones tras su inhalación. Sin embargo, a diferencia del formaldehído, que a concentraciones elevadas produce tumores nasales en roedores de forma dependiente de la dosis, el glutaraldehído no presenta este efecto. No obstante, ambos compuestos muestran similares patrones de respuesta histopatológica y en pruebas de genotoxicidad, si bien el glutaraldehído ha sido mucho menos estudiado (McGregor et al., 2006). Estudios previos han mostrado que el formaldehído produce un aumento significativo en el intercambio de cromátidas hermanas y micronúcleos debido a roturas cromosómicas (Speit et al., 2008) evidenciando la posibilidad de desencadenar daño genético en poblaciones expuestas.

Por otro lado, el uso prolongado de desinfectantes y detergentes se ha asociado a comorbilidad en forma de dermatitis alérgica de contacto, que origina la necesidad de cambiar al trabajador de puesto de trabajo. Esta dermatitis puede ser recalcitrante y persistente aun cuando el trabajador haya sido alejado de la fuente de exposición. También se ha observado hipersensibilidad retardada, debido al escaso uso de mecanismos protectores de barrera de los trabajadores por falta de formación (Ravis et al., 2003).

Conforme se ha extendido el uso de desinfectantes han aumentado los casos de irritación dérmica, ocular y respiratoria en trabajadores expuestos a sus vapores. La exposición a desinfectantes en el lugar de trabajo se ha relacionado con asma y dermatitis en los trabajadores expuestos (Rivers et al., 2002). Este problema adquirió mayor relevancia a raíz la pandemia del COVID-19, debido a la necesidad de utilizar productos químicos con propiedades viricidas.

1.3. Riesgo químico y vigilancia en salud laboral

La exposición a sustancias químicas representa una fuente de peligro presente en todos los sectores productivos. La gestión de sus riesgos es de gran importancia, debido a los efectos graves que pueden producir sobre la salud de los trabajadores.

El Estado Colombiano ha establecido, a través del Ministerio de Trabajo y el Ministerio de Salud y Protección Social, diferentes elementos normativos orientados a mejorar las condiciones laborales de los trabajadores, prevenir la aparición de enfermedades profesionales y promocionar la salud en el trabajo. La Ley 9 de 1979 estableció el Código Sanitario que normalizó los programas de salud ocupacional como hojas de ruta para dirigir la vigilancia y control de enfermedades de origen laboral (Colombia, 1979). Posteriormente, la entrada en vigor de la Ley 100 de 1990 permitió estructurar los tres componentes del sistema general de seguridad social en Colombia: el Sistema de Salud, el Sistema de Pensiones y el Sistema de Riesgos Profesionales. Cada uno de ellos cuenta con sus propias estructuras orgánicas y estrategias para la captación de recursos financieros (Colombia, 1993). Sin embargo, en aquel momento, el destino de estos recursos no estaba claro ni eran bien comprendidos por parte de los contribuyentes. Simplemente se hacía eco de los planteamientos políticos que afirmaban que esta estructura garantizaría el derecho a la salud, a una vejez y trabajo dignos. Actualmente, el Sistema de Riesgos Laborales se erige como el componente específico encargado de abordar los riesgos relacionados con el trabajo. Este enfoque más amplio se adoptó mediante el Decreto Ley 1562 de 2012, que recoge la necesidad de establecer mecanismos de promoción de la salud en el entorno laboral (Colombia, 2012). Como resultado, se actualizó el listado de enfermedades consideradas de origen laboral mediante la Resolución 1477 de 2014, que establece

las bases para unificar esfuerzos en la prevención, diagnóstico, seguimiento, vigilancia y control de dichas enfermedades (Colombia, 2014).

Si se asume el enfoque cognitivo de las políticas públicas, es posible establecer que *“los marcos cognitivos y normativos definirían cómo los actores entienden, enfrentan y solucionan problemas públicos mediante respuestas que se ajustan a un conjunto determinado de percepciones”* (World Bank, 1991). Este enfoque se ha aplicado en Colombia a través de las guías de atención integral en seguridad y salud en el trabajo. Estas guías proporcionan una serie de recomendaciones de expertos basadas en la evidencia, aplicables a la vigilancia de la salud en el entorno laboral. Fueron adoptadas mediante la Resolución 2844 de 2007, implementadas en 2008 y actualizadas en 2019.

Estas guías se han planteado como un instrumento para implementar políticas públicas en salud laboral. Detallan los diferentes factores de riesgo y ofrecen recomendaciones para la prevención, vigilancia, diagnóstico e intervención. Están diseñadas para ser utilizadas como herramientas en la gestión de enfermedades de origen laboral en cada uno de los niveles de prevención propuestos por Leavell y Clark (1958): a) prevención primaria: actúa en el período prepatogénico para evitar la enfermedad, suprimiendo o modificando los factores de riesgo individuales; b) prevención secundaria: busca limitar el daño derivado de las enfermedades antes de la aparición de síntomas, a través del diagnóstico y tratamiento precoces; c) prevención terciaria: encaminada a mejorar el funcionamiento fisiológico y reducir la discapacidad en individuos enfermos mediante la rehabilitación.

En Colombia existen diez Guías de Atención Integral en Seguridad y Salud en el Trabajo (GATISST) relacionadas con exposiciones laborales capaces de desencadenar enfermedades como el cáncer o afectaciones del sistema musculoesquelético, la piel y el tracto respiratorio. De ellas, seis abordan

recomendaciones específicas relacionadas con la exposición a sustancias químicas en el lugar de trabajo:

- Dermatitis de Contacto de Origen Ocupacional (GATISST-DERMA)
- Asma Ocupacional (GATISST-ASMA)
- Trabajadores Expuestos a Benceno y sus Derivados (GATISST-BENCENOS)
- Trabajadores Expuestos a Organofosforados o Carbamatos (GATISST-ORGANOFOSFORADOS)
- Neumoconiosis (GATISST-NEUMOCONIOSIS)
- Cáncer de Pulmón (GATISST-CÁNCER DE PULMÓN)

Estas guías no solo consideran la evaluación médica ocupacional mediante examen físico, sino que también establecen mecanismos de seguimiento y vigilancia. Por ejemplo, en el caso de la exposición a plaguicidas, la guía correspondiente se complementa con programas de vigilancia y control de enfermedades, incluyendo la medición de la actividad colinesterasa como biomarcador de monitorización estándar desde el año 2010. Por su parte, el programa VEO de Vigilancia Epidemiológica de Plaguicidas Organofosforados y Carbamatos, lanzado por el Instituto Nacional de Salud, incluye la determinación de la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en sangre de individuos con riesgo de exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos. Además, impulsa el desarrollo de acciones de promoción, prevención, seguimiento y control para disminuir los efectos perjudiciales de los plaguicidas sobre la salud.

Sin embargo, con respecto a la exposición a detergentes y desinfectantes, característicos de exposición laboral en el sector sanitario, no existen programas de vigilancia adicionales a los ya

mencionados ni se han considerado el uso de marcadores relacionados con daño genotóxico para ningún sector productivo.

2. EXPOSICIÓN LABORAL A PLAGUICIDAS

2.1. Propiedades y usos

Los plaguicidas suelen clasificarse según su composición química, según su uso o según el organismo que controlan. En cuanto a la composición química, los grupos más conocidos son, entre otros, organofosforados, organoclorados, carbamatos, piretroides, neonicotinoides y bipiridilos (Díaz y Betancourt-Aguilar, 2018) (Figura 1).

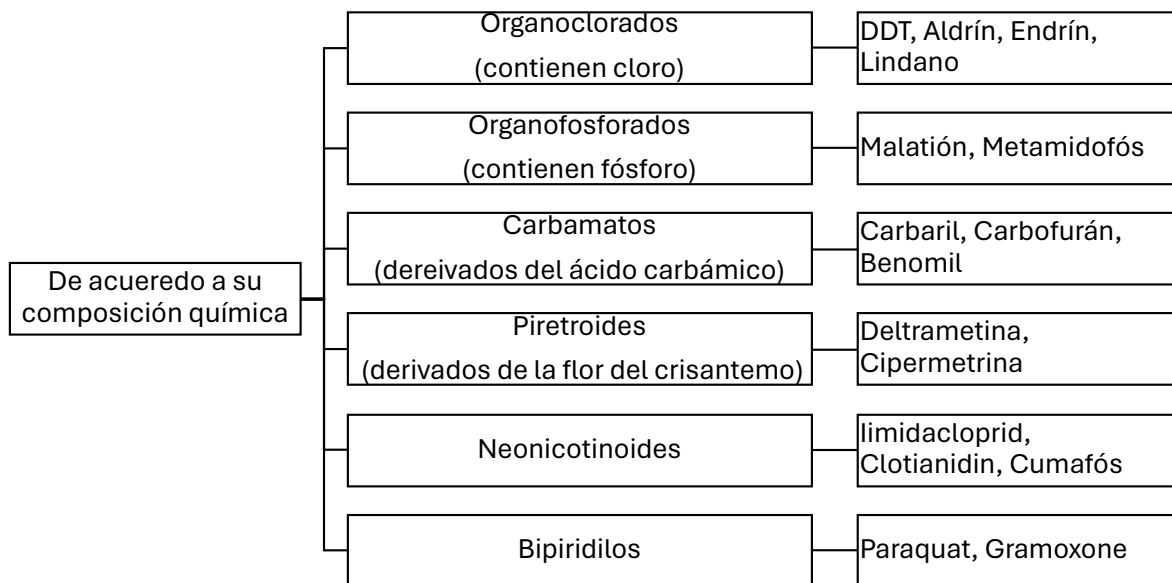
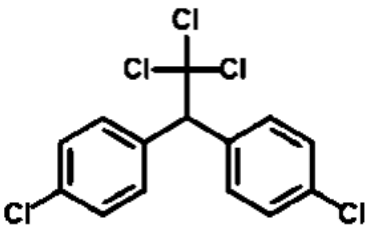
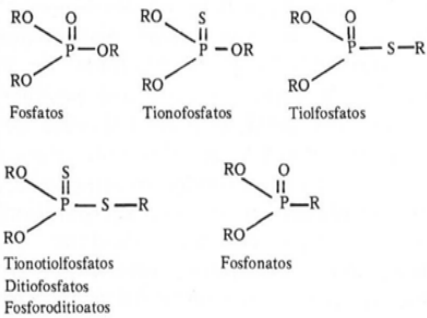
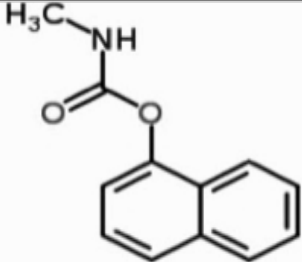
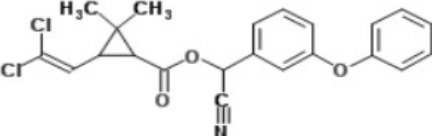
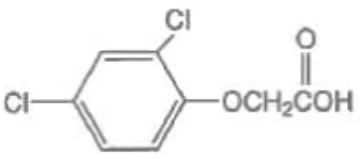
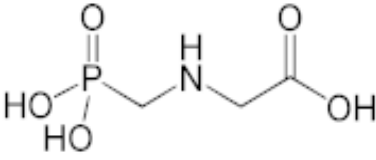
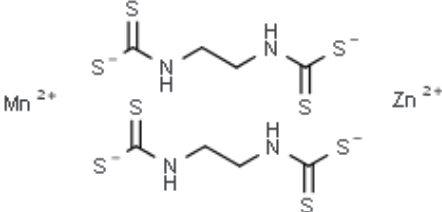
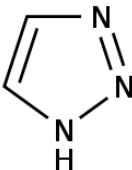


Figura 1. Clasificación de los plaguicidas según su composición química (Díaz y Betancourt-Aguilar, 2018).

Una de las clasificaciones más aceptadas combina la estructura química con su acción frente a las plagas de organismos dañinos, considerando que cada tipo de plaguicida tiene un mecanismo de acción propio (Tabla 1).

Tabla 1. Usos y Clasificación de Plaguicidas

Uso según el Organismo que controlan	Composición química	Estructura química	Descripción
	Organoclorados		Estos compuestos, como el DDT (diclorodifeniltricloroetano), aldrina y dieldrina, fueron algunos de los primeros insecticidas modernos en uso. Aunque efectivos, muchos han sido restringidos o prohibidos en varios países debido a sus efectos adversos en el medio ambiente y su potencial bioacumulativo (Díaz y Betancourt-Aguilar, 2018.).
Insecticidas Orgánicos de Síntesis	Organofosforados		Estos compuestos, que incluyen el malatión y el paratión, actúan inhibiendo la acetilcolinesterasa, una enzima esencial para el funcionamiento del sistema nervioso. Si bien son menos persistentes en el ambiente que los organoclorados, pueden ser más tóxicos y requieren un manejo cuidadoso (Casida y Durkin, 2013).
	Carbamatos		Ésteres derivados de los ácidos N-metil o dimetilcarbámico, sus propiedades incluyen la oxidación y reducción. Son productos liposolubles, de toxicidad variable que Inhiben la acetilcolinesterasa (Blanco, et al, 2013)
	Piretroides		Derivados de las piretrinas naturales encontradas en la flor del crisantemo. Los piretroides, como la cipermetrina y deltametrina, son menos tóxicos para los mamíferos que otros

Uso según el Organismo que controlan	Composición química	Estructura química	Descripción
			insecticidas y tienen una rápida acción sobre los insectos. Sin embargo, pueden afectar a organismos acuáticos si no se manejan adecuadamente (Soderlund, 2012).
Herbicidas	Derivados del ácido Fenoxiacético	<p style="text-align: center;">2,4-D</p> 	Estos plaguicidas, como el 2,4-D y el MCPA, se emplean para controlar hierbas de hoja ancha en cultivos como el maíz y el trigo. Actúan imitando las hormonas de crecimiento de las plantas, lo que provoca un crecimiento descontrolado (Grossmann, 2010).
Herbicidas	Glifosato		Es uno de los herbicidas más conocidos y utilizados. Actúa inhibiendo una enzima esencial para la formación de aminoácidos aromáticos en plantas. Aunque se considera menos tóxico que otros herbicidas, ha generado debates con relación a su impacto ambiental y posibles riesgos para la salud (Duke y Powles, 2008).
Fungicidas	Ditiocarbamatos		Compuestos como el mancozeb y el metiram, que son utilizados contra una amplia variedad de hongos patógenos. Si bien son efectivos, su uso excesivo puede conducir a la resistencia de los hongos y tienen potencial toxicológico (Perrone et al., 2020).
Fungicidas	Triazoles		Tales como el tebuconazol y el propiconazol, estos fungicidas inhiben la síntesis del ergosterol, una componente esencial de las membranas fúngicas. Son particularmente efectivos contra hongos ascomicetos y basidiomicetos (Deising et al., 2008).

Los plaguicidas comúnmente utilizados para la preservación y mejora de los cultivos agrícolas a nivel mundial son los inhibidores de la colinesterasa, en concreto los organofosforados (Caro-Gamboa et al., 2020).

En Colombia, los plaguicidas más usados son el glifosato y el clorpirifós (un inhibidor de la colinesterasa), que producen una alta morbilidad y mortalidad por intoxicaciones agudas y crónicas (Meneses, 2022). Numerosos plaguicidas han sido prohibidos en cuanto a su comercialización y uso, debido a que son considerados contaminantes orgánicos persistentes (COP). Entre ellos destacan: endrina o endrín, aldrina o aldrín, clordano, DDT, dieldrina o dieldrín, heptacloro, mírex, lindano, toxafeno o canfecloro y endosulfán.

2.2. Plaguicidas Inhibidores de la colinesterasa: Impacto en la salud

La exposición a plaguicidas puede variar en intensidad, duración y frecuencia. Estos factores, junto con las propiedades específicas de cada plaguicida, determinan el riesgo para la salud. Los efectos pueden ser agudos o crónicos (Zúñiga-Venegas et al., 2022). Los efectos agudos más importantes son las intoxicaciones, que en Colombia se registran dentro del grupo de intoxicaciones por sustancias químicas, con 1.746 casos por cada 100.000 habitantes en el año 2016. De ellas, 294 correspondían a intoxicaciones por plaguicidas, lo que representa el 25,2% del total. El 16,7% de las intoxicaciones se produjeron por vía respiratoria, en muchos casos asociados a exposición laboral (Caro-Gamboa et al., 2020).

Según la Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública de Colombia (2010), entre los años 2005 y 2008 se produjo un aumento progresivo de casos de intoxicación aguda por plaguicidas (4228 casos en 2005, 5219 en 2006, 6266 en 2007 y 6659 en 2008). Este incremento se atribuyó a un mayor uso de plaguicidas debido a la actividad agroindustrial, al mayor número de sustancias disponibles en el mercado para uso industrial y doméstico, y a la mejora en la calidad de la vigilancia de intoxicaciones agudas.

Los principales efectos sobre la salud de los insecticidas organofosforados y carbamatos son consecuencia de la inhibición de la acetilcolinesterasa (Instituto Nacional de Salud, 2016). No obstante, además producen dermatitis de contacto (Ministerio de Trabajo, 2019), asma ocupacional (Ministerio de Trabajo, 2019), cardiotoxicidad (El-Nahhal y El-Nahhal, 2021), neurotoxicidad (Richardson, 2019) y un mayor riesgo de neoplasias hematológicas (Moura et al., 2020).

La intoxicación por insecticidas organofosforados produce efectos multisistémicos más severos que los carbamatos (Hurtado-Clavijo y Gutiérrez-de Salazar, 2005). Ambos tienen la capacidad de afectar diversos órganos y sistemas como el aparato digestivo, respiratorio, cardiovascular, nervioso y urinario. Tales efectos se agrupan en tres tipos de síntomas y signos clínicos: muscarínicos, nicotínicos y centrales. Los efectos muscarínicos consisten en signos como visión borrosa, lagrimeo, hiperemia conjuntival, secreciones bronquiales, broncoconstricción, vómitos, dolor cólico, diarrea, rinorrea, sialorrea, bradicardia e incontinencia urinaria. Los efectos nicotínicos incluyen, entre otros, taquicardia, hipertensión, vasoconstricción periférica, hiperexcitabilidad miocárdica, midriasis, astenia, fasciculaciones musculares, debilidad y parálisis muscular. Los efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) consisten en cefalea, agitación, psicosis, confusión mental, convulsiones, coma, depresión respiratoria (Sapbamrer y Nata, 2014).

Además, los plaguicidas o sus co-formulantes pueden producir alteraciones citogenéticas (aberraciones cromosómicas, micronúcleos o fragmentación del ADN), tal y como han observado algunos estudios realizados en diversas poblaciones agrícolas asiáticas y de América Latina. Entre ellos se pueden mencionar los realizados en la India (Dhananjayan et al, 2019; Perumalla et al, 2017; Sailaja et al, 2006), Argentina (Aiassa et al, 2019; Butinof et al, 2019; Gentile et al, 2012), México (Carbajal-López et al., 2016; Martínez et al, 2009), República Dominicana (Hutter, 2018), Brasil (Jacobsen, 2018), Venezuela (Matheus et al., 2017) y Bolivia (Ascarrunz et al., 2006; Barrón et al., 2019). Los efectos genotóxicos revisten especial importancia en salud ocupacional ya que pueden ser predictores de efectos adversos graves, especialmente cáncer, enfermedades hereditarias, problemas cardiovasculares y esterilidad, entre otros.

En Colombia se han publicado algunos estudios sobre genotoxicidad de origen ocupacional. Hoyos et al. (1996) evaluaron aberraciones cromosómicas e intercambios entre cromátidas hermanas en población expuesta a plaguicidas, concluyendo que no existían diferencias estadísticamente significativas que permitan inferir riesgos de daño genético en población agrícola a largo plazo. Otro estudio evaluó los efectos en salud asociados con la exposición al glifosato utilizado en programas de erradicación de cultivos ilícitos y en la maduración de la caña de azúcar, encontrando que el daño genotóxico por fumigación aérea es pequeño y transitorio (Bolognesi, 2009). Un tercer estudio, realizado en soldadores expuestos a metales en Cartagena de Indias, no encontró aumentos significativos en la frecuencia de micronúcleos en la población expuesta; sin embargo, observó una mayor frecuencia de células binucleadas, yemas nucleares y puentes nucleoplasmáticos (Tejedor, 2011). Finalmente, otro estudio realizado en trabajadores del sector de la minería del carbón encontró daños genéticos asociados a la exposición a residuos del carbón (Leon, et al., 2011).

En Colombia se han realizado también estudios de genotoxicidad relacionados con impacto ambiental y contaminación del agua por plaguicidas (Cruz, et al., 2017) y el impacto en la salud de niños de comunidades adyacentes a áreas de fumigación agrícola (Ruiz et al., 2017). Estos estudios han mostrado, respectivamente, daño genético estadísticamente significativo en individuos expuestos y un aumento en las aberraciones cromosómicas y otros indicadores de daño genético en los niños. También se ha estudiado la actividad genotóxica del organofosforado isazofos (Miral®) en estudios in vitro e in vivo en ratones (Sierra et al., 1998) que reveló un aumento significativo en los índices mitóticos y en las aberraciones cromosómicas.

2.3. Toxicocinética y toxicodinamia de los plaguicidas inhibidores de la colinesterasa

El mayor uso que se hace de los plaguicidas en agricultura y otros sectores determina que la exposición a los mismos sea cada vez mayor (Adeyemi et al., 2021). En el entorno ocupacional, las principales vías de absorción de plaguicidas son la cutánea y, en segundo lugar, la respiratoria como consecuencia de la mezcla en tanque y su posterior aplicación en los cultivos (Moura et al., 2020).

Las dosis tóxicas y letales dependen de diversos factores, como la toxicidad de cada sustancia, vía de absorción y dosis, entre otros. También influyen circunstancias individuales, como estados fisiológicos (en el embarazo los niveles de colinesterasa tienden a disminuir) o patológicos (enfermedades hepáticas o renales, que afectan a la biotransformación y eliminación de plaguicidas (Zambrano-Carrillo y López-Castro, 2019).

Una vez absorbidos, los plaguicidas se distribuyen desde la sangre a diferentes órganos en función de diversos factores, como su liposolubilidad. Posteriormente se metabolizan en el hígado, principalmente

mediante reacciones de oxidación e hidrólisis (en el caso de ésteres). Estas reacciones generan metabolitos más polares (hidrosolubles) y, en general, menos tóxicos. Finalmente, estos metabolitos se eliminan principalmente a través de la orina, lo que permite evaluar la exposición mediante la biomonitorización de algunos de ellos en muestras urinarias (Hernández-Jerez, 2012)

Los insecticidas organofosforados, debido a su estructura y propiedades fisicoquímicas (son ésteres de ácido fosfórico), son compuestos poco volátiles con excepción del diclorvos (Kaushal et al., 2021) y liposolubles, por lo que pueden atravesar las membranas biológicas, incluyendo la barrera hematoencefálica (Lutovac et al., 2017).

La acetilcolina es el mediador químico para la transmisión del impulso nervioso en las neuronas preganglionares y postganglionares en el sistema nervioso autónomo (tanto simpático como parasimpático). Las sinapsis entre las neuronas pre- y postganglionares de ambos sistemas contienen receptores colinérgicos de tipo nicotínico, al igual que la unión neuromuscular. Por el contrario, las sinapsis entre las fibras postganglionares parasimpáticas y los órganos efectores contienen receptores colinérgicos de tipo muscarínico (Bradberry y Vale, 2005). Una vez liberada, la acetilcolina se une a ambos tipos de receptores, estimulándolos, y posteriormente es hidrolizada por la AChE (Ortega et al., 2016).

Existen dos formas de colinesterasas, la plasmática y la eritrocitaria (AChE). La primera está relacionada con el metabolismo de los lípidos y, además, controla la concentración de colina en el plasma. La eritrocitaria, por su parte, se localiza en la membrana de los eritrocitos y es la misma molécula que se encuentra en las sinapsis colinérgicas del SNC, sistema nervioso periférico y de las uniones neuromusculares (Medina et al., 2015).

Los insecticidas organofosforados y carbamatos ejercen su efecto sobre la AChE de las terminaciones nerviosas, generando un exceso del neurotransmisor acetilcolina que conduce a una sobreestimulación de las neuronas postsinápticas y de la unión neuromuscular (Figura 2). Estos mecanismos producen efectos clínicos muy variados que se agrupan en tres síndromes: muscarínico, nicotínico y, en intoxicaciones graves, un síndrome central (Hernández-Jerez, 2012; Hurtado-Clavijo y Gutiérrez-de Salazar, 2005).

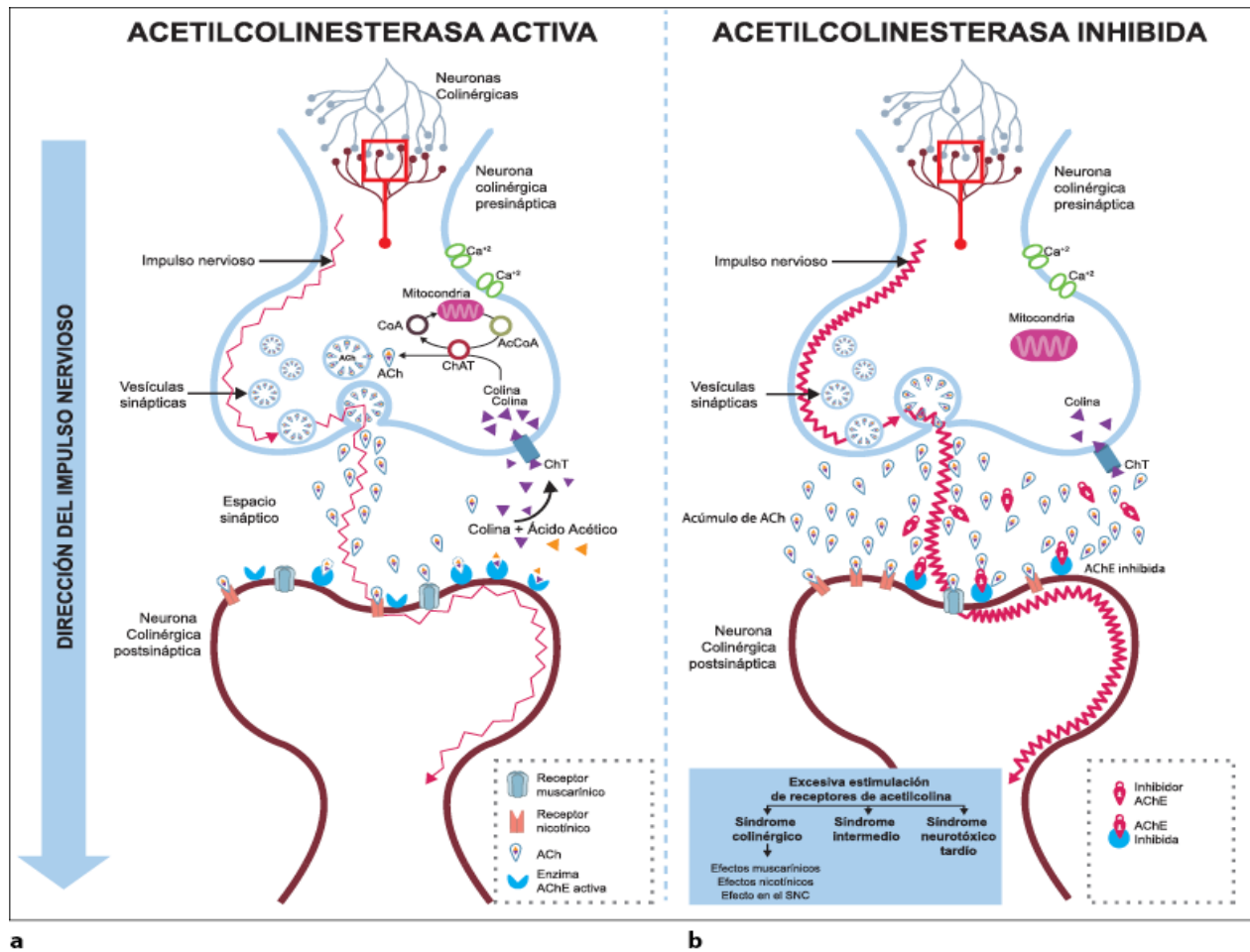


Figura 2. Mecanismo de acción biológica de la enzima acetilcolinesterasa en estado activo y la afectación de este mecanismo cuando la enzima está inhibida (Caro-Gamboa et al., 2020). Abreviaciones: AChE: acetilcolinesterasa, ACh: neurotransmisor acetilcolina, Ca^{2+} : Ion calcio, CoA: enzima acetiltransferasa, AcCoA: acetil coenzima A, ChAT: enzima colina acetiltransferasa, ChT: transportador de colina

3. EXPOSICIÓN LABORAL A DESINFECTANTES

3.1. Propiedades y usos de los desinfectantes

Los desinfectantes son sustancias químicas diseñadas para eliminar microorganismos causantes de enfermedades. Estos productos se aplican sobre superficies y objetos con altos niveles de contaminación microbiológica, tanto en entornos residenciales como en sectores productivos. El sector sanitario, debido a su naturaleza, utiliza desinfectantes de manera amplia y rutinaria.

En el ambiente hospitalario, el control microbiológico y la desinfección de dispositivos médicos son procesos críticos que garantizan la calidad de la atención a los pacientes y reducen el riesgo de infecciones hospitalarias de origen nosocomial. Además, aseguran la continuidad de los servicios hospitalarios que se pueden ver afectados en determinadas circunstancias. Una de ellas ocurrió con ocasión de la pandemia de COVID-19, cuando emergieron riesgos relacionados con el control microbiológico que podían suponer una cancelación o retraso en la prestación de servicios sanitarios (Rowan et al., 2023).

Los desinfectantes se pueden clasificar según su composición química en diferentes grupos, cada uno con un ingrediente activo específico (Cadenas et al., 2021). En la Tabla 2 se presentan estos grupos y su actividad antimicrobiana.

Tabla 2. Clasificación y nivel de actividad antimicrobiana de los desinfectantes

Grupo químico	Ingrediente activo	Nivel de acción antimicrobiana	Microorganismo / Estructura de resistencia inhibida					
			Bacteria	Virus Lipofílico	Virus Hidrofílico	Mycobacterium tuberculosis	Hongos	Esporas
1 Alcoholes	Isopropílico	Intermedio	■	■	■	■	■	■
	Etanol	Intermedio	■	■	■	■	■	■
2 Aldehídos	Glutaraldehído	Alto	■	■	■	■	■	■
	Formaldehído	Intermedio Alto	■	■	■	■	■	■
3 Amonios cuaternarios	Cloruro de Benzalconio	Bajo	■	■	■	■	■	■
4 Biguanidinas	Clorhexidina	Bajo	■	■	■	■	■	■
5 Liberadores de cloro	Hipoclorito de sodio	Intermedio Alto	■	■	■	■	■	■
	Dicloroisocianurato	Intermedio Alto	■	■	■	■	■	■
6 Fenólicos	Fenol	Intermedio Bajo	■	■	■	■	■	■
7 Óxidos	Óxido de etileno	Alto	■	■	■	■	■	■
8 Peróxidos	Agua oxigenada	Intermedio Alto	■	■	■	■	■	■
	Peróxido de hidrógeno	Alto	■	■	■	■	■	■
10 Yodos	Alcohol yodado	Intermedio	■	■	■	■	■	■
11 Yodóforos	Yodopovidona	Intermedio	■	■	■	■	■	■
	Yodopolaxamero	Intermedio	■	■	■	■	■	■
			Acción Inhibitoria		Sin acción inhibitoria			

En el sector de la salud se produce exposición ocupacional a sustancias químicas utilizadas en los procesos de limpieza y desinfección. Estos procesos requieren la utilización de compuestos antisépticos y desinfectantes, como hipoclorito de sodio, formaldehído y glutaraldehído para desinfectar dispositivos médicos y dentales semicríticos y reutilizables, con objeto de prevenir la proliferación de microorganismos y evitar posibles infecciones (Suthimon-Thumtecho et al., 2021).

El glutaraldehído es uno de los agentes químicos más comúnmente utilizados para la desinfección debido a su alta eficiencia (Weber et al., 2016). Además, se utiliza en la esterilización en frío por su eficacia, costo relativamente bajo, rapidez de desinfección y características anticorrosivas (Bláhová et al., 2021). También se usa para desinfectar instrumentos sensibles a la temperatura (Brill et al., 2020; Vyas et al., 2000) y como descontaminante de superficies con residuos de fármacos neoplásicos (Ravis et al., 2003).

3.2. Glutaraldehído: Impacto en salud laboral

Numerosos estudios han mostrado efectos adversos asociados relacionados con exposiciones prolongadas al glutaraldehído (HIS y PHLS, 2002; Ravis et al., 2013; Vyas et al., 2000). Existe evidencia de morbilidad a largo plazo en forma de alergias y dermatitis de contacto (a veces recalcitrante) que puede persistir incluso después de que haya cesado la exposición del trabajador. También se ha relacionado con el desarrollo de asma ocupacional como consecuencia de deficientes mecanismos de ventilación en las áreas hospitalarias (Brill et al., 2020).

Desde una perspectiva ocupacional, se han realizado investigaciones en varios países sobre la exposición a desinfectantes en entornos sanitarios utilizando diferentes herramientas metodológicas. En Francia, se utilizaron cuestionarios autoadministrados, aunque estos subestimaron la exposición a sustancias desinfectantes (Lindström et al., 2020). En Suecia, la exposición al glutaraldehído se asoció con síntomas cutáneos y respiratorios en trabajadores sanitarios, a pesar de que los niveles detectados estaban por debajo del valor límite permitido (Arif, 2012). En España, la evaluación de la exposición ocupacional a glutaraldehído mediante monitorización ambiental reveló niveles elevados en entornos hospitalarios (Donnay et al., 2011). El uso regular de desinfectantes se ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en enfermeras (Dumas et al., 2019; González-Jara et al., 2013).

Además, existe evidencia de hipersensibilidad retardada por contacto con glutaraldehído, debido a la falta de formación de los trabajadores en el uso de mecanismos protectores de barrera (Ravis et al., 2003). A medida que se ha extendido el uso de glutaraldehído, han aumentado los casos de irritación dérmica, ocular y respiratoria en trabajadores expuestos a sus vapores durante el proceso de

desinfección. En la actualidad existe suficiente evidencia que respalda la asociación entre la exposición a glutaraldehído y el desarrollo de asma y dermatitis de contacto (Rivers et al., 2002). No obstante, la mayoría de los estudios se han centrado en evaluar la efectividad del glutaraldehído en el control biológico (Nachón et al., 2008).

En España, la Nota Técnica de Prevención (NTP) 506 del Instituto de Seguridad e Higiene en el Trabajo sobre “Prevención de la exposición a glutaraldehído en hospitales”, subraya el riesgo de enfermedades de la piel por exposición ocupacional a glutaraldehído y el elevado número de trabajadores expuestos (Rosell-Farrás y Guardino-Solà, 1999). Según la NTP 506, el personal de limpieza es el colectivo más afectado y al que deben dirigirse los mayores esfuerzos para controlar y reducir al máximo la exposición. De hecho, en la práctica, casi todos los trabajadores sanitarios que desarrollan su actividad en áreas donde se llevan a cabo procesos de desinfección con glutaraldehído están potencialmente expuestos (Rosell-Farrás y Guardino-Solà, 1999). Esto pone de relieve la importancia de implementar actividades preventivas específicas para reducir el número de trabajadores expuestos a esta sustancia y su impacto en su salud.

En América Latina, no se han publicado estudios que permitan evaluar la exposición ocupacional al glutaraldehído en el sector sanitario. Además, las políticas públicas actuales para el control del asma ocupacional son inespecíficas y no contemplan la monitorización ambiental como estrategia para la prevención de enfermedades respiratorias derivadas de la exposición al glutaraldehído. Por tanto, se desconoce cuál es el nivel real de exposición de los trabajadores hospitalarios. En Colombia, no hay políticas públicas específicas que regulen manejo y uso adecuado del glutaraldehído en la población expuesta, por lo que no se sabe si existe un elevado riesgo químico por exposición a esta sustancia en los hospitales.

3.3. Propiedades fisicoquímicas y toxicidad del glutaraldehído

El glutaraldehído es un líquido aceitoso incoloro con un olor agudo y penetrante que, a pesar de su baja presión de vapor, puede emitir vapores. La exposición a esta sustancia ocurre principalmente por contacto con el aire o la piel/mucosas, durante o después de su uso como desinfectante o biocida. El efecto más común de la exposición a glutaraldehído es irritación de los tejidos con que entra en contacto, a saber, la nariz, la garganta o la piel, aunque también tiene efecto sensibilizante (ATSDR, 2016). No obstante, se considera que el contacto dérmico con soluciones de glutaraldehído a concentración inferior al 0,5% no produce efectos irritantes y si la concentración es inferior al 0.1% tampoco aparece sensibilización (Rosell-Farrás y Guardino-Solà, 1999).

Al igual que el formaldehído, el glutaraldehído produce un efecto irritante sobre las células epiteliales (Mohamad et al., 2014). Estudios in vivo con animales de experimentación han mostrado que, tras su inhalación, el principal efecto tóxico lo ejerce sobre el epitelio nasal. A diferencia del formaldehído, que, por encima de ciertas concentraciones puede producir tumores nasales en roedores de forma dependiente de la dosis, el glutaraldehído no los produce (McGregor et al., 2006).

La intensidad de la irritación primaria de la piel depende de la duración de la exposición y del lugar del contacto, estando la gravedad de los síntomas relacionada con la dosis. La inhalación crónica afecta la mucosa nasal y del tracto respiratorio, dando lugar a lesiones graves en caso de exposición prolongada a glutaraldehído. No se han descrito aumentos en la mortalidad ni en la incidencia de tumores en trabajadores cuando la exposición es inferior a 0.2 ppm de glutaraldehído. Tampoco se ha descrito actividad cancerígena en animales de experimentación ni evidencia clara de toxicidad genética

en estudios in vitro o in vivo. Asimismo, no se ha encontrado toxicidad para el desarrollo ni para la reproducción en humanos o animales (ATSDR, 2015; Takigawa y Endo, 2006).

En un estudio in vitro, el ensayo cometa estándar no reveló actividad significativa del glutaraldehído en cuanto a rotura de cadenas de ADN, pero sí un aumento pequeño pero significativo en el intercambio de cromátidas hermanas y en la frecuencia de micronúcleos debidas a roturas cromosómicas (Speit et al., 2008). Se evidencia así la capacidad del glutaraldehído de producir daño genético en la población expuesta.

4. CONTEXTO DE LA EVALUACIÓN DEL RIESGO

4.1. Identificación de peligrosidad

De forma general el concepto de “peligro” en el contexto laboral (traducción del término inglés “hazard”) hace referencia a cualquier acto, situación o elemento que tenga la capacidad de causar lesiones o enfermedades a los trabajadores durante el desarrollo de sus actividades laborales (ICONTEC, 2012). En el entorno laboral existen múltiples peligros que se clasifican según su naturaleza con objeto de orientar el abordaje de su intervención. La clasificación más genérica y utilizada en Colombia es la propuesta por el Instituto Colombiano de Normas Técnicas (ICONTEC) y que se muestra en la Figura 3.

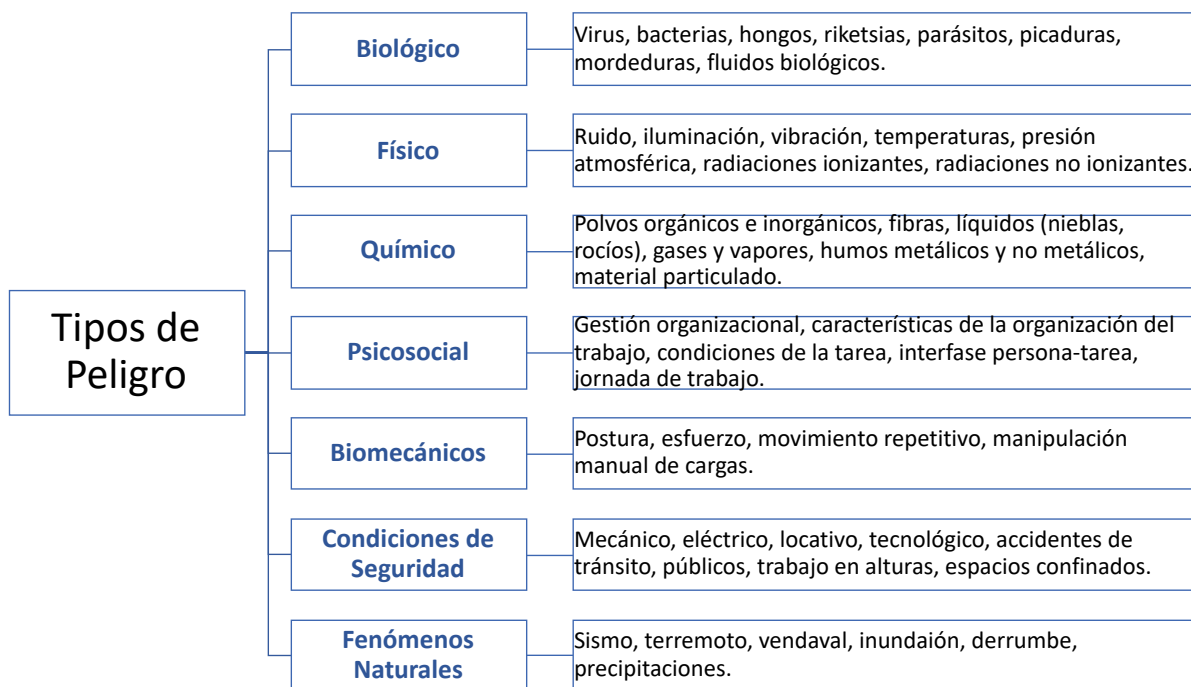


Figura 3. Clasificación de peligros en el entorno laboral según el Instituto Colombiano de Normas Técnicas (ICONTEC)

La identificación y el uso adecuado de sustancias químicas en el entorno laboral han sido ampliamente reguladas con la adopción de directrices intencionales como las dispuestas en el Sistema Globalmente Armonizado (SGA). Este sistema define criterios para la clasificación y etiquetado de sustancias químicas, con el objetivo de proteger la salud humana y del medio ambiente, así como facilitar la comunicación de peligros (ONU, 2015). El SGA fue adoptado en Colombia en el año 2018.

Dentro de la identificación de peligrosidad de las sustancias químicas, el SGA clasifica como peligrosa aquella sustancia que cumple alguno de los tres criterios siguientes: peligros físicos, peligros para la salud humana y peligros para el medio ambiente. Para cada una de estas clases de peligros, se establecen categorías numeradas del 1 al 5, algunas de las cuales se subdividen en subcategorías como A, B o C, para proporcionar una clasificación más detallada. Esto permite identificar las sustancias de mayor a menor peligrosidad, así como identificar de forma más precisa y detallada los riesgos asociados con cada sustancia química, facilitando así su manejo seguro y adecuado. En la Figura 4 se presentan las clases correspondientes al grupo de sustancias identificadas como peligrosas para la salud humana.

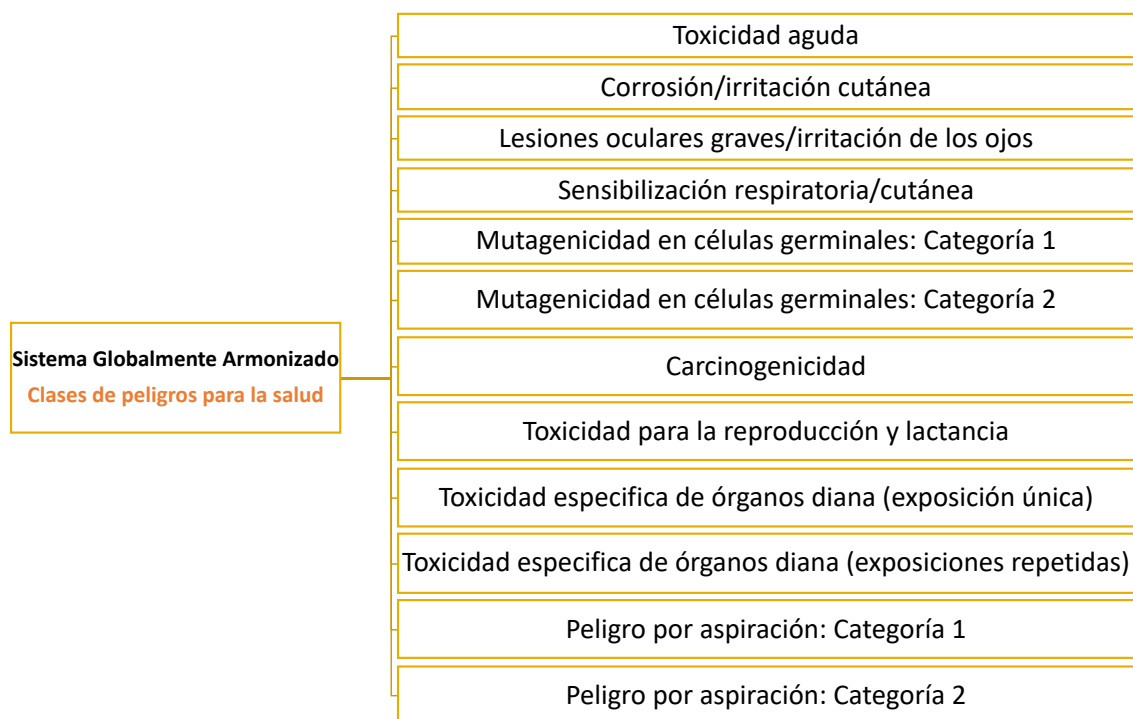


Figura 4. Clases de peligros para la salud según el Sistema Globalmente Armonizado (SGA)

Todos los sectores productivos presentan peligros químicos. Esto se debe a que todas las organizaciones, independientemente de su naturaleza, incorporan sustancias químicas dentro de sus procesos productivos o de apoyo.

4.2. Evaluación del riesgo

En el contexto laboral, el riesgo se define como la probabilidad de que un peligro identificado cause lesiones o enfermedades (Real et al., 2017). Por lo tanto, debe considerarse como un criterio fundamental para la toma de decisiones en cuanto a la intervención en situaciones o fuentes de peligro.

Existen diferentes enfoques para evaluar el riesgo, que han dado lugar a varias metodologías cualitativas, cuantitativas o cuali-cuantitativas. Estas metodologías permiten evaluar los riesgos en las organizaciones de manera global mediante la descripción de las actividades realizadas por los trabajadores en cada proceso. Así, se pueden identificar los peligros existentes considerando los períodos de exposición y los posibles efectos, lo que permite asignar una clasificación al nivel de riesgo. Además, se pueden ponderar los criterios de intervención para los factores de riesgo evaluados.

Dentro las metodologías globales, la de mayor aplicación en Colombia es la que incluye la Guía Técnica Colombiana 45, propuesta por el ICONTEC y adoptada mediante el Decreto 1079 de 2012, conocido como Reglamento Único del Sector Trabajo. Esta metodología combina criterios cualitativos que se ponderan para obtener valoraciones cuantitativas de los riesgos. Su aplicación se ejecuta en las fases que se presentan en la Figura 5.

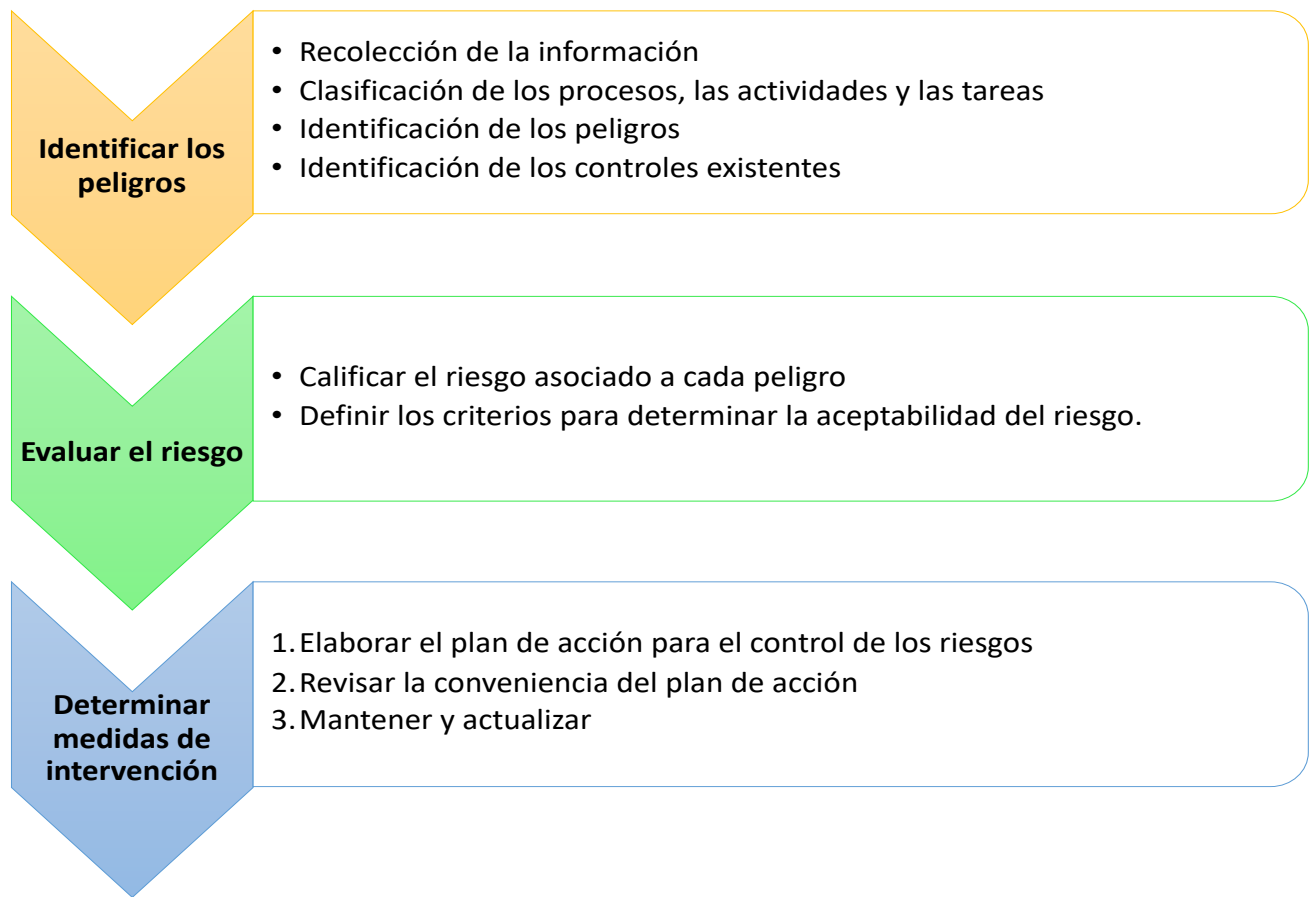


Figura 5. Fases de la evaluación de riesgos bajo la metodología GTC 45

Esta metodología permite realizar un diagnóstico general de las condiciones de trabajo y de los riesgos genéricos, siendo útil también para definir grupos de exposición similar (GES) según las tareas. Aunque es adoptada por su facilidad de comprensión y aplicabilidad universal para cualquier responsable de la salud laboral en las empresas, no es específica para cada tipo de peligro identificado. En su mayoría, estos peligros deben evaluarse de forma independiente según el grupo al que pertenecen, lo que requiere la adopción de metodologías específicas para cada factor de riesgo. En Colombia, se aplica en diversos sectores productivos, incluyendo aquellos expuestos a peligros químicos, Esto obedece a la falta de disponibilidad de recursos financieros para la realización de

mediciones ambientales de sustancias, ya que relaciona información cualitativa sobre las condiciones de trabajo y le asigna valores cuantitativos que permiten valorar el riesgo de forma cuantitativa, es decir más precisa.

Sin embargo, en el caso de los factores de riesgo químicos, es necesario implementar metodologías de evaluación de riesgos específicas que permitan valorar, no sólo mediante criterios observacionales, sino también determinando la presencia real las sustancias químicas en el entorno de trabajo y en muestras biológicas de los trabajadores. Esto se logra mediante mediciones ambientales y la determinación de marcadores biológicos (biomarcadores) de exposición.

Para la evaluación de riesgos químicos se han descrito varias metodologías específicas, definidas como métodos de evaluación simplificada. Algunos ejemplos son: COSHH Essentials (Health and Safety Executive, HSE); el del Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), el de la Organización Internacional del Trabajo, el Easy-to-Use, el StoffenManager o el REGETOX (Segura-López y Mauri-Aucejo, 2016). Estas metodologías evalúan el riesgo a partir de la combinación de criterios como las características y la peligrosidad de las sustancias, sin necesidad de realizar mediciones complejas como aproximación higiénica a la exposición ocupacional.

No obstante, en escenarios de alta exposición a sustancias químicas, es necesario considerar evaluaciones de riesgo específicas para cada sustancia concreta y que contemplen la evaluación higiénica como componente fundamental para la valoración del riesgo. Estas evaluaciones se realizan comparando los valores límite permisibles con las concentraciones medidas en el ambiente de trabajo. En el contexto de la evaluación de riesgo por inhalación de sustancias químicas, hay dos métodos representativos: a) el método propuesto por la Asociación Española de Normalización (AEN), que verifica la conformidad con los valores límite de exposición laboral; y b) las Directrices para la

evaluación de métodos propuestos por la Occupational Safety & Health Administration (OSHA) y desarrolladas por la American Conference of Government Hygienists (ACGH) (OSHA, 1993). Este último método es el más utilizado en América Latina y permite una valoración cuantitativa del riesgo. Se calcula comparando la concentración de la sustancia encontrada en el centro de trabajo con el valor límite permisible establecido para una jornada laboral de 8 horas.

5. EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN Y EL EFECTO DE SUSTANCIAS QUÍMICAS

5.1. Evaluación higiénica de la exposición

En el ámbito laboral, uno de los riesgos más relevantes relacionados con las condiciones higiénicas en el trabajo es el riesgo químico, que implica evaluar la exposición a sustancias químicas según su naturaleza fisicoquímica. Como se mencionó previamente, tanto los plaguicidas (en general) como el glutaraldehído se presentan en estado líquido y tienen una limitada capacidad de volatilización. Estas sustancias se utilizan mediante pulverización y aspersion, lo que genera exposición laboral en forma de aerosoles o nieblas que, al inhalarse, pueden ejercer efectos locales por contacto con la mucosa ocular y de las vías respiratorias. Para absorberse por vía respiratoria tendrían que ser volátiles o que el tamaño de partícula fuera muy pequeño (alrededor de 1 μm de diámetro), lo que no ocurre con los aerosoles generados durante la aplicación convencional de ambos tipos de sustancias.

Dadas estas características, y considerando los altos niveles de exposición asociados al tipo de tareas realizadas, es fundamental evaluar la exposición ambiental a sustancias químicas. Para ello, se recomienda utilizar métodos estándar específicos para cada sustancia. En este sentido, la monitorización ambiental, que consiste en medir fracciones de aire, es esencial y se divide en dos tipos (CPWR, 2023):

1. Monitorización personal: Este tipo de muestreo ambiental recoge aire directamente de la zona de respiración del trabajador.
2. Monitorización de área: Se utiliza para medir las concentraciones en el aire de un área más amplia.

Esta clasificación es considerada por otros autores como monitorización activa y pasiva, respectivamente. En la monitorización activa se utilizan bombas de aire personales para captar muestras de aire del ambiente de trabajo y hacerlo pasar a través de un filtro, tubo o solución específica para la sustancia que se desea determinar en función de sus características fisicoquímicas. En el caso de las nieblas y aerosoles, se suelen utilizar filtros de fibra de vidrio, polímero de cloruro de vinilo (PVC) o materiales de fibra de éster mixto (MEM), que se acoplan a tubos, cassettes o impingers. Por su parte, la monitorización pasiva, también conocida como método difusivo, no requiere el uso de bombas personales para la recogida de muestras, sino que emplea contenedores, denominados “badges”, para capturar las sustancias químicas presentes en el ambiente (Lee, et al., 2017).

A nivel internacional, la OSHA ha propuesto diversos métodos aplicables para la monitorización de sustancias químicas. En el caso del glutaraldehído, se utiliza el método OSHA 64, consistente en monitorización activa de lectura indirecta. Además, se ha propuesto la medición activa de glutaraldehído mediante la técnica de lectura directa con sensor electroquímico. Este método se basa en generar una diferencia de potencial en una celda electroquímica, cuya magnitud es proporcional a la concentración de la sustancia analizada. Los resultados se visualizan en tiempo real en una pantalla.

5.2. Evaluación biológica de la exposición y el efecto de organofosforados y glutaraldehído

La exposición a sustancias químicas debe realizarse no solo a nivel ambiental (higiene laboral) sino también a nivel individual (biomonitorización). Para ello, es necesario realizar mediciones específicas de las propias sustancias químicas, o de sus metabolitos, en muestras biológicas. Estos metabolitos pueden encontrarse en tejidos o circular en la sangre y otros fluidos biológicos. Los efectos de estas

sustancias químicas se pueden evaluar a nivel biológico cuantificando biomarcadores de efecto (también llamados de respuesta biológica) como consecuencia de la exposición a las mismas.

En el caso de los plaguicidas, que tienen un efecto sistémico sobre diversos órganos y sistemas, se han descrito numerosos biomarcadores que proporcionan información valiosa sobre su exposición y efectos. Sin embargo, en el caso del glutaraldehído, no se han propuesto alternativas específicas en forma de biomarcadores para evaluar su exposición o efecto biológico más allá de la evaluación médica periódica. Esta última está orientada a identificar signos respiratorios compatibles con asma o signos dermatológicos que indiquen dermatitis de contacto (ATSDR, 2015).

5.2.1. Biomarcadores enzimáticos y convencionales de química clínica

De cara al presente estudio, los biomarcadores se agrupan en dos categorías según su función y aplicación. En primer lugar, se encuentran los biomarcadores de efecto enzimáticos, que permiten evaluar la actividad de enzimas relevantes en los procesos metabólicos de un individuo. Además, existen los biomarcadores de efecto convencionales de química clínica, que corresponden a componentes bioquímicos de naturaleza no enzimática. Estos biomarcadores proporcionan información sobre la función de órganos y sistemas. Por último, están los biomarcadores de exposición, que permiten detectar e identificar la presencia de xenobióticos en el individuo y son especialmente relevantes en la vigilancia de la exposición a sustancias químicas. Todos estos biomarcadores son una herramienta valiosa para la detección precoz de efectos adversos y la monitorización de la exposición a sustancias químicas en el trabajo. Se trata de herramientas especialmente útiles en países en desarrollo, como Colombia, donde los recursos para técnicas especializadas en laboratorios son limitados y de difícil acceso para la mayoría de la población. En la Tabla 3, se presentan los

biomarcadores más utilizados en la vigilancia de la exposición y el efecto de plaguicidas organofosforados

Tabla 3. Biomarcadores convencionales de química clínica para la vigilancia de la exposición y el efecto de plaguicidas organofosforados.

Biomarcador	Grupo	Utilidad	Tipo de Evaluación
Acetilcolinesterasa (AChE)	Enzimático	Vigilancia del efecto por exposición a plaguicidas anticolinesterásicos (organofosforados y N-metilcarbamatos). (Jiménez et al., 2023).	Efecto
Pseudocolinesterasa o Butiril Colinesterasa (BChE)	Enzimático	Vigilancia de la exposición a plaguicidas anticolinesterásico (organofosforados y N-metilcarbamatos) y del efecto sobre la función hepática y (Jasiecki et al., 2021).	Efecto
Aspartato-aminotransferasa (ASAT / AST/ GOT1)	Convencional de química clínica	Indicadores de la función hepática con relación al metabolismo de los aminoácidos (Peracchi y Poverini, 2022).	Efecto
Alanina – aminotransferasa (ALAT / ALT/ SGPT)	Convencional de química clínica		
Gamma glutamil-transpeptidasa (GGT)	Convencional de química clínica	Indicador de alteración de la función hepática (de tipo colestático) y de estrés oxidativo por alteración del equilibrio redox celular (Mitrić y Castellano, 2023).	Efecto
Creatinina (CREA) en sangre	Convencional de química clínica	Indicador de alteración de la función renal (especialmente del filtrado glomerular) (Scotcher et al., 2020).	Efecto
Lactatodehidrogenasa (LDH)	Convencional de química clínica	Indicador de daño celular (necrosis o aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática) (Cheng et al., 2021)	Efecto
Glicemia basal (GLI)	Convencional de química clínica	Indicador de alteración de la función pancreática (Vázquez-Moreno y Cruz-López, 2023).	Efecto
Fosfatasa Alkalina (FAL)	Convencional de química clínica	Indicador de función hepática (especialmente de colestasis) y de la función ósea (Pincus, et al., 2022)	
Creatina Kinasa (CK)	Convencional de química clínica	Indicador de citólisis, especialmente muscular y cardíaca, asociando su inhibición, por alteración de procesos celulares con alta demanda de ATP (Darabedian et al., 2023).	Efecto

Biomarcador	Grupo	Utilidad	Tipo de Evaluación
Urea	Convencional de química clínica	Indicador de alteración de la función renal (McPherson y Pincus, 2022).	
Proteína C Reactiva (PCR)	Convencional de química clínica	Indicador de inflamación (Sousa et al., 2021).	Efecto
Organofosforados en orina	Identificación del xenobiótico	Indicador de exposición a plaguicidas organofosforados (Sherma, 2014)	Exposición

5.2.2. Evaluación de alteraciones citogenéticas

La citogenética humana es el campo científico que estudia las características de los cromosomas, que son estructuras microscópicas en las que se empaqueta el ADN junto con proteínas. Durante la división celular, los cromosomas se condensan y se vuelven visibles al microscopio, con tamaños y morfologías constantes que proporcionan información crucial sobre la salud genética de un individuo. Las alteraciones de la estructura y secuencia del ADN están relacionadas tanto con enfermedades hereditarias como no hereditarias, por lo que se han desarrollado diferentes técnicas de estudio de las alteraciones cromosómicas como indicadores de alteraciones en el material genético. Algunas de estas técnicas incluyen: a) sondas fluorescentes (FISH, fluorescence in situ hybridization) que detectan alteraciones pequeñas de los cromosomas, como micro-deleciones y micro-duplicaciones; y b) arrays genómicos y arrays basados en hibridación genómica comparada (CGH), técnicas capaces de identificar alteraciones más pequeñas en el cariotipo (Segges, et al., 2016).

Además, se han desarrollado ensayos específicos para identificar alteraciones citogenéticas en individuos expuestos a factores de riesgo ocupacionales. Estas alteraciones afectan al ADN celular (Cháves-Campos, et al., 2022) y se manifiestan como material genético no incorporado a las células hijas durante la división celular. Dos ejemplos representativos de técnicas para determinar

aberraciones cromosómicas son el ensayo citómico de formación de micronúcleos y el ensayo cometa. Los micronúcleos son pequeños fragmentos de cromosomas o roturas cromosómicas (segmentación del ADN) y que se consideran biomarcadores de daño genético. Se pueden detectar mediante ensayos validados de acceso universal dada la facilidad de la implementación de las técnicas y a su moderado coste (Zalacain et al., 2005).

El ensayo de micronúcleos es una técnica de observación microscópica que utiliza procedimientos de tinción de las estructuras celulares que contienen material genético. Estas estructuras se encuentran en células de tejidos con alta tasa de división, como los linfocitos obtenidos de muestras de sangre y las células epiteliales de la mucosa bucal. El ensayo, también conocido como BMcyt (Buccal Micronucleus cytome assay), no solo permite medir el daño genético, sino también evaluar la proliferación, diferenciación y muerte celular en las células exfoliadas de la mucosa bucal. El BMcyt se utiliza ampliamente para monitorizar los efectos de exposición a agentes genotóxicos, así como para investigar la influencia de los estilos de vida sobre el ADN (Bolognesi et al., 2013).

Una de las principales ventajas de este ensayo es que las células bucales pueden recogerse de manera mínimamente invasiva, por lo que se usa ampliamente en investigación. Sin embargo, se han descrito variaciones en las metodologías e interpretaciones entre diferentes laboratorios, lo que ha llevado a discrepancias en los resultados de diferentes estudios. Para abordar esta cuestión, el Proyecto de Micronúcleos Humanos (HUMN, por sus siglas en inglés) lanzó en 2007 el proyecto HUMNxl (Human Micronucleus Exfoliated Cells) con objeto de validar este ensayo específicamente en células de la mucosa bucal.

En 2009, el Proyecto HUMNxl estableció un protocolo estandarizado para la recolección de células, preparación de láminas y clasificación de las células. Este protocolo tuvo en cuenta los procedimientos

disponibles, los factores de confusión y los artefactos de las tinciones, con el fin de estandarizar el método a nivel mundial. Aunque el ensayo originalmente se diseñó para medir la frecuencia de micronúcleos, posteriormente se incorporó la medición del número de ciertos tipos celulares y anomalías nucleares. Esto dio lugar a una versión actualizada del ensayo, denominada “Cytome assay” (Ensayo Citómico en español), que evalúa no solo el daño cromosómico sino también la proliferación celular, la muerte y la diferenciación celular (Bolognesi et al., 2013). El Cytome assay se ha convertido en una herramienta valiosa para evaluar el daño al ADN y comprender mejor los procesos celulares en el contexto de la salud y la enfermedad. Su aplicación se ha extendido a la investigación biomédica y la vigilancia de exposiciones ambientales y ocupacionales.

En la literatura científica hay numerosos estudios de micronúcleos en poblaciones expuestas a diferentes sustancias químicas, como hidrocarburos (Mrdjanović et al., 2014), humos de asfalto (Çelik et al., 2013), arsénico (Hernández et al., 2014) y plaguicidas (Kausar et al., 2014),

En Colombia se han llevado a cabo diversos estudios mediante el ensayo de micronúcleos para evaluar posibles efectos genotóxicos en población expuesta a distintos factores ambientales. A continuación, se describen los hallazgos más relevantes de tres estudios. En la Guajira se estudiaron trabajadores de minas de carbón y se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de micronúcleos entre la población expuesta y la no expuesta (León-Mejía et al., 2011). Otro estudio investigó los efectos en la salud asociados con la exposición al glifosato, utilizado en programas de erradicación de cultivos ilícitos y en maduración de la caña de azúcar, observando un aumento significativo en la frecuencia de micronúcleos en la población expuesta (Bolognesi et al., 2009). Un tercer estudio se realizó en soldados expuestos a metales en Cartagena en el que, aunque no se encontraron aumentos significativos en la frecuencia de micronucleos en la población expuesta, se detectó una mayor frecuencia de células binucleadas, yemas nucleares y puentes nucleoplasmáticos (Tejedor, 2011).

La correcta interpretación de efectos genotóxicos conlleva evaluar también citotoxicidad. Los efectos genotóxicos más frecuentemente observados incluyen la formación de células binucleadas (BN), micronúcleos (MNI), yemas nucleares (NBUD) y puentes nucleoplasmáticos (NPB). Por su parte, la citotoxicidad suele conducir a muerte celular por apoptosis o necrosis (Coskun et al., 2011). Mientras que la necrosis se caracteriza por alteraciones irreversibles tanto en el núcleo (picnosis, cariorrexis y cariólisis) como en el citoplasma (condensación e intensa eosinofilia, pérdida de la estructura y fragmentación), en la apoptosis lo característico es la condensación de la cromatina y fragmentación del núcleo (cariorrexis) (Miller y Zachary, 2017).

6. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

6.1. Justificación

En países del tercer mundo y en vías de desarrollo como Colombia, es usual que los plaguicidas se utilicen indiscriminadamente, en dosis superiores a las señaladas por los fabricantes y en forma de mezclas, con la creencia de que estas prácticas optimizarán el control biológico en los cultivos agrícolas (Morera et al., 2015). Adicionalmente, se ha señalado falta de implementación de buenas prácticas de seguridad y salud por parte de los agricultores generando un gran impacto tanto en el ecosistema como en la salud de la población (López et al., 2016).

En el sector agrícola existen diversos riesgos ocupacionales, entre ellos el riesgo químico, donde cobra especial relevancia la exposición a plaguicidas inhibidores de la colinesterasa (insecticidas organofosforados y N-metilcarbamatos). La toxicidad de estos compuestos es responsable de elevada morbilidad y mortalidad como consecuencia de intoxicaciones agudas y crónicas. Estos plaguicidas tienen una gran importancia para el sector debido a su eficacia para destruir, reducir y repeler varios tipos de plagas que afectan el desarrollo de los cultivos (OMS, 2004).

En 2010, el Instituto Nacional de Salud lanzó el programa VEO de Vigilancia Epidemiológica de Plaguicidas Organofosforados y Carbamatos, cuyo principal objetivo era determinar la actividad AChE en sangre de individuos con riesgo de exposición a insecticidas organofosforados y carbamatos e impulsar el desarrollo de acciones de promoción, prevención, seguimiento y control que disminuyeran sus efectos sobre la salud (INS, 2010).

Sin embargo, este programa no incluye el uso de otros biomarcadores como apoyo diagnóstico del estado real de salud de los agricultores para valorar el efecto en la salud de los plaguicidas organofosforados y carbamatos en trabajadores agrícolas. En exposiciones crónicas se puede afectar la función de diversos órganos, que podrían ser evaluados mediante la determinación de otros biomarcadores o parámetros de química clínica como ALT, AST, GGT, CK, LDH, creatinina, BChE y PCR. Entre otros parámetros también se ha propuesto la biomonitorización biológica mediante la determinación de la concentración de plaguicidas, o sus metabolitos, en sangre u orina (Hutter, 2018).

Así mismo, dentro de los posibles efectos de los plaguicidas, se han descrito alteraciones citogenéticas (aberraciones cromosómicas, micronúcleos o fragmentación del ADN). Anteriormente se han mencionado algunos de los numerosos estudios realizados en trabajadores agrícolas de diversas zonas geográficas y que han confirmado el impacto citogenético de los plaguicidas sobre la salud humana (ver sección 2.2). Todo ello reviste cierto interés en salud ocupacional debido a que los efectos genotóxicos pueden ser predictores de efectos adversos graves, especialmente carcinogénesis, pero también problemas cardiovasculares, esterilidad, etc. No obstante, los resultados son contradictorios con los obtenidos en los estudios reguladores llevados a cabo mediante pruebas de toxicidad validadas por la OCDE y que forman parte del dossier toxicológico necesario para la aprobación de plaguicidas.

Actualmente, los programas de vigilancia y control de enfermedades por exposición a plaguicidas organofosforados en Colombia y otros países, proponen la determinación de la actividad colinesterasa como biomarcador de monitoreo estándar. Sin embargo, se ha demostrado que la AChE no está necesariamente relacionada con efectos genotóxicos derivados de la exposición a plaguicidas (Dhananjayan et al., 2019). En concreto, en Colombia no se han evaluado biomarcadores relacionados con daño genotóxico a pesar de que se ha descrito que algunos plaguicidas, como los carbamatos y

organofosforados, o sus co-formulantes, pueden ocasionar alteraciones citogenéticas (Bolognesi et al., 2013).

A diferencia de España, en la que se ha implementado la NTP 354 para el control biológico de la exposición a sustancias genotóxicas mediante técnicas citogenéticas (Solans y Hernández, 2000), en Colombia no existe una política pública que regule la biomonitorización de efectos citotóxicos y genotóxicos, complementarios a la medición de AChE en el ámbito agrícola. Por tanto, no se pueden controlar posibles enfermedades relacionadas con el daño genético en los trabajadores de este sector.

Con respecto al sector sanitario, tampoco existen en Colombia políticas públicas específicas orientadas al manejo y uso adecuado del glutaraldehído, por lo que no se sabe si existe un elevado riesgo químico por exposición al mismo en los hospitales. Los estudios disponibles sobre genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad reproductiva no han mostrado resultados positivos, así como tampoco los estudios de toxicología experimental y los estudios epidemiológicos realizados en trabajadores de hospitales (Rosell-Farrás y Guardino-Solá, 1999). Sin embargo, esta evaluación nunca ha sido abordada en la población colombiana bajo las condiciones de uso y exposición particulares del glutaraldehído, debido a la carencia de procedimientos y recomendaciones técnicas estandarizadas para las presentaciones comerciales de esta sustancia.

En definitiva, este estudio está orientado al fortalecimiento de los mecanismos de seguimiento, vigilancia y control de la exposición a sustancias químicas en Colombia. Esto implica la utilización de herramientas de apoyo diagnóstico, tales como biomarcadores de genotoxicidad en poblaciones expuestas en el ámbito laboral, siendo responsabilidad del Estado la reestructuración de políticas públicas que amplíen la cobertura de atención sanitaria de enfermedades de origen laboral.

6.2. Objetivos

6.2.1. Objetivo General

Evaluar los posibles efectos adversos del uso de sustancias químicas en el entorno laboral de dos grupos de trabajadores vinculados a los sectores agrícola y sanitario.

6.2.2. Objetivos Específicos

6.2.2.1. Estudio en trabajadores del sector agrícola

- Identificar condiciones de salud general y características de exposición ocupacional a plaguicidas organofosforados en agricultores expuestos a plaguicidas mediante la aplicación de cuestionarios epidemiológicos validados para este fin.
- Valorar el nivel de riesgo químico mediante la aplicación del procedimiento semicuantitativo de identificación de peligros, valoración de riesgos y determinación de controles (GTC 45), de uso estándar en seguridad y salud en el trabajo.
- Determinar parámetros bioquímicos y marcadores enzimáticos tales como AChE, BChE, ASAT, AST, GGT, CREA, LDH, GLI, AU, FAL, CK, urea y PCR.
- Determinar la frecuencia de aparición de alteraciones citogenéticas (aberraciones cromosómicas, micronucleos o fragmentación del ADN) en muestras de mucosa bucal de trabajadores agrícolas expuestos a plaguicidas organofosforados.

- Determinar si existe una mayor frecuencia de eventos citotóxicos y genotóxicos en los agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados con respecto a la población control no expuesta.
- Evaluar si existe correlación entre los biomarcadores citotóxicos y genotóxicos en la población de agricultores estudiada.
- Proponer medidas de intervención, en caso de detectar hallazgos positivos, que pudieran reducir o eliminar los riesgos para la salud de los trabajadores expuestos.

6.2.2.2. *Estudio en trabajadores del sector sanitario*

- Identificar condiciones de salud general y características de exposición ocupacional a glutaraldehído en trabajadores del sector sanitario a partir de la aplicación de cuestionarios epidemiológicos validados para este fin.
- Valorar el nivel de riesgo químico mediante la aplicación del procedimiento cuantitativo basado en mediciones higiénicas de monitorización personal.
- Proponer medidas de intervención, en caso de detectar hallazgos positivos, que pudieran reducir o eliminar los riesgos para la salud de los trabajadores expuestos.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1. Metodología específica para el estudio del sector agrícola

7.1.1. Reclutamiento de la población de estudio y cuestionarios epidemiológicos para recogida de información

Se contactó con los funcionarios de la Alcaldía de Puente Nacional en Santander, Colombia, quienes disponían de una base de datos de trabajadores del sector agrícola vinculados a actividades de siembra en el municipio de Puente Nacional. Se realizaron jornadas de sensibilización con la población objeto de estudio, en las instalaciones de la Alcaldía Municipal de Puente Nacional, en las que fueron convocados empresarios del sector agrícola y agricultores de Puente Nacional según los datos y censos con que disponía la administración municipal, a través de cartas de invitación. En estas jornadas se presentaron las características de la propuesta de investigación y sus objetivos, además de concienciar a los empresarios y trabajadores de la importancia de participar en el estudio como forma de mejorar la seguridad y salud en el trabajo en su entorno laboral.

Durante las jornadas informativas del Proyecto, se recogieron los datos demográficos de los participantes expuestos a plaguicidas, quienes posteriormente fueron contactados vía telefónica. La Alcaldía municipal se encargó de convocar a los participantes no expuestos a plaguicidas, mediante carteles ubicados en lugares de alto flujo de personas en el municipio y a través del boca a boca. Estos participantes fueron citados al lugar donde se aplicarían las encuestas de los agricultores, donde se recogieron por primera vez sus datos y posteriormente fueron citados vía telefónica para participar en la toma de muestras.

Se invitó a participar a 60 agricultores registrados en la base de datos del municipio y a 60 personas de la comunidad en general no expuestas a plaguicidas. Los individuos que optaron por no participar en el estudio atribuyeron su decisión a la falta de tiempo o a la lejanía de su lugar de residencia. Finalmente, el estudio se llevó a cabo en 84 individuos, 51 de los cuales trabajaban en cultivos de café desde hacía más de seis meses, no tenían problemas de salud y estaban expuestos a diferentes mezclas de plaguicidas como aplicadores; y 33 individuos no expuestos, categorizados como grupo de control, que provenían del mismo municipio y desarrollaban actividades diferentes a las agrícolas. No había diferencias étnicas, sociales ni culturales entre ambos grupos.

La población de estudio que decidió participar, voluntariamente, tras haber sido adecuadamente informada sobre los objetivos del estudio, firmó una carta de consentimiento informado. En ella, además, autorizaron la recogida de muestras biológicas y de información personal relacionada con estilos de vida, características sociodemográficas, antecedentes personales y variables de tipo ocupacional. Los participantes también fueron informados de la posibilidad de abandonar la investigación en cualquier momento sin necesidad de justificar su decisión, de acuerdo con la Declaración de Helsinki de 1964 y sus posteriores actualizaciones sobre investigación en seres humanos.

Esta investigación se enmarcó en los aspectos éticos establecidos en la Resolución No 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, considerándose como investigación con riesgo mínimo asociado a "*extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml*". En ese sentido, se garantizaron todos los aspectos éticos aplicables durante la fase de aprobación y ejecución de las

investigaciones registradas, aprobadas y financiadas por la Universidad Militar Nueva Granada con identificación EES 1816 y EES 2974.

Los cuestionarios epidemiológicos fueron tomados de procedimientos y programas de salud reconocidos y avalados por instituciones a nivel nacional e internacional de la siguiente forma:

- Para la recogida de información sobre exposiciones laborales, identificación de peligros y valoración cualitativa y cuantitativa del riesgo químico se utilizó la metodología establecida en la Guía Técnica Colombiana 45 (ICONTEC, 2012).
- Para la determinación de las condiciones de salud en exposición a plaguicidas se utilizó el Cuestionario Principal de Exposición a plaguicidas validado por el Centro de Diagnóstico y Control de Enfermedades y el Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH, 2006)

Estos cuestionarios son de acceso y utilización libre, y han sido publicados por parte de las organizaciones encargadas de su divulgación. Adicionalmente, su aplicación fue realizada por personal sanitario vinculado a la investigación, capacitado para transmitir el lenguaje técnico, descifrar y registrar elementos relevantes para la investigación.

7.1.2. Evaluación del daño órgano-específico en exposición a plaguicidas

7.1.2.1. *Medición de biomarcadores enzimáticos y convencionales de química clínica*

Las muestras sanguíneas se recogieron mediante venopunción, en la región cubital del brazo (Simundic et al, 2018), utilizando sistema al vacío (Vacutainer) que permite que la aguja atraviese el tapón de los tubos para reducir la manipulación de la muestra y gestionar el riesgo biológico que se pudiera derivar de punción accidental. Las muestras se introdujeron en tubos de tapa amarilla con gel separador para la medición de biomarcadores convencionales de química clínica y en tubos tapa azul con heparina para la medición de la colinesterasa eritocitaria.

Para la selección definitiva de cada muestra de sangre, se rechazaron los donantes con problemas de salud autoinformados recientes como: hemorragias, anemia, paludismo, dengue o hepatitis, enfermedades que se conoce alteran los niveles de colinesterasa sérica BChE (U/L) en la sangre y también aquellos cuya apariencia física sugiriera un mal estado de salud. De las donantes femeninas, no se incluyeron las que cursaban con el período menstrual o en estado de embarazo (Pitarch, 2001). Adicionalmente se descartaron las muestras de sangre con signos de coagulación.

Una vez realizado el procedimiento de venopunción, se centrifugaron las muestras a 3000 r.p.m., para obtener los componentes sanguíneos requeridos para el estudio, los cuales se dispusieron en tubos Ependorft en alícuotas para su transporte, almacenamiento y posterior análisis a temperatura de 4°C. Las muestras de plasma con signos de hemólisis fueron desechadas.

La determinación de los Biomarcadores se realizó mediante espectrofotometría visible, utilizando un analizador semiautomático de química clínica BTS 350, con kits comerciales de la casa matriz Biosystem. Se seleccionaron aquellos que, según información previa, están relacionados con los efectos producidos por los plaguicidas en humanos: Urea, ácido úrico, BChE, ASAT, FAL, ALAT, GGT,

CREA, LDH, GLI, y CK. La PCR se determinó de forma cualitativa mediante la técnica de aglutinación por látex.

La determinación de AChE eritrocitaria, se realizó mediante la técnica cuantitativa y electrométrica (potenciométrica) de Michel replicando el procedimiento reportado por Medina et al. (2015). 80 μ L de la suspensión de eritrocitos (eritrocitos + solución salina 0.9% proporción 1:1) se lisaron con 1.92 mL de saponina 0.01%. La lectura del pH inicial se determinó 10 minutos después de mezclar 1 mL del hemolizado con 1 mL de la solución buffer (0.02 M de barbital sódico, 0.004 M de KH_2PO_4 y 0.6 M de KCl) pH 8.10 a 25°C. Posteriormente se adicionaron 200 μ L del sustrato acetilcolina 0.11 M e inmediatamente se incubaron a 25°C por 60 minutos. Transcurrido este tiempo se realizó la lectura del pH final. Todas las lecturas del pH se realizaron por duplicado utilizando un pH-metro SevenEasy™ (Mettler-Toledo International Inc.; Estados Unidos de América). La actividad enzimática se expresó como $\Delta\text{pH}/\text{hora}$ (Medina et al., 2015).

La AChE y BChE fueron evaluadas en dos periodos diferentes del estudio. El primero (denominado basal), durante la fase de finalización del mantenimiento de los cultivos y previo al inicio de la cosecha, que incluía la aplicación de plaguicidas. El segundo periodo fue 30 o 90 días después (para la determinación de la BChE y AChE, respectivamente y que correspondía al periodo de poscosecha. Estos plazos temporal tenían en cuenta los diferentes periodos de recuperación de la AChE y BChE, con la finalidad de garantizar que habían cesado las actividades de aplicación de plaguicidas, de manera que cualquier descenso en ambas colinesterases no se debería atribuir a la exposición a plaguicidas organofosforados (Instituto Nacional de Salud, 2016).

7.1.2.2. *Medición de biomarcadores de genotoxicidad – ensayo citómico de formación de micronúcleos*

La muestra de células epiteliales de mucosa bucal se procesó siguiendo los criterios establecidos por el proyecto HUMNxl (Human Micronucleus Exfoliated Cells) (Bonassi et al., 2011). Antes de tomar la muestra, se realizaron dos enjuagues bucales, posteriormente se realizó el exfoliado de células de la mucosa bucal provenientes de ambas mejillas (por separado) mediante un raspado circular utilizando un cepillo “citobrush”. Las muestras fueron almacenadas en buffer (Tris base 0,01 M, EDTA 0,1 M, NaCl 0,02 M pH: 7.0) a 10°C hasta su procesamiento, que en todo caso no superó las 48 horas, periodo en el que se procesó la totalidad de las muestras (Bonassi et al., 2011). Ese periodo permite garantizar la integridad del ADN de las muestras.

Las muestras se lavaron y centrifugaron hasta obtener un pellet claro adecuado para realizar el extendido de células en láminas portaobjetos desengrasadas. Las láminas se dejaron secar al aire durante 10 minutos y finalmente se fijaron en una solución de metanol/ácido acético 3:1. La tinción de las láminas se realizó siguiendo el método de Feulgene y Fast Green descrito por Stich et al. (1982), modificado posteriormente por Titenko-Holland et al. (1994).

Las láminas se evaluaron y contaron para detectar anomalías nucleares de acuerdo con el protocolo de Bolognesi et al. (2013). Antes de la evaluación, los portaobjetos fueron marcados con un código de identificación por una persona no implicada directamente en la evaluación. De cada persona, se escanearon ≥ 2000 células bucales en busca de aberraciones nucleares utilizando un aumento de 400 veces bajo iluminación tanto de campo claro como de fluorescencia (utilizando un filtro rojo lejano) en un microscopio Axioscop 5 (Zeiss Microscopy, EE.UU.). En el primer paso del recuento se anotaron las frecuencias de células basales, células diferenciadas y células con anomalías nucleares en 1000

células bucales. En el segundo paso, se continuó el recuento de células diferenciadas para detectar anomalías nucleares genotóxicas (MNI total, NBUD) hasta que el recuento total de células diferenciadas alcanzó 2000.

Se siguió la guía propuesta por Bolognesi et al. (2013) (denominada “Mussel micronucleus cytome assay”) que se ajusta a los principales criterios estandarizados por el proyecto HUMNxl en el cual se establecen las principales características para la identificación de células de la mucosa bucal como se detalla a continuación (Tablas 4-6):

Tabla 4. Criterios de identificación de células normales (Bolognesi et al., 2013).

Tipo de célula	Características	Interpretación
Células basales	<p>Células pequeñas de 1/3 o 1/4 del tamaño de las células diferenciadas. Presentan el mayor radio núcleo: citoplasma. El núcleo se tiñe homogéneamente El citoplasma se tiñe más verde que en las células diferenciadas</p>	<p>Manifiestan el daño genético por la presencia de micronúcleos (MNI) o yemas nucleares (NBUDs)</p>
Células diferenciadas	<p>Células en transición o completamente diferenciadas. Las células en transición son más grandes que las células basales y más pequeñas que las diferenciadas y presentan una forma angular con un núcleo que se tiñe uniformemente. Las células diferenciadas también presentan una forma angular pero usualmente tienen pliegues citoplasmáticos y un núcleo más pequeño que se tiñe uniformemente.</p>	<p>Manifiestan el daño genético por la presencia de micronúcleos (MNI) o yemas nucleares (NBUDs)</p>

Tabla 5. Criterios de identificación de anomalías indicativas de muerte celular (Bolognesi et al., 2013).

Anormalidad celular	Características	Interpretación
Cromatina condensada	Núcleo intensamente teñido que presenta un patrón estriado asociado con apoptosis	Estas células no deben ser tenidas en cuenta para la cuantificación de MNi ni NBUDs debido a que la fragmentación nuclear genera cuerpos similares a estos
Cariorraxis	Núcleo con agregación de cromatina más marcada que en las células con cromatina condensada. Núcleo con patrón densamente moteado indicativo de desintegración en estadios tardíos de apoptosis	Estas células no deben ser tenidas en cuenta para la cuantificación de MNi ni NBUDs debido a que la fragmentación nuclear genera cuerpos similares a estos
Picnosis	Células diferenciadas que poseen un núcleo contraído y pequeño, teñido fuertemente. Estas células preceden a las células con cariorraxis	Estas células no deben ser tenidas en cuenta para la cuantificación de MNi ni NBUDs debido a que la fragmentación nuclear genera cuerpos similares a estos
Cariolisis	Células diferenciadas que aparentemente carecen de núcleo Se puede observar un núcleo "fantasma" No contienen ADN	Por estar en un estado avanzado de desintegración durante la apoptosis y necrosis no se observan MNi ni NBUDs

Tabla 6. Criterios de identificación de células binucleadas (Bolognesi et al., 2013).

Células	Características	Interpretación
Binucleadas	Poseen dos núcleos de tamaño, apariencia y tinción similar. Los núcleos usualmente están pegados entre sí.	Falla en la citocinesis por defectos en la formación del anillo de microfilamentos o por inadecuada segregación de cromosomas o disfunción telomérica.
Micronucleos (MNI)	Presentan uno o más micronúcleos cerca al núcleo principal o a los núcleos principales en células binucleadas. Los micronúcleos son ovoides y presentan la misma tinción y apariencia que el/los núcleos/s principal/es El diámetro de los micronúcleos es de aproximadamente 1/3-1/6 del tamaño del núcleo principal	Se deben cuantificar en células en transición o completamente diferenciadas, aunque también pueden observarse en células basales. El valor de referencia de micronucleos en población no expuesta a sustancias genotóxicas es 0,3-1,70 en 1000 células diferenciadas.
Yemas nucleares (NBUDs)	Células que contienen cuerpos nucleares conectados al núcleo principal por un fino puente nucleoplásmico. Las yemas nucleares tienen la misma apariencia e intensidad de tinción que el núcleo principal y su diámetro varía entre aproximadamente 1/3-1/6 del tamaño del núcleo principal.	Las yemas nucleares se asocian con la eliminación de excesos de ADN como complejos de reparación de ADN no resueltos o ADN amplificado

7.1.3. Cálculo e interpretación del nivel de riesgo

Para la identificación de peligros y valoración cuali-cuantitativa del riesgo químico se utilizó la metodología establecida en la Guía Técnica Colombiana 45, (ICONTEC, 2012). Esta guía establece la consolidación de una matriz que permita registrar los resultados de la observación de los puestos de trabajo identificando las variables asociadas con la exposición ocupacional a plaguicidas. Estas

incluían: el tipo de proceso, las características de las tareas, la identificación del peligro para cada una, efectos posibles y la existencia o no de controles en el momento de la ejecución de la tarea. Cada una de estas variables obtiene una puntuación según la observación realizada, permitiendo establecer valores cuantitativos a las características cualitativas observadas que serán asignadas como niveles de deficiencia (ND) y nivel de exposición (NE).

Una vez obtenidos valores para estas variables, se calcula el producto entre ambas para establecer el nivel de probabilidad de ocurrencia (NP). Este, a su vez, se multiplica por el nivel de consecuencia (NC) que es asignado considerando el peor efecto posible en caso de materialización del riesgo, para dar como producto el nivel de riesgo (NR) que se resume mediante la siguiente fórmula:

$$NR = (ND \times NE) \times NC \text{ ó } NR$$

Para interpretar el producto obtenido, se consideraron cuatro grupos de clasificación del nivel de riesgo (Icontec, 2012) descritos en la Tabla 7.

Tabla 7. Interpretación del nivel de riesgo según GTC 45

Nivel de Riesgo y de Intervención	Valor de NR	Significado
I	4000-600	Situación crítica. Suspender actividades hasta que el riesgo esté bajo control. Intervención urgente.
II	500 – 150	Corregir y adoptar medidas de control de inmediato.
III	120 – 40	Mejorar si es posible. Sería conveniente justificar la intervención y su rentabilidad.
IV	20	Mantener las medidas de control existentes, pero se deberían considerar soluciones o mejoras y se deben hacer comprobaciones periódicas para asegurar que el riesgo aún es aceptable.

7.2. Metodología específica para los trabajadores del sector sanitario

7.2.1. Reclutamiento de la población de estudio y cuestionarios epidemiológicos para recogida de información

Se contactó con la gerencia del Hospital San Antonio del municipio de Sesquilé en Cundinamarca, Colombia, quienes proporcionaron una base de datos de la totalidad de los trabajadores vinculados a actividades de cuidado de pacientes y aquellos de apoyo en actividades administrativas quienes podían ser candidatos para participar en el estudio en el que se iba a determinar el nivel de exposición a glutaraldehído.

Se realizaron jornadas de sensibilización de la población objeto de estudio, en las instalaciones del Hospital San Antonio de Sesquilé en las cuales fueron convocados todos los trabajadores relacionados en la base de datos suministrada por la gerencia del Hospital. Esta base de datos contenía nombres, cargos desempeñados y procesos hospitalarios donde desempeñaban sus funciones. Todas las convocatorias de participación fueron realizadas por la División de Talento Humano del Hospital, quedando los investigadores al margen de este proceso. En estas jornadas se presentaron las características de la propuesta de investigación y sus objetivos, además de concienciar a los empresarios y trabajadores acerca de la importancia de participar en el estudio como forma de mejorar la seguridad y salud en el trabajo en su entorno laboral.

En total se identificaron 57 trabajadores expuestos a glutaraldehído, de los cuales 46 aceptaron participar en el estudio. Finalmente se seleccionaron 45 trabajadores para el muestreo personal (tres

por cada área de trabajo del Hospital) en función de su disponibilidad en el momento de realizar el muestreo.

La participación en el estudio fue voluntaria. Aquellos que aceptaron participar firmaron una carta de consentimiento informado, en la que expresaron su conformidad en para participar en el estudio y su autorización para recoger información personal relacionada con estilos de vida, características sociodemográficas, antecedentes personales y variables de tipo ocupacional. Asimismo, hicieron constar su autorización para recoger, en su caso, muestras biológicas con esa finalidad. Los trabajadores seleccionados fueron informados de que podían abandonar el estudio en cualquier momento sin necesidad de dar explicaciones.

Las características de exposición ocupacional a glutaraldehído se recogieron mediante el Cuestionario Nordic Occupational Skin Questionnaire NOSQ validado por el Centro Nacional de Investigación para el Ambiente de Trabajo de Dinamarca en su versión adaptada culturalmente (Sala et al., 2009).

Este cuestionario es de acceso y utilización libre, y ha sido publicado por parte del Centro Nacional de Investigación para el Ambiente de Trabajo de Dinamarca. La administración de este cuestionario fue realizada por personal sanitario vinculado a la investigación, capacitado para transmitir el lenguaje técnico, descifrar y registrar elementos relevantes para la investigación.

7.2.2. Valoración higiénica de la exposición a glutaraldehído

Según el inventario de procesos operativos facilitado por la Gerencia del Hospital, los trabajadores se clasificaron en GES en función de las áreas de trabajo y las tareas realizadas según la propuesta de la Asociación Española de Normalización (AEN) (AEN, 2019).

El cálculo del tiempo de exposición se determinó en minutos/semana por trabajador, observando la ejecución de las tareas en los puestos de trabajo y contabilizando los tiempos de cada una de las tareas realizadas por los trabajadores y asociadas a la exposición a glutaraldehído. Se sumaron los minutos de exposición por día y se multiplicaron por el número de veces que se realizaba dicha tarea en una semana laboral.

Se realizó una monitorización personal del aire en el momento de la pulverización rutinaria de glutaraldehído en las áreas de trabajo a la cual se le denominó exposición directa, e inmediatamente después de pulverizar las áreas, denominada exposición residual. Dado que la monitorización personal se llevó a cabo durante e inmediatamente después de la pulverización de glutaraldehído, se consideró el peor escenario de exposición para todas las áreas de trabajo. El protocolo de muestreo se llevó a cabo durante varios días para poder evaluar las 15 áreas de trabajo del hospital de acuerdo con el calendario de aplicación establecido en los protocolos de desinfección del hospital.

Se utilizó un instrumento portátil de lectura directa (Glutaraldehyde Monitor Z-200, Environmental Sensors Co, FL, EE.UU.) para medir la concentración de glutaraldehído en el aire de las distintas áreas del hospital. Dicho instrumento se fijó a la ropa de los participantes durante el periodo de medición, a menos de 30 cm de la nariz y la boca (ACGIH, 2015). Este equipo puede medir concentraciones de glutaraldehído en aire en un rango de 0-20 ppm, con una resolución de 0,01 ppm. El instrumento registró las concentraciones de glutaraldehído cada 10 segundos durante un total de 15 min (OSHA, 1993), de forma que se obtuvieron 90 lecturas directas por cada muestreo personal. Se realizaron tres mediciones en cada área del hospital, en tres sujetos distintos que se encontraban trabajando en ellas el día asignado para el muestreo, lo que arroja un total de 270 lecturas por área de trabajo evaluada. Se utilizó un método de muestreo con equipo de lectura directa en lugar de un método de muestreo

integrado en el tiempo debido a los elevados costos del análisis de las muestras y a la falta de laboratorios analíticos locales.

7.2.3. Cálculo e interpretación del nivel de riesgo

Para la evaluación cuantitativa del riesgo por exposición a glutaraldehído se utilizaron los parámetros establecidos por la OSHA mediante el Manual de Métodos Analíticos (OSHA, 1993), avalado por la Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales (ACGIH) en 2015 a partir de los resultados del muestreo personal.

En cada GES se compararon los resultados de las mediciones realizadas con el valor límite umbral techo (TLV-Ceiling, TLV-C) de 0,05 ppm (50 ppb) (ACGIH, 2015). Este valor se adoptó debido a que no se habían establecido valores límite oficiales por parte de las entidades regulatorias colombianas y desde 1979 los TLV de la ACGIH fueron adoptados en Colombia por la norma oficial Resolución 2400.

Se calculó el percentil 95 (P95) de las concentraciones medidas durante 15 min para cada una de las áreas hospitalarias monitoreadas. A continuación, se calculó el índice de riesgo para cada GES como la concentración P95 (ppb) dividida por el TLV-C (50 ppb, que equivale a 0,05 ppm) (AEN, 2019) y luego se multiplicó por 100 para expresarlo como índice de riesgo, aplicando la siguiente fórmula:

$$IR = \frac{\text{P95 de concentración encontrada (ppm)}}{\text{TLV-C (ppm)}} \times 100$$

Para interpretar el valor obtenido, se consideraron tres grupos de clasificación del nivel de riesgo (ACGIH, 2015) descritos en la Tabla 8.

Tabla 8. Interpretación del Nivel de Riesgo según OSHA

Nivel de Riesgo (NR)	Clasificación de la Exposición e Interpretación
Entre 0 y 0.5 (Bajo)	Existe una exposición por debajo del 50% del TLV. No existe riesgo aparente para la salud del personal expuesto. Se recomienda una evaluación periódica, para establecer posibles cambios en la exposición ocupacional al riesgo.
Entre 0.5 y 1.0 (Medio)	La exposición al riesgo se puede considerar como media, cuando está por encima del 50% del TLV. Se recomienda implementar medidas de control en la fuente y medio, dotar de elementos de protección personal, e incluir al personal dentro de un sistema de vigilancia médica.
Superior a 1.0 (Alto)	La exposición puede considerarse como severa y el control de riesgo en la fuente deberá ser prioritario a cualquier otro control. Mientras el riesgo es controlado, deberá realizarse un control médico frecuente a los trabajadores expuestos.

7.3. Análisis estadístico de los datos para el sector agrícola y sanitario

Se realizó un análisis descriptivo de las poblaciones de estudio mediante medidas de tendencia central y dispersión para variables continuas (biomarcadores, edad, etc.) y proporciones para variables categóricas (sexo, expuesto o control, etc.).

Para la población agricultora, se evaluó la normalidad de la distribución de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la homogeneidad de las varianzas con la prueba de Fligner. Las diferencias entre variables dicotómicas o categóricas se evaluaron mediante el test de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Las diferencias en los niveles de los biomarcadores entre el grupo expuesto y el control se analizaron mediante pruebas paramétricas (test de la t de Student) y no paramétricas

(prueba *U* de Mann Whitney y prueba de Wilcoxon para muestras dependientes), dependiendo de si la variable cuantitativa se distribuía de forma normal o no en las dos categorías de la variable cualitativa. Esto permitió establecer diferencias significativas entre los trabajadores agrícolas y los controles en relación con las variables cuantitativas (biomarcadores convencionales de química clínica, enzimáticos y citogenéticos).

Como las actividades colinesterasas de cada sujeto se determinaron en dos periodos diferentes de una misma campaña agrícola (basal y 30-90 días postaplicación), los resultados se analizaron mediante la correlación de Spearman como medida estadística que evalúa la relación entre dos variables ordinales o de intervalo, sin requerir que los datos sigan una distribución normal. Adicionalmente, los resultados de ambas colinesterasas (AChE y BChE) se analizaron mediante modelos mixtos lineales con medidas repetidas para ambas actividades enzimáticas. En estos modelos, los individuos representan efectos aleatorios y los demás factores (estimación cruda de la exposición –expuestos vs. controles– y los dos períodos de estudio –basal vs. 30 o 90 días–) se consideraron como efectos fijos. Los modelos se ajustaron por período de exposición (basal vs. 30 o 90 días), agricultores vs. controles, sexo, edad, tabaco, alcohol y el término de interacción [período de exposición basal versus 30 ó 90 días] × [controles vs. agricultores]. Se escogió un modelo de varianza no estructurada para los análisis ya que ofrecía un mejor ajuste según el test de máxima verosimilitud.

Las concentraciones de glutaraldehído en aire de los siete GES se analizaron calculando los percentiles 5, 25, 50, 75 y 95, así como la media y desviación geométricas estándar. Para comprobar la normalidad de los datos se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizaron el paquete estadístico SPSS (v.24), R-Studio (v. 4.3.3) y Microsoft Excel (v.16.83).

8. RESULTADOS

8.1. Sector agrícola

8.1.1. Caracterización de la población de estudio

El municipio de Puente Nacional se encuentra en el Departamento de Santander, a 3 horas y media por carretera de la capital de Colombia, Bogotá D.C. Su extensión es de aproximadamente 315 km² y su principal actividad económica es la agricultura. Esto se debe a que el piso térmico donde se ubica permite temperaturas promedio de 19°C, adecuadas para el cultivo de una gran variedad de frutos, entre los que se destacan la naranja, el lulo, la guayaba y el café; siendo este último el más representativo dentro de la economía del municipio de Puente Nacional.

En tal sentido, la mayoría de sus habitantes tenían como actividad económica principal la agricultura, participando en toda la cadena productiva, desde la siembra y recolección, hasta la venta y distribución de café u otros frutos.

8.1.1.1. Sexo y Edad

Del total de los participantes en el estudio, el 50% eran mujeres (25% no expuestas y 25% expuestas) y el 50% restante hombres (14,3% no expuestos y 35,7% expuestos). En la Tabla 9 se presenta la distribución según sexo y grupo. No se observan diferencias significativas entre trabajadores expuestos y controles al comparar por sexo.

Tabla 9. Distribución por sexo y grupo

Sexo	Grupo						p-valor *
	Control (C)		Expuesto (E)		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Femenino	21	25,0	21	25,0	42	50,0	0,155
Masculino	12	14,3	30	35,7	42	50,0	
Total	33	39,3	51	60,7	84	100,0	

* *Test de la Chi cuadrado*

La edad media de la población fue de $50,4 \pm 12,0$ años, con un mínimo de 17, y un máximo de 80. No se observó asociación entre la edad y la exposición a plaguicidas (Tabla 10).

Tabla 10. Distribución por edad y grupo

Grupo		Edad				N	p-valor *
		Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar		
Grupo	Control (C)	19	80	50,2	12,3	33	0,955
	Expuestos (E)	17	73	50,6	12,0	51	
	Total	17	80	50,4	12,0	84	

* *Test de la t de Student*

8.1.1.2. Características de uso de plaguicidas

La superficie de cultivos agrícolas donde se aplicaban plaguicidas tenía una mediana de 2 hectáreas y el 75% de los agricultores aplicaban plaguicidas en superficies inferiores a las 3 hectáreas. El 75% de los agricultores utilizaban 47,5 ml o menos de plaguicidas para preparar volúmenes de 20 litros,

correspondientes a la capacidad de las bombas de espalada, de las cuales se utilizan 10 por cada hectárea (Tabla 11).

Tabla 11. Características de aplicación

Aplicación de plaguicidas	Mediana	P25	P75
Superficie (Hectáreas)	2,00	1,00	3,00
Cantidad de plaguicida aplicada por trabajador (litros)*	20	2	47,5

**La capacidad en volumen de la bomba de espalada es de 20 Litros, utilizándose aproximadamente 10 bombas por cada hectárea tratada.*

La mediana del tiempo trabajado reportado por los agricultores fue de 33,5 años y el 75% de los agricultores refirieron aplicar plaguicidas 4 veces al mes. En la Tabla 12 se detallan las características de uso de los plaguicidas.

Tabla 12. Frecuencia de uso de los plaguicidas en la población con exposición ocupacional a plaguicidas

Frecuencia de uso de los plaguicidas	Mediana	P25	P75
Frecuencia de aplicación (nº veces /mes)	2	1	4
Tiempo trabajado en agricultura (años)	33,5	21,5	40,5

Los agricultores expuestos refirieron el uso de 30 plaguicidas de nombre comercial diferente, utilizados en los procesos de control de plagas, de los cuales 8 eran organofosforados, 3 carbamatos, 4 piretroides, 2 ditiocarbamato y los 13 restantes pertenecían a grupos diversos (aldehídos, clorados, urea, minerales, entre otros). Los correspondientes ingredientes activos presentan algún tipo de efecto sobre la salud humana y cumplen funciones diferentes en el control de plagas: 18 eran insecticidas, 6

fungicidas, 5 herbicidas y 1 molusquicida. En la Tabla 13 se detallan los plaguicidas usados por nombre comercial, función, ingrediente activo, grupo y efecto sobre el ser humano.

Tabla 13. Relación de plaguicidas utilizados por función, ingrediente activo, grupo y efecto sobre el ser humano.

#	Nombre comercial	Función	Ingrediente activo	Grupo	Efecto sobre el ser humano
1	Lorsban	Insecticida	Clorpirifos	Organofosforado	Inhibición de la Colinesterada
2	Monitor	Insecticida	Metamidofos	Organofosforado	Inhibición de la Colinesterada
3	Paration	Insecticida	Etil Paration	Organofosforado	Inhibición de la Colinesterada
4	Roxion	Insecticida	Dimetoato	Organofosforado	Inhibición de la Colinesterada
5	Clorfox	Insecticida	Clorpirifos	Organofosforado	Inhibición de la Colinesterada
6	Neguvon	Insecticida	Metrifonato	Organofosforado	Inhibición de la Colinesterada
7	Curacron	Insecticida	Profenofos	Organofosforado	Inhibición de la Colinesterada
8	Rafaga	Insecticida	Clorpirifos	Organofosforado	Inhibición de la Colinesterada
9	Furadán	Insecticida	Carbofurán	Carbamato	Inhibición de la Colinesterada
10	Antracol	Insecticida	Propineb	Carbamato	Inhibición de la Colinesterada
11	Fitoraz	Fungicida	Propineb	Carbamato	Inhibición de la Colinesterada
12	DECIS	Insecticida	Deltrametrina	Piretroide	Prolongan la corriente que fluye por los canales de sodio dependientes de voltaje
13	KarateZeon	Insecticida	Lambdacialotrina	Piretroide	Prolongan la corriente que fluye por los canales de sodio dependientes de voltaje
14	Cipermetrina	Insecticida	Cipermetrina	Piretroide	Prolongan la corriente que fluye por los canales de sodio dependientes de voltaje
15	ENGEO	Insecticida	Tiametoxam + Lambdacialotrina	Neonicotinoides + Piretroide	Agonista de receptores nicotinicos colinérgicos / Prolongan la corriente que fluye por los canales de sodio dependientes de voltaje
16	Manzate	Fungicida	Mancozeb	Ditiocarbamato	Interferencia con enzimas que contienen grupos tiólicos; generación de etilén tiourea y disulfuro de carbono
17	Dithane	Fungicida	Mancozeb	Ditiocarbamato	Interferencia con enzimas que contienen grupos tiólicos; generación de etilén tiourea y disulfuro de carbono

#	Nombre comercial	Función	Ingrediente activo	Grupo	Efecto sobre el ser humano
18	Amitraz	Insecticida	N-Metil bis (2,4 xililimino-metil)	Formamidina (Amida)	Agonista de los receptores α 2-adrenérgicos; Alteración de neurotransmisores monoaminérgicos
19	Evisect	Insecticida	Thiocyclam hidrogenoxalato	Nereistoxinas	Inhibición del receptor nicotínico de acetilcolina postsináptico
20	Regent	Insecticida	Fipronil	Fenilpirazoles	Antagonista de receptores GABA _A
21	Elosal	Fungicida	Azufre	No Metal	Irritación de las mucosas
22	Abamectina	Insecticida	Avermectinas	Lactonas macrocíclicas	Agonista de receptores GABA _A
23	Babosil	Molusquicida	Metaldehido	Aldehído	Disminución de los niveles de GABA
24	Oxicobre	Fungicida	Oxiclóruo de Cobre	Mineral de Cobre	Estrés oxidativo. Irritación de las mucosas
25	TILT	Fungicida	Propiconazol	Triazol	Inhibición de aromatasa (CYP19) Disrupción endocrina
26	ALAY	Herbicida	Metsulfuron Methyl	Sulfonil-urea	Irritante de piel y mucosas. Baja toxicidad aguda en mamíferos
27	Karmex	Herbicida	Diuron	Urea, clorado	Irritación de piel y las mucosas
28	Amistar Gold	Herbicida	Azoxystrobin + Difenconazol	Estrobilurinas, Triazol	Irritación de piel y las mucosas, interfiere con los procesos celulares de producción de ATP a nivel de la mitocondria (inhibición complejo III)
29	Roundup	Herbicida	Glifosato	Aminofosfonato	Inhibición de la vía del shikimato de las bacterias intestinales
30	Gramoxone	Herbicida	Diclorato de paraquat	Bipiridilo	Estrés oxidativo

Todos los organofosforados mencionados en la tabla 13 eran utilizados por más del 90% de los agricultores, excepto Lorsban® (clorpirifós), que era utilizado sólo por el 49%. En la Figura 6 se detalla el porcentaje de uso de los organofosforados.

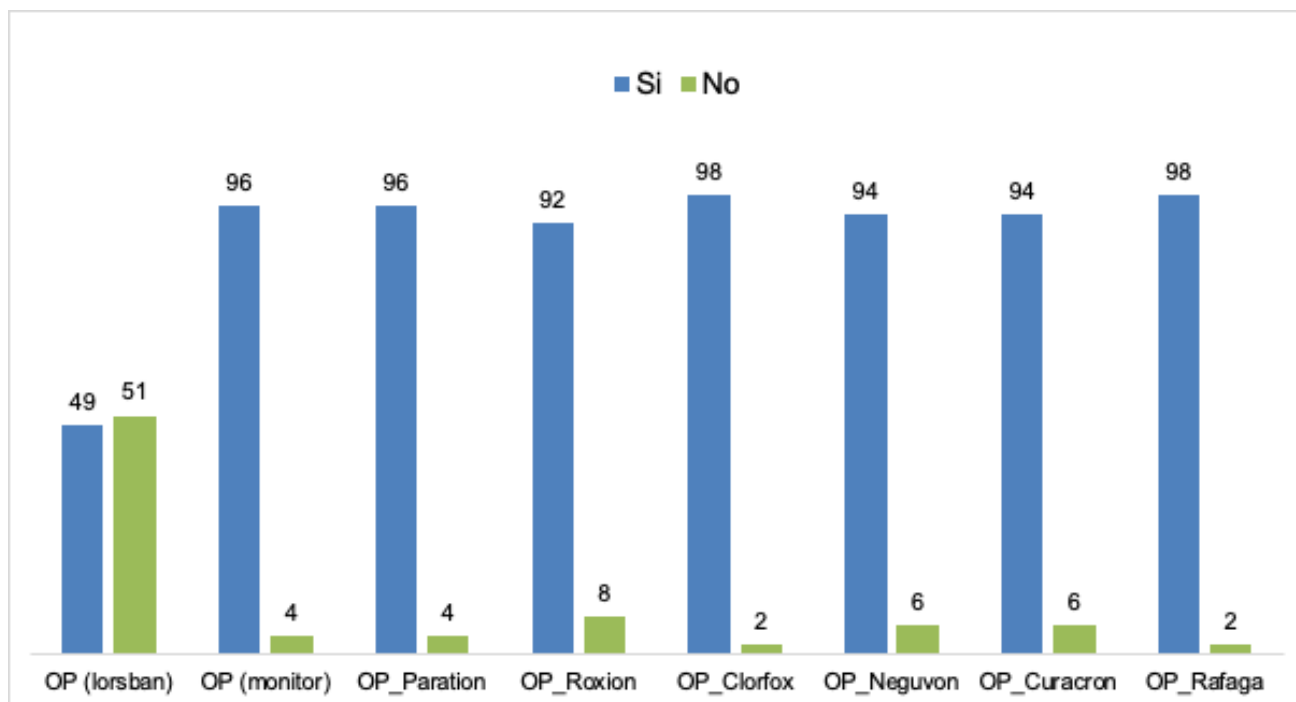


Figura 6. Porcentaje de uso de organofosforados.

8.1.1.3. Prácticas ocupacionales

Las prácticas higiénicas de mayor adopción en los agricultores fueron las siguientes: el 88% no consumía alimentos ni bebidas durante la aplicación de plaguicidas y el 74% cambiaban la ropa impregnada por plaguicida. En cuanto a las medidas de protección no adoptadas, el mayor porcentaje correspondió a: no usar mascarilla con filtro especial para plaguicidas (94%), no usar protección dorsal (78%) y no tomar un baño después de la aplicación (71%). Más de la mitad de la población, manifestó no utilizar guantes (59%), gafas (63%), mono u overol (71%). En la Tabla 14 se detalla el número de respuestas y correspondencia porcentual de adopción o no de medidas de protección.

Tabla 14. Medidas de protección personal adoptadas por los trabajadores agrícolas expuestos a plaguicidas

<i>Prácticas y medidas de protección</i>	<i>Adopción</i>			
	<i>Si</i>		<i>No</i>	
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>Consumo de alimentos durante la fumigación</i>	6	12	45	88
<i>¿Cambia la ropa impregnada de plaguicida?</i>	35	74	12	26
<i>¿Cambiar la ropa impregnada?</i>	44	86	7	14
<i>Bañarse después de aplicar plaguicidas</i>	15	29	36	71
<i>¿Usa EPI al mezclar/cargar o pulverizar?</i>	40	78	11	22
<i>Llevar mascarilla</i>	39	76	12	24
<i>¿Usa mascarilla con filtro?</i>	3	6	48	94
<i>¿Lleva botas?</i>	46	90	5	10
<i>¿Lleva guantes?</i>	21	41	30	59
<i>¿Lleva gafas?</i>	19	37	32	63
<i>¿Lleva mono (overol)?</i>	15	29	36	71
<i>¿Lleva protección dorsal?</i>	11	22	40	78
<i>¿Lleva sombrero?</i>	36	71	15	29

También se indagó acerca de las razones posibles para no hacer uso de equipos de protección individual (EPIs), encontrándose que al 39% de los agricultores les resultaban incómodos, el 27% no las conocían ni tampoco sabían cómo se deben utilizar (desconocimiento) y el 22% refirió su elevado coste con respecto a su capacidad adquisitiva (Figura 7).

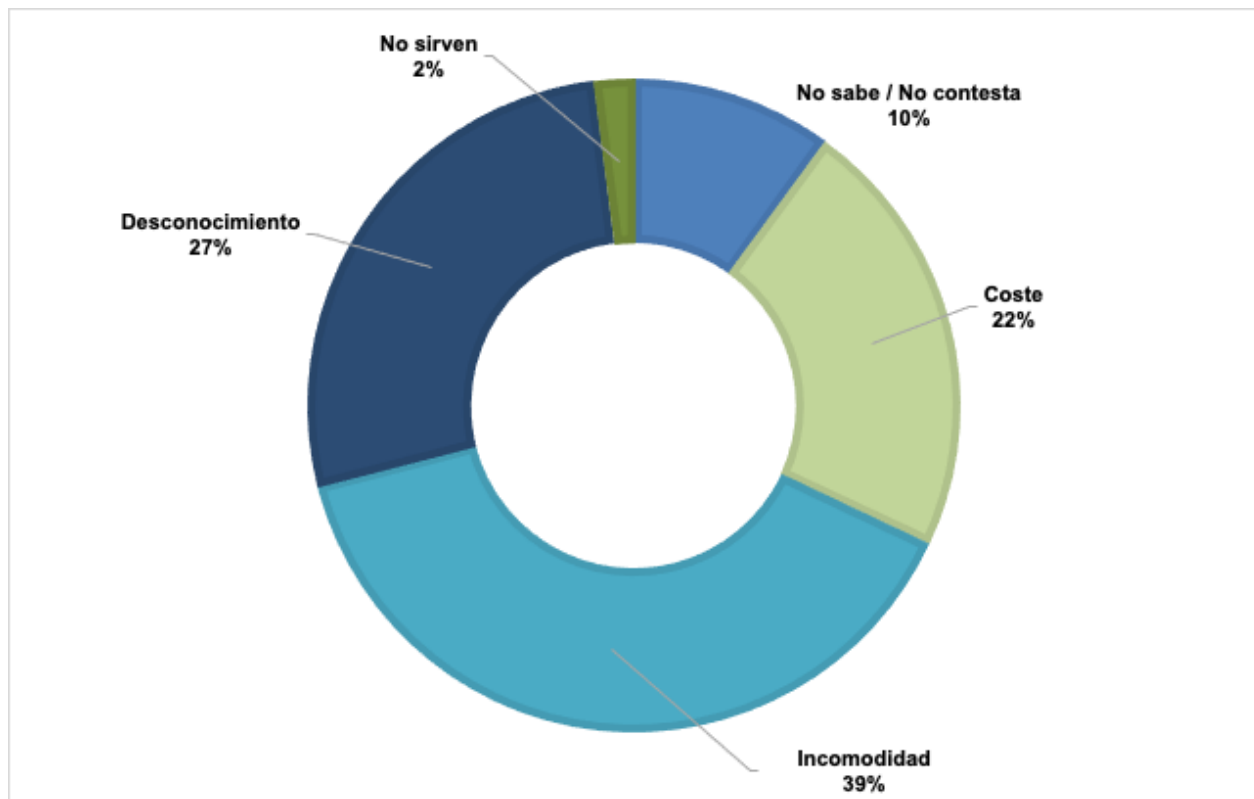


Figura 7. Distribución porcentual de razones para no utilizar EPIs

Al indagar sobre las actuaciones en el ciclo de vida final de los plaguicidas se se puso de manifiesto que los envases eran quemados o enterrados (29%), reutilizados o desechados de manera ordinaria en bolsas que eran recogidas junto con el resto de los residuos del hogar (8%) y sólo el 25% eliminaba los envases en un lugar dispuesto por el gobierno local. En cuanto a los plaguicidas caducados, el 90% los desechaba, aunque no necesariamente en el lugar dispuesto por el municipio sino con los residuos ordinarios (Figura 8).

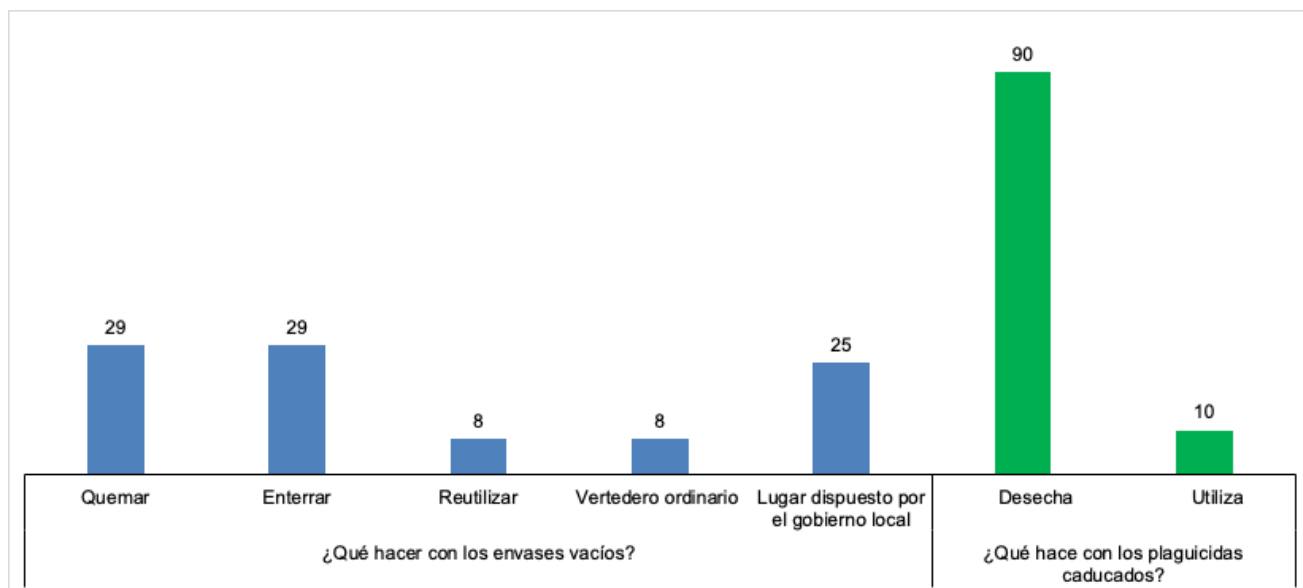


Figura 8. Distribución porcentual de las actuaciones en el ciclo de vida final de los plaguicidas

En cuanto a los niveles de formación en uso y manejo adecuado de plaguicidas, ninguno de los agricultores expuestos estaba en posesión de carnet de aplicador ni de registros (certificados) que evidenciaran la participación en procesos de enseñanza-aprendizaje en esta temática.

8.1.1.4. Estilos de vida

Del total de la población de estudio, 5 individuos (2 control y 3 expuestos) tenían hábito de fumar, 19 consumían alcohol (7 control y 12 expuestos) y ninguno manifestó consumir algún tipo de drogas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al consumo de cigarrillos, alcohol o drogas de abuso entre agricultores y controles no expuestos a plaguicidas. En la Tabla 15 se presentan los hábitos de consumo de sustancias psicoactivas referidos por los participantes.

Tabla 15. Hábitos de consumo de sustancias psicoactivas

Población	Fuma		Alcohol		Drogas	
	No	Si	No	Si	No	Si
Control (c)	31	2	26	7	33	0
Expuesto (e)	48	3	39	12	51	0
Total	79	5	65	19	84	0
	p = 0.999		p = 0.804		-	

En cuanto al consumo de medicamentos, el 71,4% de los participantes (31.0% controles y 40.5% de expuestos) no refirieron consumir medicamentos mientras que el resto de la población de estudio hizo referencia a 12 medicamentos diferentes. Los más representativos fueron Enalapril (3.6% de los controles y 4.8% de los expuestos) indicado para el manejo de la presión arterial y Omeprazol (1.2% de los controles y 6.0% de los expuestos) indicado para el control de la acidez estomacal. En la Tabla 16 de detalla la distribución de consumo de medicamentos en la población de estudio.

Tabla 16. Consumo de medicamentos

Medicamentos	Control		Expuestos		Total	
	N	%	N	%	N	%
Ninguno	26	30,9	34	40,5	60	71,4
<i>Levotiroxina</i>			1	1,2	1	1,2
<i>Diclofenaco</i>			1	1,2	1	1,2
<i>Enalapril</i>	3	3,6	4	4,8	7	8,3
<i>Asaprin</i>			1	1,2	1	1,2
<i>Lovastatina</i>			1	1,2	1	1,2
<i>Flunarizina</i>			1	1,2	1	1,2
<i>Omeprazol</i>	1	1,2	5	5,9	6	7,1
<i>Prazosina</i>			1	1,2	1	1,2

Medicamentos	Control		Expuestos		Total	
	N	%	N	%	N	%
<i>Loratadina</i>			1	1,2	1	1,2
<i>Ibuprofeno+Codeina</i>			1	1,2	1	1,2
<i>Losartan</i>	2	2,4			2	2,4
<i>Metformina</i>	1	1,2			1	1,2
Total	33	39,3	51	60,7	84	100,00

Toda la población de estudio experimentó algún signo visible asociado a alteración de algún órgano o sistema fisiológico. Los más representativos que presentaron los agricultores fueron: signos relacionados con alteración en el sistema cardiovascular (palpitaciones, 20,2%), sistema nervioso (problemas para caminar, 21,8%; visión borrosa, 27,7%; sudoración profusa, 22,7%; dolor de cabeza, 28,6%; pérdida de memoria, 24,4%; dolor muscular, 28,9% y rigidez muscular, 22,7), digestivo (dolor abdominal, 21,8%) y ocular (irritación ocular 21,0%). Sin embargo, sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas para las palpitaciones y ansiedad, en la que los agricultores mostraron una frecuencia más alta que los controles no expuestos. Por su parte, la sudoración profusa y rigidez muscular mostraron diferencias próximas a la significación estadística, con los agricultores mostrando también una mayor frecuencia de ambos síntomas. En la Tabla 17 se detallan los signos por sistemas referidos por la población de estudio.

Tabla 17. Signos y síntomas clínicos referidos por la población de estudio, clasificados por sistemas orgánicos.

Sistema Orgánico	Signos y síntomas clínicos	Controles				Expuestos				Total				p valor *
		Si		No		Si		No		Si		No		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
General	<i>Fatiga</i>	16	13,4	17	14,3	21	17,6	30	25,2	37	31,1	47	39,5	0,510
	<i>Fiebre</i>	7	5,9	26	21,8	16	13,4	35	29,4	23	19,3	61	51,2	0,308
Cardiovascular	<i>Dolor en el pecho</i>	11	9,2	22	18,5	23	19,3	28	23,5	34	28,6	50	42,0	0,283
	<i>Hipertensión</i>	10	8,4	23	19,3	17	14,3	34	28,6	27	22,7	57	47,9	0,771
	<i>Hipotensión</i>	1	0,8	32	26,9	4	3,4	47	39,5	5	4,2	79	66,4	0,644
	<i>Palpitaciones</i>	8	6,7	25	21,0	24	20,2	27	22,7	32	26,9	52	43,7	0,035
	<i>Taquicardia</i>	5	4,2	28	23,5	12	10,1	39	32,8	17	14,3	67	56,3	0,351
	<i>Orina frecuente</i>	18	15,1	15	12,6	20	16,8	31	26,0	38	31,9	46	38,6	0,168
Urinario	<i>Sangre en orina</i>	-	-	33	27,7	1	0,8	50	42,0	1	0,8	83	69,7	0,999
	<i>Oliguria</i>	9	7,6	24	20,2	13	10,9	38	31,9	22	18,5	62	52,1	0,856
	<i>Proteinuria</i>	1	0,8	32	26,9	1	0,8	50	42,0	2	1,7	82	68,9	0,999
	<i>Cambios en el gusto</i>	5	4,2	28	23,5	12	10,1	39	32,8	17	14,3	67	56,3	0,351
Nervioso	<i>Ansiedad</i>	5	4,2	28	23,5	21	17,6	30	25,2	26	21,8	58	48,7	0,012
	<i>Problemas para caminar</i>	21	17,6	12	10,1	26	21,8	25	21,0	47	39,5	37	31,1	0,254
	<i>Visión borrosa</i>	20	16,8	13	10,9	33	27,7	18	15,1	53	44,5	31	26,0	0,617
	<i>Desmayo</i>	4	3,4	29	24,4	8	6,7	43	36,1	12	10,1	72	60,5	0,755
	<i>Convulsiones</i>	-	-	33	27,7	1	0,8	50	42,0	1	0,8	83	69,7	0,999
	<i>Sudoración profusa</i>	11	9,2	22	18,5	27	22,7	24	20,2	38	31,9	46	38,6	0,078
	<i>Desvanecimiento</i>	13	10,9	20	16,8	20	16,8	31	26,0	33	27,7	51	42,8	0,956
	<i>Dolor de cabeza</i>	19	16,0	14	11,8	34	28,6	17	14,3	53	44,5	31	26,0	0,333
	<i>Pérdida de la memoria</i>	13	10,9	20	16,8	29	24,4	22	18,5	42	35,3	42	35,3	0,118
	<i>Dolor muscular</i>	18	15,1	15	12,6	32	26,9	19	16,0	50	42,0	34	28,6	0,455
	<i>Rigidez muscular</i>	11	9,2	22	18,5	27	22,7	24	20,2	38	31,9	46	38,6	0,078
	<i>Parálisis</i>			33	27,7	5	4,2	46	38,6	5	4,2	79	66,4	0,151
	<i>Salivación</i>	7	5,9	26	21,8	9	7,6	42	35,3	16	13,4	68	57,1	0,684
	Digestivo	<i>Pérdida de apetito</i>	8	6,7	25	21,0	12	10,1	39	32,8	20	16,8	64	53,8
<i>Constipación</i>		9	7,6	24	20,2	15	12,6	36	30,2	24	20,2	60	50,4	0,832
<i>Diarrea</i>		5	4,2	28	23,5	5	4,2	46	38,6	10	8,4	74	62,2	0,504
<i>Sangre en heces</i>		3	2,5	30	25,2	4	3,4	47	39,5	7	5,9	77	64,7	0,999
<i>Náuseas</i>		8	6,7	25	21,0	13	10,9	38	31,9	21	17,6	63	52,9	0,897
<i>Dolor abdominal</i>		17	14,3	16	13,4	26	21,8	25	21,0	43	36,1	41	34,4	0,962
<i>Vómito</i>		4	3,4	29	24,4	5	4,2	46	38,6	9	7,6	75	63,0	0,733

Sistema Orgánico	Signos y síntomas clínicos	Controles				Expuestos				Total				p valor *
		Si		No		Si		No		Si		No		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Visual	Quemadura ocular	4	3,4	29	24,4	2	1,7	49	41,2	6	5,0	78	65,5	0,205
	Conjuntivitis	4	3,4	29	24,4	8	6,7	43	36,1	12	10,1	72	60,5	0,757
	Irritación ocular	13	10,9	20	16,8	25	21,0	26	21,8	38	31,9	46	38,6	0,387
	Lagrimo	16	13,4	17	14,3	22	18,5	29	24,4	38	31,9	46	38,6	0,613
Tegumentario	Quemadura de piel	2	1,7	31	26,0	5	4,2	46	38,6	7	5,9	77	64,7	0,699
	Enrojecimiento	5	4,2	28	23,5	8	6,7	43	36,1	13	10,9	71	59,6	0,947
	Picazón	15	12,6	18	15,1	21	17,6	30	25,2	36	30,2	48	40,3	0,699
Respiratorio	Asma	3	2,5	30	25,2	2	1,7	49	41,2	5	4,2	79	66,4	0,377
	Tos	13	10,9	20	16,8	23	19,3	28	23,5	36	30,2	48	40,3	0,606
	Cianosis	1	0,8	32	26,9	1	0,8	50	42,0	2	1,7	82	68,9	0,999
	Dificultad para respirar	11	9,2	22	18,5	16	13,4	35	29,4	27	22,7	57	47,9	0,851

*Test de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher al comparar el grupo control con el expuesto

8.1.2. Evaluación del riesgo químico por exposición a plaguicidas organofosforados

Se identificaron tres procesos que involucraban la manipulación de plaguicidas: 1) preparación y mezcla, 2) aplicación de plaguicidas y 3) eliminación de residuos, que se asociaron a 6 tareas desarrolladas en el lugar de residencia de los trabajadores y en el cultivo. Dichas tareas incluían el transporte, la preparación y el tratamiento de los cultivos, así como el lavado de los contenedores (tanques de aspersión) y lavado y eliminación de envases de plaguicidas (Tabla 18).

El transporte de plaguicidas y la eliminación de envases, se consideraron tareas no rutinarias debido a su baja frecuencia de ejecución (una o dos veces al mes): el resto de las tareas fueron descritas como rutinarias. El peligro químico identificado se registró en forma de líquidos, gases y vapores (Tabla 18).

Dentro de los posibles efectos de la exposición a plaguicidas se contemplaron la intoxicación aguda, el daño hepático y la alteración del SNC (Tabla 18).

Como controles existentes en la fuente, se identificó la existencia de etiquetas de los envases, y fichas de seguridad que únicamente fueron considerados por los agricultores en el momento de adquirir el plaguicida, transportarlo y durante la preparación (dilución y mezcla); en la ejecución de las demás tareas, no era considerada la información contenida en dichos elementos (Tabla 18).

No se identificaron controles en el medio ambiente de trabajo. En cuanto a controles a nivel individual, los agricultores refirieron el uso de overol (mono), guantes de nitrilo, sombrero y botas de caucho. Sin embargo, no refirieron el uso de mascarillas con filtros para plaguicidas ni gafas de protección, ni protectores de espalda impermeables que aislaran el contenedor de aplicación de la piel de la espalda, pese a que se evidenció que la mayoría de los contenedores presentaban fugas (Tabla 18).

Todas las tareas, obtuvieron valoración de riesgo alta cuya condición debe ser corregida de inmediato y se recomienda no continuar el desarrollo de las actividades hasta tanto no sean intervenidas las condiciones que dan la valoración de riesgo alta (Tabla 18).

Tabla 18. Evaluación del riesgo por exposición a plaguicidas según el Método GTC 45.

Proceso	Zona/Lugar	Tarea	Actividad	Rutinaria	Identificación de peligro		Efectos Posibles	Controles existentes			Evaluación del riesgo						
					Clasificación	Descripción		Fuente	Medio	Individuo	ND	NE	NP	INP	NC	NR	INR
Preparación y mezcla	Lugar de residencia	Transporte de plaguicidas	Transportar los plaguicidas desde el lugar de comercialización hasta el lugar de residencia y posteriormente al lugar del cultivo.	No	Químico	Gases y vapores	Intoxicación aguda Daño hepático Alteración del SNC	Etiquetas de los envases, Fichas de seguridad	No	No	6	1	6	Medio	25	150	II
	Cultivo	Preparación de plaguicidas	Diluir los plaguicidas y envasarlos en el tanque de aspersión.	Si	Químico	Gases y vapores	Intoxicación aguda Daño hepático Alteración del SNC	Etiquetas de los envases	No	Guantes de nitrilo	10	2	20	Alto.	100	2000	I
Aplicación de plaguicidas	Cultivo	Aplicación a los cultivos	Aplicar el plaguicida sobre el cultivo utilizando sistema de aspersión manual conformado por tanques de espalda y bombas de dosificación manual.	Si	Químico	Líquidos, nieblas y rocíos	Intoxicación aguda Daño hepático Alteración del SNC	No	No	Overol (mono) Guantes de nitrilo Sombrero Botas de caucho	10	3	30	Muy Alto	100	3000	I
Eliminación de residuos	Lugar de residencia	Lavado de contenedores del sistema de aspersión	Lavado del sistema de aspersión manual (tanques de espalda) y mangueras y bombas de dosificación manual.	Si	Químico	Líquidos Gases y vapores	Intoxicación aguda Daño hepático Alteración del SNC	No	No	Overol (mono) Guantes de nitrilo Sombrero Botas de caucho	10	2	20	Alto.	25	500	II
		Lavado de envases de plaguicidas	Lavado de los envases que contienen los plaguicidas en presentación comercial.	Si	Químico	Líquidos Gases y vapores	Intoxicación aguda Daño hepático Alteración del SNC	No	No	Guantes de nitrilo Sombrero Botas de caucho	10	2	20	Alto.	25	500	II
		Eliminación de envases de plaguicidas.	Eliminación de los envases que contienen los plaguicidas en presentación comercial.	No	Químico	Líquidos Gases y vapores	Intoxicación aguda Daño hepático Alteración del SNC	No	No	No	10	1	10	Alto.	25	250	II

ND= Nivel de Deficiencia; NE = Nivel de Exposición; NP = Nivel de Probabilidad; INP = Interpretación del Nivel de Probabilidad; NC = Nivel de consecuencia; NR = Nivel de Riesgo; INR = Interpretación del Nivel de Riesgo

8.1.3. Evaluación del daño órgano-específico en exposición a plaguicidas

8.1.3.1. Colinesterasas como biomarcadores enzimáticos clásicos

Las colinesterasas (BChE y AChE) se evaluaron en dos momentos diferentes del estudio: al inicio (periodo basal) y a los 30 y 90 días, respectivamente, correspondientes a sus periodos de recuperación de actividad en caso de que se hubiera producido un descenso de su actividad por la exposición a plaguicidas.

La actividad AChE se determinó en 42 participantes del estudio (36 agricultores y 6 controles) que acudieron a la toma de muestra en los dos momentos de estudio. El 27,8 % de la población agricultora (10 individuos) presentaron un descenso de la actividad AChE por debajo del 70%, frente a ningún individuo del grupo control (Tabla 19).

Tabla 19. Reducción de la actividad AChE en la población de estudio.

Población	N	Reducción de la actividad de la AChE		
		Sin Reducción	Hasta 70%	Menor de 70%
Agricultores	36	7	19	10
Control	6	0	6	0
Total	42	7	25	10

Valor de referencia: AChE: Reducción de la actividad hasta 70% del valor basal individual (Obiols, 2002).

En la Tabla 20 se presenta el análisis estadístico de los niveles de AChE y BChE de la población de estudio (en su conjunto y estratificada por exposición) en los dos periodos de estudio. Se

observan diferencias significativas en la AChE entre ambos periodos para cada una de las poblaciones y en la población total. La BChE también presenta diferencias significativas entre ambos periodos para la población control y en el total de la población. Sin embargo, en la población agrícola no se observaron diferencias significativas entre ambos periodos.

La AChE mostró un descenso en el grupo de agricultores y el grupo control, mientras que la BChE presentó un aumento significativo solo en el grupo control (Tabla 20). En la Tabla 21 se muestran los resultados del análisis de modelos mixtos con medidas repetidas de las dos colinesterasas ajustados por posibles confusores, que permite una buena aproximación al análisis longitudinal de los datos en las dos poblaciones de estudio. Aunque los agricultores mostraron niveles más bajos de AChE y BChE a los 90 y 30 días, respectivamente, que los controles, no se observan diferencias significativas en la diferencia de medias (coeficiente β) teniendo en cuenta ambos periodos de estudio.

Tabla 20. Niveles de AChE y BChE en sangre de la población de estudio (total y estratificada por exposición) en los dos periodos de estudio.

	<i>Periodo Basal</i>							<i>A los 30 o 90 días</i>							<i>p valor^a</i>
	<i>n</i>	<i>MG</i>	<i>DEG</i>	<i>MED</i>	<i>MA</i>	<i>P25</i>	<i>P75</i>	<i>n</i>	<i>MG</i>	<i>DEG</i>	<i>MED</i>	<i>MA</i>	<i>P25</i>	<i>P75</i>	
<i>Agricultores</i>															
AChE	50	146,4	19,6	157	147,9	139,5	162	37	0	41,6	122	113,6	107	136	<0,001*
BChE	50	6491,1	2300,8	6893	6902,2	5323,5	8120,3	37	7302,6	2238,8	7492,5	7643,0	5760,3	9207,3	0,160
<i>Control</i>															
AChE	13	149,1	16,8	158	150	147	163	6	126,8	12,3	130,5	127,3	123	135	0,025*
BChE	13	6387,2	2358,9	6379	6809,3	4940	8561	6	7810,5	1781,7	7975,5	7996,0	6922,5	8849,8	0,040*
<i>Total</i>															
AChE	63	147,0	19,0	157	148,3	140	162	43	0	39,3	123	115,4	108	136	<0,001*
BChE	63	6449,5	2310,2	6768	6865,2	5070	8261,5	43	7480,1	2077,3	7720	7769,1	6670,3	9176	0,016*

Unidades: AChE (colinesterasa eritorcitaria; UpH/hora), BChE (pseudocolinesterasa o colinesterasa sérica; U/L).

Periodos: BChE basal y a los 30 días y AChE basal y a los 90 días.

Valores de referencia: AChE: Reducción de la actividad al 70% del valor basal individual (Obiols, 2002), BChE: Valor máximo 10354 U/L (Restrepo-Cortés et al., 2017).

n: número de muestras; *MG:* Media geométrica; *DEG:* Desviación estándar geométrica; *MA:* Media aritmética; *MED:* Mediana; *P25:* percentil 25; *P75:* percentil 75

^a Prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas

Tabla 21. Análisis de modelos mixtos de niveles séricos de AChE (UpH/h) y BChE (U/l) en la población de estudio (agricultores y controles) durante los dos períodos de estudio (basal vs. 30 o 90 días)¹

	Periodo basal		30 ó 90 días		Coeficiente β	<i>p</i>
	Agricultores	Controles	Agricultores	Controles		
AChE (n=64)	149,6 ± 4,9	151,3 ± 6,4	115,8 ± 7,5	129,4 ± 16,2	11,9 (-22,9; 46,7)	0,494
BChE (n=64)	6933,5 ± 496,8	6896,8 ± 549,6	7662,5 ± 507,7	8117,0 ± 595,3	491,2 (-945,8; 1928,2)	0,498

¹ Análisis de modelos mixtos ajustados por período de exposición (basal vs. 30 ó 90 días), agricultores vs. controles, sexo, edad, tabaco, alcohol y el término de interacción [período de exposición basal *versus* 30 ó 90 días] × [controles vs. agricultores].

Unidades: U/l

Los datos corresponden a media ± error estándar. El coeficiente β de efectos fijos representa la diferencia entre grupos (agricultores – controles) entre el periodo basal con respecto a los 30 o 90 días. Esta diferencia de medias se calculó de la siguiente forma: (media de los agricultores – media de los controles en periodo basal) – (media de los agricultores – media de los controles a los 30 o 90 días).

p: significación estadística del coeficiente β del término de interacción [agricultores vs. controles] × [periodo basal vs. 30 ó 90 días].

8.1.3.2. Biomarcadores convencionales de química clínica

En la Tabla 22 se presenta el análisis descriptivo de los biomarcadores convencionales de química clínica en sangre: urea, ácido úrico, AST FAL, ALT, GGT, Creatinina, LDH, GLI y CK. Los agricultores presentaron niveles significativamente mayores de GGT, AST, ALT, urea y CREA con respecto al grupo control. Los demás biomarcadores no mostraron diferencias significativas (Tabla 22).

El promedio de GLI basal de ambas poblaciones (105,7 mg/dL agricultores y 105,1 mg/dL control) se encuentra ligeramente por encima del valor de referencia, aunque no se observan diferencias significativas entre ambos grupos. El valor más alto de los controles fue 171 mg/dL y de 140 mg/dL de los agricultores (Tabla 22). Los valores en ambas poblaciones presentan dispersión similar con datos concentrados alrededor del valor promedio (Figura 9-a).

La GGT registró valores promedio dentro del rango de referencia en ambos grupos (26,7 U/L en agricultores y 19,3 U/L control). Los valores más altos fueron de 96 U/L en agricultores frente a 50 U/L en los controles, presentando diferencias estadísticamente significativas entre las poblaciones (Tabla 22). En general, los agricultores mostraron valores más elevados de GGT que los controles, así como valores atípicos altos, lo que generó mayor dispersión de los datos (Figura 9-b).

El valor promedio de ALT es más alto y por encima del límite superior del rango de referencia en la población control (45.0 U/L) con respecto a los agricultores (33,7 U/L). El valor máximo de ALT obtenido en ambas poblaciones de estudio fue de 109 U/L en agricultores y 549 U/L en controles,

con diferencias estadísticamente significativas (Tabla 22). Los valores de ALT se encuentran más dispersos en la población de agricultores, pero con valores atípicos más bajos que en la población control (Figura 9-c).

En agricultores el valor promedio de AST se situó por encima del límite superior del rango de referencia (45,2 U/L) y valor máximo fue de 239 U/L. La población control presentó un valor promedio de 27,3 U/L, dentro del rango de referencia y un valor máximo de 87 U/L, muy inferior al valor máximo de la población agrícola. Ambos grupos mostraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 22). Los valores observados en la población agrícola están más dispersos mientras que los de la población control muestran menor dispersión de los datos, estando concentrados cerca del promedio (Figura 9-d).

La LDH mostró valores promedio dentro del rango de referencia en ambas poblaciones (319,1 U/L agricultores y 332,8 U/L control); sin embargo, sus valores máximos se encuentran muy por encima del límite superior del rango de referencia (512 U/L agricultores y 545 U/L control). No obstante, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones (Tabla 22). Aunque ambas poblaciones presentan valores dispersos; en agricultores se concentran alrededor del promedio y en controles por debajo del promedio (Figura 9-e).

Tabla 22. Análisis estadístico de los niveles de biomarcadores convencionales de química clínica en sangre en las dos poblaciones de estudio (agricultores y controles).

Población	Parámetros Estadísticos	Biomarcador									
		GLI (mg/dL)	GGT (U/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	LDH (U/L)	CREA (mg/dL)	Ac. Úrico (mg/dL)	Urea (mg/dL)	FAL (U/L)	CK (U/L)
Agricultores	Promedio	105,7	26,7	33,7	45,2	319,1	1,0	4,4	40,0	68,8	177,2
	Mínimo	86,0	0,0	15,0	19,0	226,0	0,4	1,7	25,0	0,0	83,0
	Máximo	140,0	96,0	109,0	239,0	512,0	1,9	6,5	61,0	142,0	401,0
	Desviación Estándar	12,5	16,7	94,3	38,8	55,2	0,3	1,2	8,8	26,5	186,7
Control	Promedio	105,1	19,3	45,0	27,3	332,8	1,1	4,3	32,4	74,0	159,3
	Mínimo	82,0	0,0	10,0	16,0	232,0	0,5	2,0	22,0	51,0	22,0
	Máximo	171,0	50,0	549,00	87,0	545,0	1,6	7,5	51,0	117,0	895,0
	Desviación Estándar	17,2	9,9	20,84	12,9	89,3	0,3	1,5	7,8	15,1	74,2
	Valor P <i>Prueba de U de Mann Whitney</i>	0,615	0,008*	0,020*	0,002*	0,682	0,823	0,437	0,002*	0,596	0,011*
	Valores de Referencia (McPherson y Pincus, 2022)	70 - 100	6 - 28	4 - 36	8 - 33	105 - 333	0,6 - 1,3	3,5 - 7,2	6 - 20	20 - 130	Hombres: 30-200 Mujeres: 29-168

El n de la población varía debido a la pérdida de participantes, hemólisis de las muestras o cantidades insuficientes en el momento del procesamiento: GLU (n=80; agricultores=50; control=30); GGT, ALT y AST (N=83; agricultores=50; control=33); CREA, Ac. úrico, Urea, FAL y CK (n=84; agricultores=51; control=33).

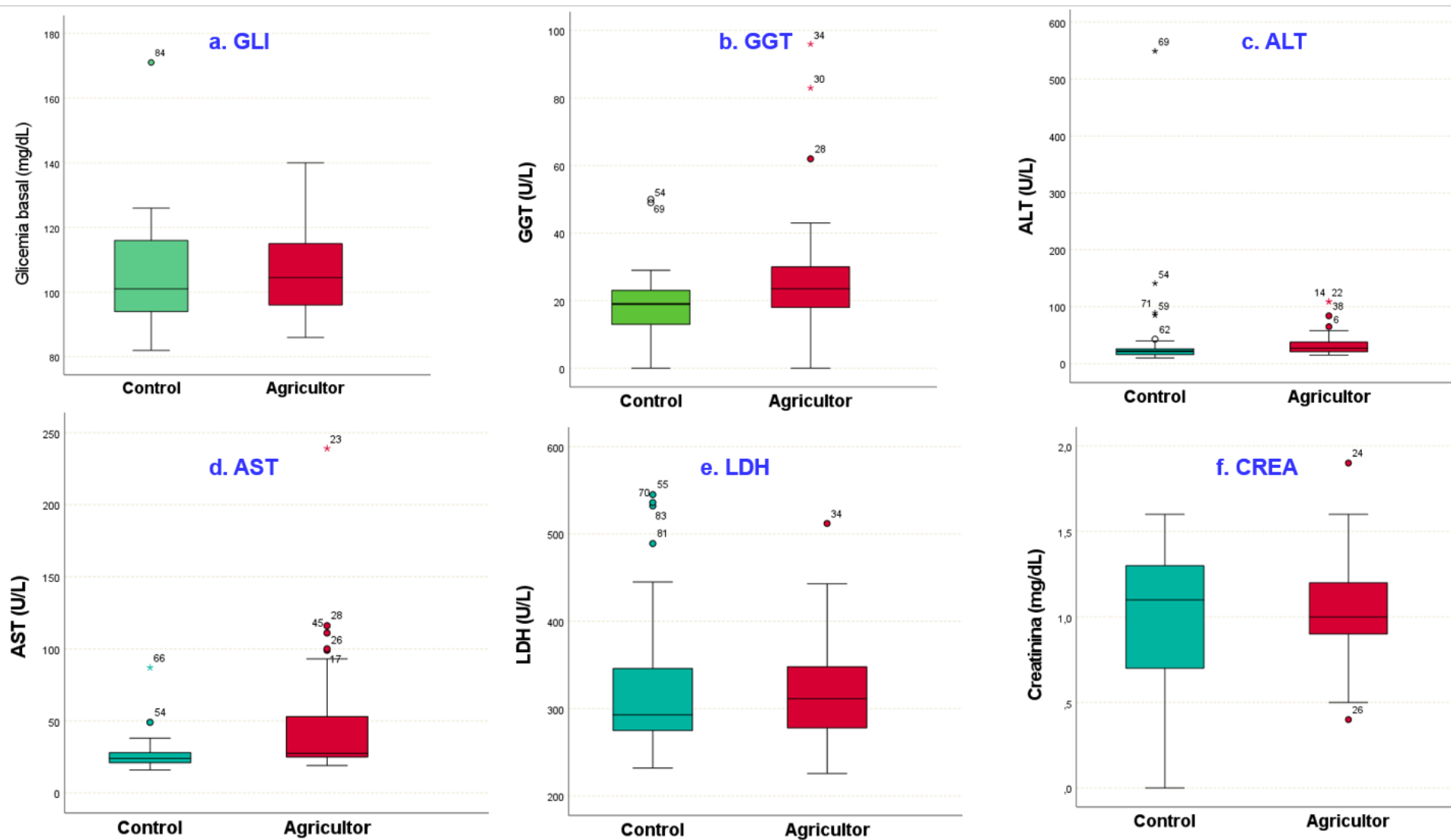


Figura 9. Diagrama de caja y bigotes de cada biomarcador convencional de química clínica en agricultores y controles

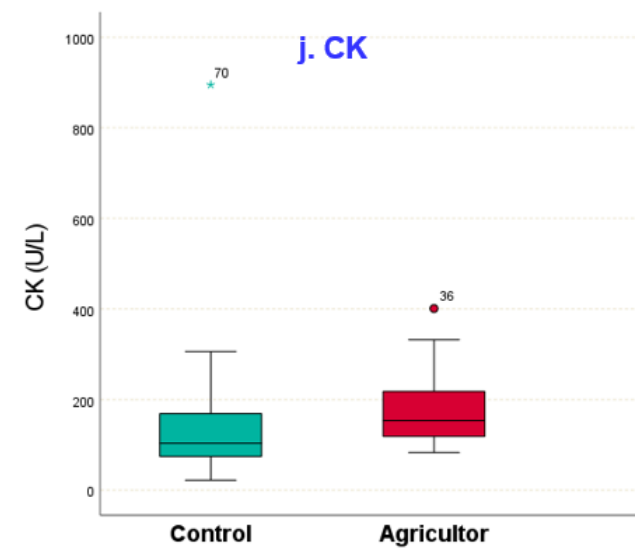
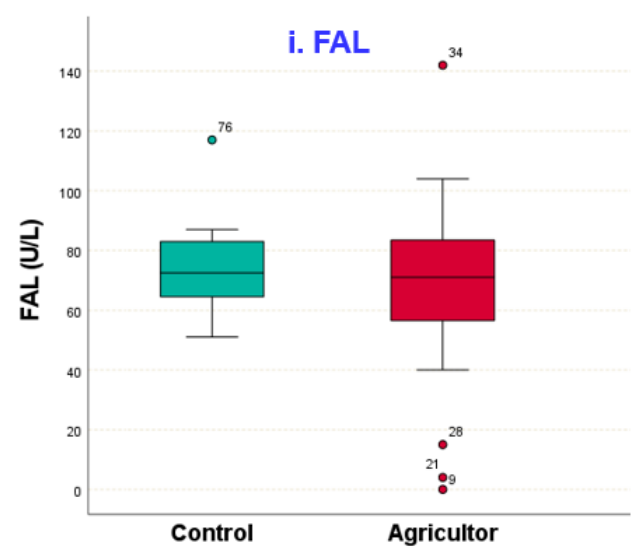
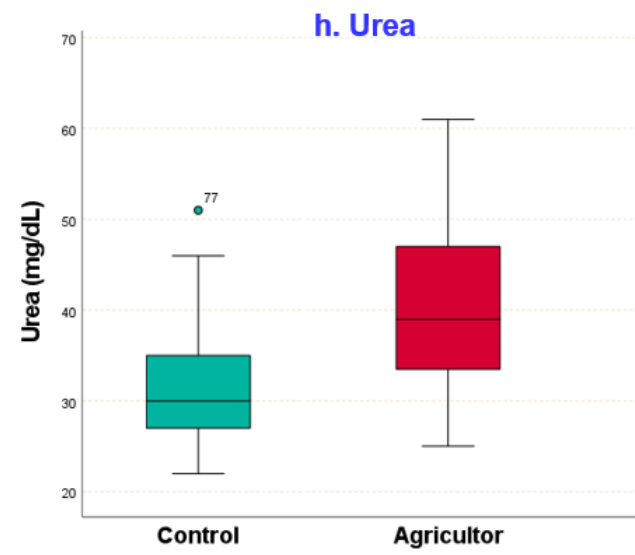
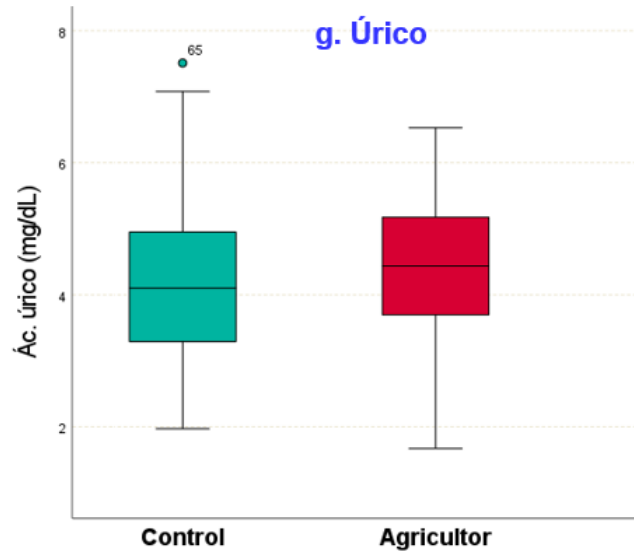


Figura 9 (continuación). Diagrama de caja y bigotes de cada biomarcador convencional de química clínica en agricultores y controles

En ambas poblaciones la CREA mostró valores promedio dentro del rango de referencia (1,03 mg/dL agricultores y 1,05 mg/dL control). Sin embargo, los valores máximos se encontraban fuera del mismo (1,90 mg/dL en agricultores y 1,60 mg/dL en controles). No obstante, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones (Tabla 22). En agricultores, se observa una menor dispersión de los valores pese a que existen algunos atípicos (Figura 9-f).

En cuanto al ácido úrico, el promedio de ambas poblaciones se sitúa dentro del rango de referencia (4,4 mg/dL en agricultores y 4,3 mg/dL en controles). En cuanto a los valores máximos, en la población agricultora se encuentra dentro del rango de referencia (6,5 mg/dL) mientras que en el grupo control lo excede (7,5 mg/dL). Sin embargo, no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones (Tabla 22). En ambas los datos se perciben dispersos; sin embargo, en agricultores, los valores se sitúan alrededor del promedio, mientras que en el grupo control se encuentran por encima (Figura 9-g).

Los valores de urea se encuentran en general altos, con el promedio de ambas poblaciones excediendo el límite superior del rango de referencia (40,0 mg/dL en agricultores y 32,4 mg/dL en controles). Los valores máximos de urea en agricultores y controles fueron de 61,0 mg/dL y 51,0 mg/dL, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones (Tabla 22). Los datos en la población control se encontraron menos dispersos y concentrados hacia niveles menores en comparación con los agricultores (Figura 9-h).

La FAL mostró valores promedio dentro del rango de referencia en ambas poblaciones (68,9 U/L en agricultores y 74,0 U/L en controles). El valor máximo de FAL de la población agricultora se encontró fuera del límite superior del rango de referencia (142,0 U/L) mientras que el del grupo

control se encontraba dentro del mismo (117,0 U/L). No hay diferencias estadísticamente significativas entre las poblaciones (Tabla 22). Los valores se percibieron menos dispersos y con menos datos atípicos concentrados hacia la media (Figura 9-i).

La CK mostró valores promedio dentro del rango de referencia en ambas poblaciones (177,2 U/L en agricultores y 159,3 U/L en controles). Sin embargo, los niveles máximos excedieron el límite superior del rango de referencia (401,0 U/L en agricultores y 895,0 U/L en controles), presentando diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones (Tabla 22). La dispersión de los datos se percibe similar en las dos poblaciones, con más datos atípicos en el grupo de agricultores y concentrados hacia niveles más altos (Figura 9-j).

La PCR en sangre mostró 7 resultados reactivos correspondientes a 1 agricultor y 6 controles, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre las dos poblaciones (Tabla 23).

Tabla 23. Resultados de PCR en sangre mediante técnica de aglutinación por látex.

Biomarcador	Población	Reactivo	No Reactivo	N	p valor *
PCR	Agricultores	1	50	51	0,009
	Control	6	27	33	
	Total	7	77	84	

**Test de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher*

La Tabla 24 presenta los resultados del análisis de correlación de Spearman de los biomarcadores convencionales de química clínica. En ningún caso se observa correlación alta o muy alta. Tanto GLI como LDH no mostraron correlación significativa con ningún otro parámetro

bioquímico estudiado. La AST, FAL, CREA, urea y ácido úrico tan solo mostraron correlación significativa con AChE2, La GGT presentó una correlación positiva con CREA, ácido úrico y CK y negativa con la BChE2. La ALT mostró correlación positiva con Urea, ácido úrico, AChE1 y AChE2. La BChE2 mostró una correlación significativa e inversa con GGT y AST; mientras que con la CK mostró una correlación significativa y directa, La BChE1 mostró una correlación positiva con CK y AChE2, mientras que la BChE2 mostró una correlación inversa con GGT y AST y directa con CK. Por su parte, la AChE1 mostró una correlación significativa y directa con la AChE2; sin embargo, la BChE1 no mostró correlación significativa con BChE2.

Tabla 24. Análisis de correlación de Spearman de los biomarcadores convencionales de química clínica y biomarcadores enzimáticos entre sí.

Biomarcador	GLI	LDH	GGT	ALT	AST	CREA	Ac. úrico	Urea	FAL	CK	AChE 1	AChE 2	BChE 1
LDH	0,056												
GGT	-0,004	0,292											
ALT	-0,032	0,119	0,290										
AST	-0,129	0,065	0,247	0,041									
CREA	0,155	0,002	0,167*	0,098	-0,133								
Ac. úrico	-0,120	-0,055	0,154*	0,284**	-0,173	0,109							
Urea	-0,063	0,129	-0,034	0,118*	0,095	-0,109	-0,079						
FAL	-0,153	0,093	0,110	-0,056	-0,058	0,048	0,098	-0,163					
CK	0,240	0,585	0,139*	0,027	0,013	0,134	0,091	0,102	0,144				
AChE1	0,013	0,102	0,073	-0,188*	0,035	-0,17	0,046	-0,162	-0,083	-0,047			
AChE2	-0,147	0,001	0,058	-0,292**	-0,146*	-0,108*	0,142*	-0,142*	-0,164*	-0,142*	0,159*		
BChE1	-0,074	0,139	0,044	0,062	-0,013	0,012	0,137	0,191	0,103	0,333**	-0,067	0,136*	
BChE2	0,244	0,014	-0,107*	-0,014	-0,216**	0,09	0,155	-0,072	0,002	0,371**	-0,065	0,100	0,180

AChE1 y BChE1: periodo basal 1; AChE2 y BChE2: a los 90 y 30 días del periodo basal, respectivamente.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

8.1.3.3. Evaluación de alteraciones citogenéticas

La Tabla 25 presenta los resultados del análisis estadístico de las alteraciones citogenéticas, evaluadas mediante los siguientes indicadores: cromatina condensada, cariorrexis, células picnóticas, células en cariólisis, células binucleadas y micronúcleos, registrando los recuentos de las células obtenidas de la mejilla izquierda y la mejilla derecha.

La cariorrexis fue el indicador de alteración citogenética asociada a muerte celular más frecuentemente observado en los recuentos de mucosa bucal tanto de la población agricultora como en el grupo control.

Los micronúcleos presentaron un promedio mayor de aparición en los recuentos de la población agricultora (1,514) que en el grupo control (0,789). El valor máximo en agricultores fue de 9 micronúcleos y de 3 en la población control. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en las alteraciones citogenéticas asociadas a muerte celular, en la frecuencia de micronúcleos y en la de células binucleadas, determinadas mediante la prueba *U* de Mann-Whitney.

Por su parte, el promedio de recuento de células binucleadas fue más alto en la población agricultora (1,457) que en el grupo control (1,000), siendo el valor máximo en el grupo de agricultores de 6 células mientras que en el grupo control fue de 2. No se identificaron yemas nucleares.

Tabla 25. Análisis estadístico de las alteraciones citogenéticas observadas en los dos grupos de estudio

Población	Parámetros Estadísticos	Alteraciones citogenéticas					
		Cromatina Condensada	Cariorrexis	Picnosis	Cariolisis	Binucleadas	Micronúcleos
Agricultores (N=35)	Media	4,4	10,9	2,6	0,4	1,5	1,5
	Mediana	3,0	7	2,0	0	1,0	1,0
	Moda	0	2	0	0	0	0
	Desviación estándar	5,4	12,9	2,5	0,8	1,7	1,9
	Rango	0 - 24,0	0 - 65,0	0 - 8,0	0 - 3,0	0 - 6,0	0 - 9,0
	Intervalo intercuartílico (P25-P75)	2,0 - 7,7	3,5 - 17,5	1,0 - 5,0	0 - 0	0 - 1,7	0,2 - 3,0
Control (N=18)	Media	4,1	11,8	3,2	0,8	1,0	0,8
	Mediana	3,0	4,0	2,0	0	1,0	1,0
	Moda	2,0	4,0	1,0	0	1,0	0
	Desviación estándar	4,0	21,1	3,9	1,5	0,8	0,9
	Rango	0 - 18,0	0 - 91,0	0 - 15,0	0 - 6,0	0 - 2,0	0 - 3,0
	Intervalo intercuartílico (P25-P75)	4,5 - 11,5	6,5 - 51,5	1,0 - 8,0	0 - 0,5	0,5 - 1,5	0,5 - 1,0
p valor (Prueba U de Mann-Whitney)		0,311	0,850	1,000	0,865	1,000	0,396

Recuento en 2000 células diferenciadas en cada mejilla (en la tabla se presenta la suma de las dos mejillas)

8.2. Sector Sanitario

8.2.1. Caracterización de la población de estudio

Este estudio se llevó a cabo en el Hospital San Antonio (Cundinamarca, norte de Bogotá), donde se implementó el uso de glutaraldehído al 2% como desinfectante antes de la pandemia de COVID-19. En el momento del estudio, el glutaraldehído se utilizaba como desinfectante del instrumental hospitalario reutilizable y del equipo médico por inmersión, y para las superficies mediante pulverización con bombas pulverizadoras manuales.

El 67% de los participantes trabajaba en asistencia hospitalaria, el 25% en áreas administrativas y el 8% fuera del hospital, prestando asistencia médica y apoyo en ambulancia (Tabla 26).

Tabla 26. Distribución de trabajadores por lugar de trabajo

<i>Lugar de Trabajo</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Áreas administrativas	11	25,0%
Asistencia Hospitalaria	30	67,0%
Extrahospitalaria	4	8,0%
Total	45	100%

8.2.1.1. Sexo y Edad

Para el análisis de sexo y edad los participantes se agruparon en función de si su actividad laboral presentaba a priori una mayor o menor exposición a glutaraldehído. El grupo con mayor

exposición estaría constituido por aquellos cuyas tareas laborales implica la aplicación de protocolos de desinfección durante la atención clínica y cuidado de los pacientes. por el contrario, el grupo de menor exposición desarrollaba sus actividades laborales en las áreas administrativas del hospital, apoyando la gestión administrativa de ingreso y alta hospitalaria sin contacto directo con la atención clínica de pacientes.

Del total de los participantes en el estudio, el 84% eran mujeres (64,4% dedicadas al cuidado de los pacientes y el 20% a labores administrativas) y el 15,6% hombres (11,1% en atención al paciente y el 4,4% en labores administrativas). No se observaron diferencias estadísticamente significativas asociadas por sexo al comparar por actividad laboral (administrativas y cuidado de pacientes). En la Tabla 27 se presenta la distribución según sexo y grupo por actividades laborales.

Tabla 27. Distribución de sexo según grupo por actividades laborales.

Sexo	Grupo por actividades laborales						p valor *
	Administrativas		Cuidado de Pacientes		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Femenino	9	20,0	29	64,4	38	84,4	
Masculino	2	4,4	5	11,1	7	15,6	0,782
Total	11	24,4	34	75,6	45	100,0	

*Test de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher

La edad media de la población fue de $34,0 \pm 10,6$ años, con un mínimo de 21 y un máximo de 59 años. El grupo correspondiente al cuidado de pacientes presenta población más joven y población más vieja, generando una desviación estándar mayor que la del grupo de administrativos, evidenciándose diferencias estadísticamente significativas al comparar la edad por las

actividades laborales reportadas (cuidado del paciente y administrativos). En la Tabla 28 se presenta la distribución según edad y grupo.

Tabla 28. Distribución por edad según el grupo actividades laborales

		<i>Edad</i>				<i>N</i>	<i>p valor *</i>
		<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación estándar</i>		
Grupo por actividades laborales	Administrativas	34	48	38,1	5,2	11	0,041
	Cuidado de Pacientes	21	59	32,6	11,5	34	
	Total	21	59	34,0	10,6	45	

*Test de la t de Student

8.2.1.2. Características de uso del glutaraldehído

El glutaraldehído fue el desinfectante usado en todos los procesos de limpieza y desinfección en el hospital, utilizándose mediante aspersion en la totalidad de las áreas, tanto hospitalarias como administrativas a partir del último trimestre del 2019, manteniéndose durante y después de la Pandemia COVID-19.

En el Hospital se establecieron un total de 7 GES: a) Administración, en el que se realizaban tareas administrativas; b) Consulta Externa, en el que se prestaban servicios médicos a pacientes externos no hospitalizados; c) RAE (Radiología, Ambulancia y Enfermería), en el que se prestaban servicios de apoyo a la atención de pacientes; d) Servicios Generales, en el que se agrupaba el personal encargado de la limpieza del hospital, incluyendo la preparación y carga de

desinfectantes; e) Urgencias, en el que se atiende a pacientes graves que requieren atención inmediata; f) Hospitalización, en el que se ingresaba a pacientes con patologías médicas complejas; y g) Odontología, en el que el personal sanitario prestaba servicios odontológicos. En la Tabla 29 se detallan las características de la exposición laboral a glutaraldehído por puestos de trabajo y tareas del personal sanitario.

Los GES con mayor tiempo de exposición directa fueron: Servicios Generales, Emergencias y Odontología con periodos de 915, 1400 y 2000 min/semana por trabajador, la exposición residual en áreas administrativas y de cuidado de pacientes no críticos fue la menor exposición registrada (Tabla 29).

Tabla 29. Características de la exposición laboral a glutaraldehído por puestos de trabajo y tareas del personal sanitario.

Grupo de Exposición Similar (GES)	Cargo Ocupado	Tarea	Descripción de la exposición	Tipo de Exposición	Duración de la Exposición (min/semana por trabajador)
Administración	Administrativo de Facturación	Tareas administrativas que no requieren la preparación y posterior aplicación de desinfectantes.	Permanencia en instalaciones no críticas durante y después de la aplicación del desinfectante por el personal de limpieza durante la limpieza terminal. Aplicación única semanal, tiempo de exposición 15 min para cada área hospitalaria.	<i>Exposición residual</i>	15
Consulta Externa	Médicos	Atención sanitaria a pacientes no críticos que no requieren hospitalización.	Permanencia en instalaciones con baja carga microbiológica durante y después de la aplicación de desinfectante por el personal de limpieza durante la limpieza terminal (15 min, aplicación única semanal). Las superficies de trabajo y las herramientas son limpiadas diariamente por el personal de limpieza durante 10 min a lo largo de la jornada laboral, 6 días a la semana	<i>Exposición residual</i>	75
Hospitalización	Auxiliares de enfermería de hospitalización	Cuidado de pacientes en estado crítico que requieren hospitalización. Aplicación de desinfectantes en superficies, utensilios y habitaciones tras el alta del paciente.	Limpieza y desinfección cuando los pacientes abandonan el hospital (entre 5 y 8 altas semanales). La limpieza terminal, incluida la desinfección, dura 15 min.	<i>Exposición directa</i>	120
RAN	Técnicos de radiología	Atención ambulatoria y hospitalaria a pacientes que requieren transporte en ambulancia, seguimiento y apoyo diagnóstico especializado. Incluye la aplicación de desinfectantes.	<ul style="list-style-type: none"> Exposición directa: 1 ó 2 desinfecciones diarias de instrumental médico, mediante sprays y paños, 12 min/aplicación, 7 días a la semana. Exposición residual: 2 aplicaciones diarias, 10 min cada una, 7 días a la semana, más desinfección terminal, una única aplicación semanal de 60 min. El técnico de radiología no suele marcharse cuando se realiza la desinfección. 	<i>Exposición directa</i>	168
	Auxiliares de enfermería de ambulancia			<i>Exposición residual</i>	200
	Enfermeras jefe			<i>Exposición residual</i>	200

Grupo de Exposición Similar (GES)	Cargo Ocupado	Tarea	Descripción de la exposición	Tipo de Exposición	Duración de la Exposición (min/semana por trabajador)
Servicios Generales	Servicios generales	Aplicación de protocolos de limpieza y desinfección en todas las áreas del hospital. Incluye la preparación y aplicación de desinfectantes.	<ul style="list-style-type: none"> • Exposición directa: <ul style="list-style-type: none"> ○ Limpieza terminal de las 15 áreas del Hospital (aplicación de 30 min), una vez a la semana. ○ Desinfección de las habitaciones de los pacientes durante 10 min en el momento del alta hospitalaria (8 altas semanales). ○ Desinfección de las áreas hospitalarias, 5 min por área (hasta 8 áreas al día, 7 días a la semana). ○ Preparación de la solución y llenado de las bombas de pulverización (15 min al día, 7 días a la semana) • Exposición residual (30 min) al volver a entrar en las zonas limpiadas para reordenar el mobiliario y los elementos 	<i>Exposición directa</i>	915
				<i>Exposición residual</i>	450
Emergencias	Auxiliares de enfermería de urgencias	Cuidado de pacientes en estado crítico que requieren hospitalización y monitorización continua. Incluye la aplicación de desinfectantes.	<ul style="list-style-type: none"> • Desinfección de equipos e instrumentos, 5 min cada una, unas 40 desinfecciones diarias, 7 días a la semana. • Un día a la semana, limpieza terminal, tiempo estimado: 2 h. 	<i>Exposición directa</i>	1400
				<i>Exposición residual</i>	120
Odontología	Odontólogos	Servicios odontológicos ambulatorios. Incluye la preparación y aplicación de desinfectantes.	<ul style="list-style-type: none"> • Esterilización de instrumental a demanda. Tiempo estimado 40 min y 10 esterilizaciones diarias, 5 días a la semana. • Limpieza terminal por semana, tiempo estimado de exposición 15 min. • El personal se queda al final de la desinfección. 	<i>Exposición directa</i>	2000
				<i>Exposición residual</i>	15

Exposición residual: existe una exposición indirecta a los vapores derivados de la desinfección ambiental por pulverización. El trabajador sanitario no aplica el glutaraldehído.

Exposición directa: Manipulación y aplicación directa de glutaraldehído por el trabajador).

Limpieza terminal: es la limpieza/desinfección a fondo de todas las superficies, incluidos suelos y equipos reutilizables, ya sea en todo el centro sanitario o en una sala/departamento/unidad individual. En el caso de pacientes hospitalizados, la limpieza terminal se realiza cuando un paciente es dado de alta y las instalaciones se preparan para la admisión de un nuevo paciente. En el caso de áreas no críticas, la limpieza terminal se realiza una vez a la semana.

8.2.1.3. Prácticas ocupacionales

Todos los trabajadores relacionados con el cuidado de los pacientes refirieron el uso de guantes de nitrilo mientras que los trabajadores de servicios generales usaban guantes de goma.

Únicamente los trabajadores del área de servicios generales utilizaban mascarillas con filtros para gases y vapores como elemento de protección respiratoria durante las tareas de preparación de la solución de glutaraldehído y aspersión ambiental en las áreas hospitalarias. Una vez finalizada la aspersión, se retiraba la mascarilla con filtro de gases y vapores, pero los filtros no eran cambiados de manera periódica según la recomendación del fabricante (cada 40 horas o 30 días) sino que se cambiaban cada tres meses. Los demás trabajadores usaban mascarilla quirúrgica durante la jornada laboral, independientemente de los escenarios de exposición, y ningún trabajador utilizaba protección para los ojos.

También se observó que los trabajadores no abandonaban el área de trabajo durante la desinfección ambiental, por lo tanto, no se garantizaba la disminución de la carga de glutaraldehído antes de continuar las labores en el espacio sometido a aspersión. Al inspeccionar las instalaciones físicas del hospital, no se evidenció sistema de extracción localizada y tan solo se identificaron pequeñas ventanas (50 cm x 15 cm) en la parte superior de las paredes de las áreas de servicios generales y odontología como únicas medidas de ventilación general. Para el resto de las áreas relacionadas con la atención al paciente, no había ningún sistema de ventilación.

8.2.1.4. Estilos de vida

Un total de 5 participantes (1 administrativo, y 4 al cuidado de pacientes) tenían hábito de fumar, 6 consumían alcohol (3 administrativos y 3 cuidado del paciente) y ninguno de los participantes manifestó consumir algún tipo de droga. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de sustancias psicoactivas entre los dos grupos de estudio. En la Tabla 30 se presentan los hábitos de consumo referidos por los trabajadores del sector sanitario.

Tabla 30. Hábitos de consumo de sustancias psicoactivas personal sanitario

Población	Fuma		Alcohol		Drogas	
	No	Si	No	Si	No	Si
Administrativos	10	1	8	3	11	0
Cuidado del paciente	30	4	31	3	34	0
Total	40	5	39	6	45	0
<i>p valor *</i>	0,806		0,118		-	

*Test de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher

Con respecto a la aparición de manifestaciones clínicas en algún momento de la vida laboral, los trabajadores asociados al cuidado de los pacientes refirieron signos relacionados con irritación de las vías respiratorias y la piel, destacando alergia ocular (37,8%), alergia nasal (37,8%), eczema en las manos (20,0%) y asma (15,6%), como los más frecuentes. Los trabajadores de las áreas administrativas refirieron una menor proporción de signos asociados a irritación de la piel y las vías respiratorias, siendo la alergia ocular el signo más frecuentemente referido, con el

13,3% de distribución porcentual Los demás signos fueron referidos por menos del 10% de estos trabajadores. Ninguno de los signos clínicos referidos presentó diferencias estadísticamente significativas al comparar las dos subpoblaciones de trabajadores sanitarios (administrativos y al cuidado de pacientes) (Tabla 31).

Tabla 31. Manifestaciones clínicas referidas por personal sanitario clasificado según funciones ocupacionales (administrativos o con trato directo con pacientes).

Signos	Administrativos						Cuidado del paciente						Total						p valor *
	No sabe		No		Si		No sabe		No		Si		No sabe		No		Si		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<i>Erupciones o manchas cutáneas</i>	0	0,0	9	20,0	2	4,4	3	6,7	23	51,1	8	17,8	3	6,7	32	71,1	10	22,2	0,519
<i>Alergia nasal (rinitis alérgica)</i>	0	0,0	7	15,6	4	8,9	0	0,0	17	37,8	17	37,8	0	0,0	24	53,3	21	46,7	0,431
<i>Alergia ocular (conjuntivitis alérgica)</i>	1	2,2	4	8,9	6	13,3	0	0,0	13	28,9	21	46,7	1	2,2	17	37,8	27	60,0	0,205
<i>Asma</i>	1	2,2	9	20,0	1	2,2	1	2,2	26	57,8	7	15,6	2	4,4	35	77,8	8	17,8	0,508
<i>Eczema en las manos</i>	0	0,0	10	22,2	1	2,2	0	0,0	25	55,6	9	20,0	0	0,0	35	77,8	10	22,2	0,228
<i>Eczema muñecas o antebrazos</i>	0	0,0	11	24,4	0	0,0	0	0,0	27	60,0	7	15,6	0	0,0	38	84,4	7	15,6	0,101
<i>Urticaria en manos, muñecas o antebrazos</i>	2	4,4	9	20,0	0	0,0	6	13,3	24	53,3	4	8,9	8	17,8	33	73,3	4	8,9	0,231

*Test de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher

Al indagar sobre la presencia de signos de irritación en la piel en manos y muñecas o antebrazos durante los últimos 12 meses, el 35,6% de los trabajadores relacionados con el cuidado de pacientes refirieron no haberlos presentado en antebrazos y el 11,1% en manos. Por el contrario, el 24,4% de los trabajadores administrativos no refirió haber presentado signos de irritación en antebrazos y el 4,4% tampoco los presentó en manos. La ausencia de signos de irritación en la piel de manos y muñecas o antebrazos durante los últimos 12 meses mostró diferencias estadísticamente significativas entre administrativos y trabajadores al cuidado de pacientes.

El resto de la población estudiada refirió la aparición de algún signo de irritación de la piel, especialmente en las manos, donde se apreciaron signos de piel seca / descamativa (17,8%) y fisuras o grietas (13,3%) en los trabajadores relacionados con el cuidado de pacientes, mientras que ninguno de los administrativos presentó este tipo de irritación en antebrazos o muñecas. Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, probablemente por el pequeño número de casos. Tan solo 3 trabajadores de labores administrativas presentaron eritema, piel seca o prurito en manos (Tabla 32).

Tabla 32. Antecedentes de signos de irritación en manos, muñecas o antebrazos durante los últimos 12 meses

Signos	Administrativos				Cuidado del paciente				Total				p valor *
	Manos		Antebrazos/ Muñecas		Manos		Antebrazos/ Muñecas		Manos		Antebrazos/ Muñecas		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<i>Sin signos</i>	2	4,4	11	24,4	5	11,1	16	35,6	7	15,6	27	60,0	<0,001
<i>Eritema</i>	1	2,2	0	0,0	2	4,4	2	4,4	3	6,7	2	4,4	0,254
<i>Piel seca / descamativa</i>	1	2,2	0	0,0	8	17,8	5	11,1	9	20,0	5	11,1	0,246
<i>Fisuras o grietas</i>	0	0,0	0	0,0	6	13,3	0	0,0	6	13,3	0	0,0	nc
<i>Costras</i>	0	0,0	0	0,0	2	4,4	1	2,2	2	4,4	1	2,2	nc
<i>Vesículas</i>	0	0,0	0	0,0	1	2,2	1	2,2	1	2,2	1	2,2	nc
<i>Pápulas</i>	0	0,0	0	0,0	2	4,4	1	2,2	2	4,4	1	2,2	nc
<i>Urticaria</i>	0	0,0	0	0,0	2	4,4	3	6,7	2	4,4	3	6,7	nc
<i>Prurito</i>	1	2,2	0	0,0	4	8,9	4	8,9	5	11,1	4	8,9	0,176
<i>Escozor, quemazón u hormigueo</i>	0	0,0	0	0,0	3	6,7	0	0,0	3	6,7	0	0,0	nc
<i>Aumento de la sensibilidad en la piel</i>	0	0,0	0	0,0	2	4,4	1	2,2	2	4,4	1	2,2	nc
<i>Dolor</i>	0	0,0	0	0,0	3	6,7	0	0,0	3	6,7	0	0,0	nc

*Test de la Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher

nc: no calculable por haber al menos una casilla con un valor de cero

8.2.2. Evaluación del riesgo por exposición a glutaraldehído

Los datos relativos a la concentración de glutaraldehído en el aire (monitorización personal) en los diversos GES evaluados se presentan en las Figuras 9 y 10. Los GES Urgencias y Consulta Externa mostraron las concentraciones medias más bajas, mientras que el GES Odontología presentó las más altas, con una mediana y el rango intercuartílico por encima del TLV-C de 0,05 ppm (50 ppb) (Figura 10).

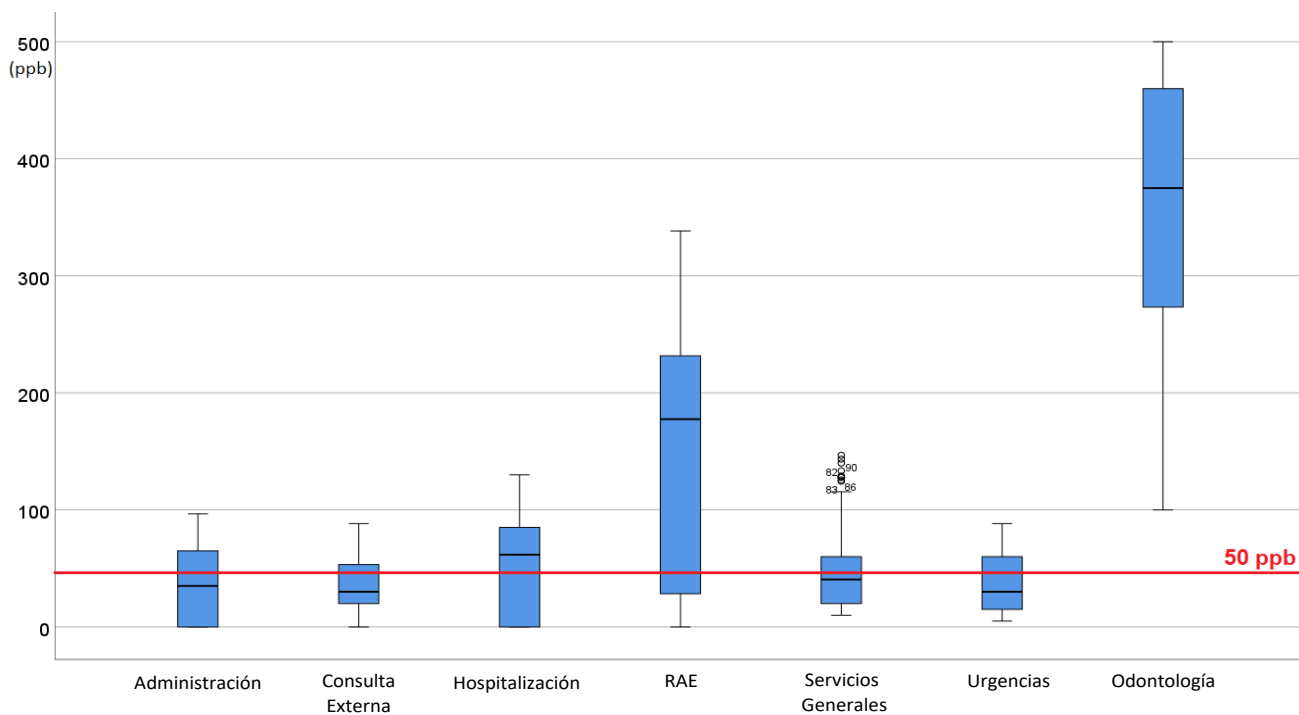


Figura 10. Concentración de Glutaraldehído para cada Grupo de Exposición Similar (GES Administración; GES Consulta Externa; GES Hospitalización; GES RAN (Radiología, Ambulancia y Enfermería); GES Servicios Generales; GES Urgencias; y GES Odontología).

La Figura 11 muestra la evolución de la concentración de glutaraldehído a lo largo de los 15 minutos de monitorización personal en cada uno de los GES evaluados. Se observan

diferencias en la concentración de glutaraldehído a lo largo de los 15 minutos de monitoreo al comparar los diversos GES entre sí. Llama la atención que en algunos GES se alcanzan las mayores concentraciones al principio (GES Administración y Consultas externas), mientras que en otros a mitad (GES Odontología) o al final (GES Hospitalización, RAL – Radiología, Ambulancia y Enfermería–, Servicios Generales y Urgencias).

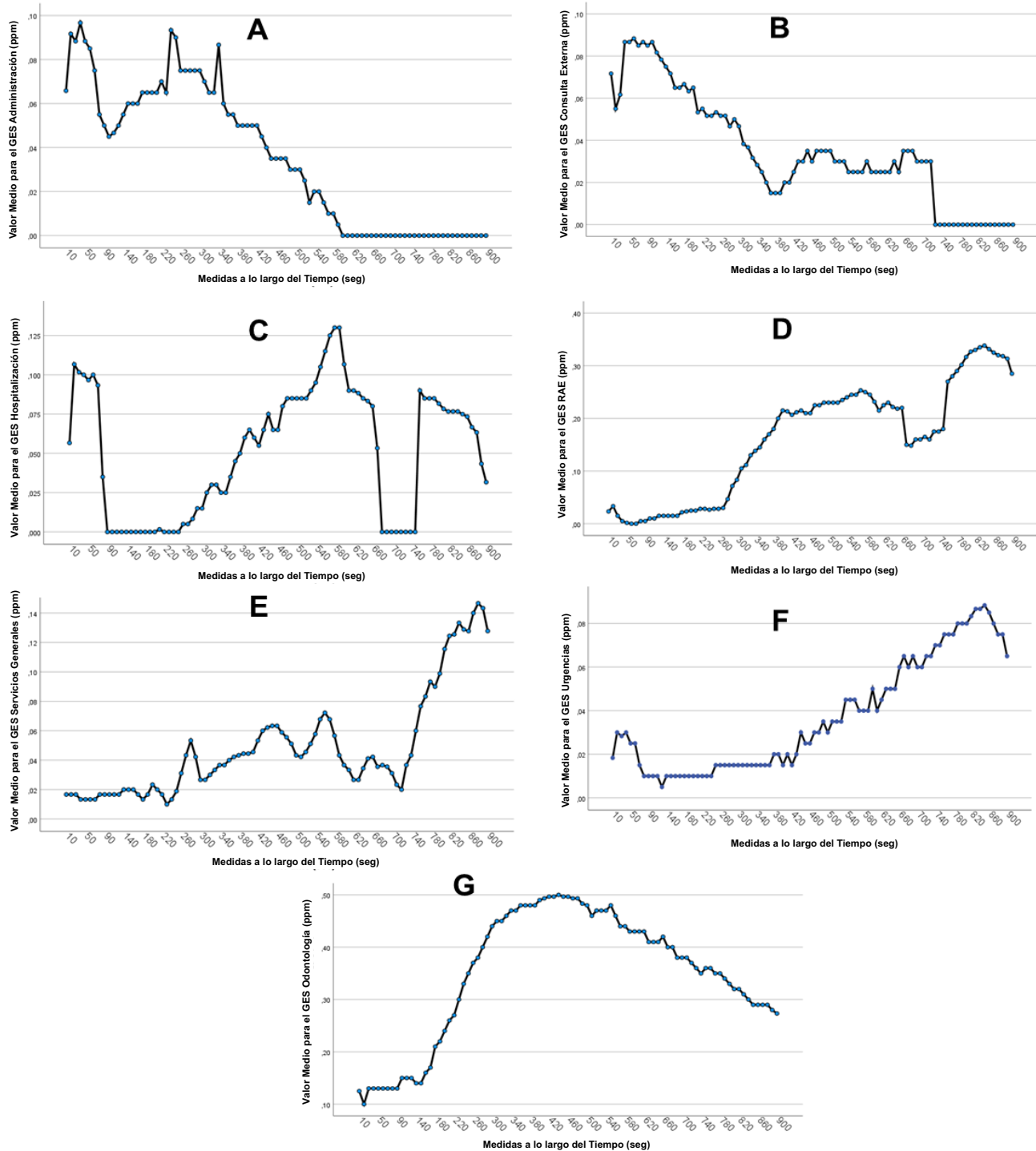


Figura 11. Concentración media de glutaraldehído para cada Grupo de Exposición Similar (GES) en cada una de las 90 lecturas realizadas durante 15-min de monitoreo (A: GES Administración; B: Consulta Externa; C: Hospitalización; D: GES RAN (Radiología, Ambulancia y Enfermería); E: GES Servicios Generales; F: GES Urgencias; y G: GES Odontología).

En la Tabla 33 se presenta la distribución de las concentraciones ambientales de glutaraldehído (media geométrica, desviación típica geométrica, percentiles 5, 25, 50 (mediana), 75 y 95 y valor máximo de los valores resueltos en el tiempo, expresados en ppb) para cada GES evaluado. Adicionalmente, se presenta el índice de riesgo para cada uno de los GES.

Tabla 33. Datos de la distribución de las concentraciones ambientales de glutaraldehído expresados en ppb y valoración del índice de riesgo por GES

Grupos de Exposición Similar (GES)	MG (DEG) ^a	P5	P25	P50 (Mediana)	P75	P95 ^b	Máximo	Índice de Riesgo
Administración	NC	0.0	0.0	35.0	65.0	89.1	96.7	178%
Consulta Externa	NC	0.0	20.0	30.0	53.3	86.7	88.3	173%
Hospitalización	NC	0.0	0.0	61.7	85.0	114.1	130.0	228%
RAE	NC	5.0	28.3	177.5	232.5	328.2	338.3	656%
Servicios Generales	38.2 (2.0)	13.3	20.0	40.6	60.0	130.9	146.7	262%
Urgencias	28.2 (2.2)	10.0	15.0	30.0	60.0	84.1	88.3	168%
Odontología	318.1 (1.6)	130.0	272.5	375.0	460.0	496.7	500.0	993%

^a MD (DES): media geométrica (desviación estándar geométrica)

^b P95 de todas las mediciones realizadas en cada GES se utilizó para calcular los índices de riesgo de los GES (véanse Material y Métodos para más detalles).

NC: No calculable ya que al menos un valor es igual a cero.

RAE: Radiología, ambulancia y enfermería

A partir de las concentraciones de glutaraldehído obtenidas en el aire (monitorización personal), se valoró el índice de riesgo para cada GES. Se observó que todos los GES superaron el TLV-C y el nivel de riesgo más alto correspondió a una exposición que *“podría considerarse severa y el control de riesgo en la fuente deberá ser prioritario a cualquier otro control. Mientras el riesgo es controlado, deberá realizarse un control médico frecuente a los trabajadores expuestos”* (ACGIH, 2015). El GES Odontología presentó el índice de riesgo más elevado con un valor de 993% y el área de urgencias el menor valor con 168%, superando el TLV-C.

9. DISCUSIÓN

En esta tesis doctoral se evaluó el riesgo de trabajadores expuestos a sustancias químicas en dos sectores laborales diferentes (agrícola y sanitario) en Colombia. Para ello, se utilizaron diferentes enfoques metodológicos: uno basado en evaluación semicuantitativa utilizando la matriz laboral propuesta por la GTC 45 y biomarcadores de efecto; y otro basado en higiene laboral, utilizando la monitorización personal del aire siguiendo la metodología propuesta por la OSHA.

9.1. Sector agrícola

Este componente del estudio evaluó el riesgo químico por exposición a plaguicidas organofosforados en una población de trabajadores agrícolas en una región central de Colombia mediante la metodología semicuantitativa propuesta por la GTC 45. Adicionalmente, se evaluó el daño órgano-específico mediante biomarcadores enzimáticos y convencionales de química clínica, así como biomarcadores de genotoxicidad a través del ensayo citómico de formación de micronúcleos.

Los plaguicidas más utilizados, según referían los trabajadores agrícolas fueron, los insecticidas inhibidores de la colinesterasa, especialmente organofosforados. Esto es coherente con otros estudios que indican que tales compuestos son los más ampliamente utilizados en la producción de cultivos a nivel mundial (Caro-Gamboa et al., 2020).

Los trabajadores que presentaron un mayor riesgo correspondieron a aquellos que realizaban la preparación (mezcla y dilución de plaguicidas) y su aplicación en los cultivos. El Nivel de Riesgo e Intervención se clasificó como I, alcanzando valores de 2000 y 3000, respectivamente (ver Tabla 18). Esto es coherente con lo descrito por otros estudios que asocian tales niveles de riesgo a tareas que implican contacto directo y prolongado con plaguicidas (Hutter et al., 2020; Kapeleka, et al. 2019). Además, se observó una baja utilización de elementos de protección individual (Butinof et al., 2019). Esta condición se tipifica como crítica y se recomienda suspender las actividades hasta que el riesgo esté bajo control, requiriendo intervención urgente (ICONTEC, 2012).

Los signos clínicos que refirieron los agricultores y que mostraron diferencias significativas con respecto a los controles no expuestos fueron de tipo nervioso (ansiedad y rigidez muscular) y cardiovascular (palpitaciones). Estos síntomas también han sido mencionados por otros estudios similares en agricultores expuestos a plaguicidas (Butinof et al., 2019; Filippi et al., 2021). Aunque no se encontraron diferencias significativas en otros signos descritos, como signos generales y dermatológicos, algunos estudios sí los consideran relevantes (Lermen et al., 2018).

En cuanto a la AChE, su valor promedio sugiere disminución de la actividad enzimática en agricultores y en controles no expuestos, con mayor descenso en los primeros (Tabla 20). Esto confirma que la AChE sigue siendo el biomarcador principal para monitorizar los efectos agudos de los plaguicidas organofosforados en salud laboral (Ramírez-Santana et al., 2020).

No obstante, la evaluación aislada de la AChE en un único periodo de tiempo puede no proporcionar suficiente información sobre los efectos de los plaguicidas. Es necesario

comparar la actividad de las colinesterasas en un mismo trabajador a lo largo del tiempo para implementar una vigilancia efectiva (Cortés-Iza et al., 2017). En el presente estudio se confirma la utilidad de dicho enfoque. A pesar de que se observó un descenso no significativo de la AChE en agricultores a los 90 días postaplicación (Tabla 21); en 10 de los 36 agricultores evaluados se observó un descenso de la AChE por debajo del 70% del valor basal, mientras que este cambio no se observó en ninguno de los controles (Tabla 19).

La actividad BChE mostró valores similares en ambos grupos, lo que sugiere que, en ausencia de intoxicación aguda, los cambios en AChE a lo largo del tiempo proporcionan más información sobre la exposición a plaguicidas anticolinesterásicos, especialmente organofosforados, que sobre su efecto biológico (Siller-López et al., 2017). En este estudio, el valor promedio de BChE no superó las 10.354 U/L, que es el valor de referencia propuesto por Restrepo-Cortés et al. (2017), en ninguna de las poblaciones ni en ninguno de los periodos de estudio (Tabla 20). Esto sugiere que los niveles de BChE no fueron indicativos de exposición aguda a plaguicidas (Siller-López et al., 2017).

En países de Latinoamérica, como Brasil y Colombia, se han realizado estudios orientados a evaluar la asociación entre la exposición a plaguicidas organofosforados y parámetros bioquímicos de química clínica. Se observó un aumento significativo de los niveles séricos de AST, urea y creatinina en escenarios de alta exposición (Bernieri et al., 2019; López et al., 2015). Por su parte, Lermen et al. (2018) observaron un aumento significativo en los niveles de ALT, AST y creatinina. Sin embargo, los mismos estudios no encontraron diferencias significativas con respecto a la GGT. No hemos encontrado estudios recientes que asocien la actividad CK con la exposición a plaguicidas.

En el presente estudio se observó un aumento significativo de AST, GGT, urea y CK en los agricultores con respecto a los controles no expuestos (Tabla 22). De hecho, los valores promedio de AST y urea en los agricultores estaban por encima del límite superior del intervalo de referencia, algo que no ocurrió en los controles. En cuanto a la GGT y ALT, los valores promedio de los agricultores estaba próximo al límite superior de normalidad. Aunque la ALT de los agricultores fue significativamente más baja que la de los controles, esto podría deberse a la existencia de valor atípico (outlier) excesivamente alto en los controles que distorsiona el promedio. La inspección visual del diagrama de cajas (Figura 9-c) permite apreciar que los agricultores tienen valores sensiblemente más altos de ALT que los agricultores.

En cuanto a la medición de la frecuencia de micronúcleos, es una estrategia de evaluación de alto interés para complementar las iniciativas en salud pública que integren la biomonitorización genotóxica como mecanismo de detección temprana de poblaciones con mayor riesgo de sufrir daños genéticos (Gentile et al, 2012).

Diversos estudios han asociado la exposición a plaguicidas con efectos genotóxicos utilizando el ensayo de formación de micronúcleos en citoma bucal. Se han encontrado resultados estadísticamente significativos en México (Castañeda et al., 2026; Valencia et al., 2021), Ecuador (Hutter et al., 2020), República Dominicana (Hutter et al., 2018) y Perú (Rosales, 2015). Sin embargo, otros estudios no han encontrado diferencias significativas al comparar poblaciones expuestas con grupos no expuestos (Lamadrid-Boada et al., 2011). Además, aunque algunos estudios no encontraron diferencias significativas en la formación de micronúcleos, si la han observaron para cariorrexis y células basales (Hutter et al., 2020).

En este estudio, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en los agricultores expuestos a plaguicidas en ninguna de las variables citogenéticas examinadas: cromatina condensada, cariorexis, picnosis, cariolisis, células binucleadas y micronúcleos (Tabla 25). Esto podría deberse al bajo tamaño de muestra, que puede enmascarar posibles diferencias debido a una insuficiente potencia estadística. También podría deberse a variables asociadas con la ejecución del ensayo, el cual no tiene estandarizado el momento óptimo para realizar el muestreo con relación al período de exposición, especialmente cuando la población tiene exposiciones discontinuas (Torres-Bugarín et al., 2014). Además, existen factores de confusión técnicos y biológicos que afectan la variabilidad de esta prueba, incluyendo su sensibilidad y especificidad, y que no han sido claramente definidos (Torres-Bugarín et al., 2014).

En Colombia, los estudios más recientes que han encontrado un aumento significativo de formación de micronúcleos en citoma bucal corresponden a aplicadores de plaguicidas en el medio urbano (Londoño-Velasco, 2024) y a trabajadores con exposición crónica a residuos de la minería del carbón (León-Mejía et al., 2023). Sin embargo, no ha sido posible validar estudios asociados con la formación de micronúcleos en citoma bucal en trabajadores expuestos ocupacionalmente a plaguicidas en el sector agrícola. Es necesario evaluar la frecuencia de micronúcleos en poblaciones representativas de Colombia para determinar si los hallazgos de otros estudios, que observaron una frecuencia significativamente mayor de MNi en trabajadores expuestos (Carbajal-López et al., 2016), también son aplicables a la población agrícola en Colombia.

La informalidad laboral en el sector obliga a la población a continuar trabajando hasta edades avanzadas para obtener ingresos que les permitan cubrir sus gastos. Esto se evidencia en la distribución etárea de la población agrícola, que alcanza edades laborales

superiores a las esperadas para la jubilación (57 años en mujeres y 62 años en hombres), en consonancia con características socioeconómicas comunes en países de América Latina, como Brasil (Lermen et al., 2018) donde ocurre el mismo fenómeno.

En este estudio, se evidenció un bajo nivel educativo entre los trabajadores del sector, que se relaciona con una falta de instrucción o formación sobre los peligros y manejo adecuado de los plaguicidas, más allá de lo indicado en las etiquetas de los productos (Coria et al., 2022; Matheus, et al, 2017). Esto puede derivar en prácticas como la sobreutilización de plaguicidas, tanto en diversidad de productos como en sobredosificación de los cultivos (Barrón-Cuenca et al., 2020) o la falta de adopción de medidas de protección individual o colectivas (Coria et al., 2022). Prevalece la necesidad de controlar la diversidad de plagas que afectan los cultivos en el clima tropical sobre la protección y la seguridad humana y alimentaria.

Se han identificado variables que dificultan la adopción de medidas de protección efectivas para los trabajadores agrícolas, como la incomodidad asociada a las altas temperaturas ambientales y el coste, que puede ser significativo para estos trabajadores con ingresos limitados (Barrón-Cuenca et al., 2020; Lermen et al., 2018). Aunque en ocasiones reciben apoyos del Estado en forma de plantas e insumos agroquímicos para los procesos de siembra, estos no incluyen provisiones para garantizar la seguridad y la salud laboral.

Una de las estrategias colectivas de mayor adopción en la localidad donde se realizó el presente estudio, es establecer un lugar específico para desechar los envases de plaguicidas. Sin embargo, existen barreras geográficas para su utilización, ya que suele haber un único lugar de depósito, ubicado en la cabecera municipal (zona urbana), lejos de las zonas rurales donde se llevan a cabo las actividades agrícolas que requieren el uso de

plaguicidas. Este fenómeno también se ha observado en comunidades con características sociodemográficas similares (Barrón-Cuenca et al., 2020).

A pesar de que más del 90% de los agricultores participantes en el estudio utilizaron plaguicidas organofosforados, no se ha constatado la implementación de programas de vigilancia epidemiológica en la región. Y ello a pesar de la existencia de regulaciones y políticas públicas en el Colombia (INS, 2016) y de que se observaron signos de alteraciones cardiovasculares y neurológicas, en consonancia con estudios similares en el país (Lutovac et al., 2017).

La informalidad laboral en los trabajadores agrícolas de entornos rurales limita los recursos financieros disponibles para seleccionar y aplicar procedimientos de evaluación de riesgos que incluyan la monitorización ambiental y/o biológica para una vigilancia efectiva de la exposición. Por tanto, la valoración semicuantitativa sigue siendo la mejor opción para evaluar riesgos en este entorno, aunque en todo caso debe complementarse con la medición de biomarcadores para evaluar la exposición y sus efectos.

9.2. Sector Sanitario

Este componente del estudio evaluó el riesgo de la exposición a glutaraldehído en trabajadores sanitarios de un pequeño hospital regional en Colombia, a través de la monitorización directa de su concentración en el aire mediante muestreo personal en 7 GES. Para ello, se tomó como base el inventario de procesos operativos facilitado por la Gerencia del Hospital, en función de las áreas de trabajo y tareas realizadas.

Las concentraciones de glutaraldehído se encontraron por encima del límite permitido (TLV-C de 50 ppb) en la mayoría de las áreas del hospital. El personal dedicado a tareas de limpieza, odontología y enfermería estaba expuesto a concentraciones muy superiores al TLV-C, por lo que presentaba un nivel de riesgo alto.

El concepto de GES, por definición, implica que todos los trabajadores del mismo GES tienen el mismo perfil de exposición, independientemente de su ubicación del trabajo o del individuo en cuestión. Sin embargo, en este estudio se observaron diferencias sustanciales en los niveles de exposición entre las áreas hospitalarias evaluadas, lo que cuestiona la idea de que pertenezcan al mismo GES. Esta información debería ser considerada por la dirección del Hospital para evaluar el riesgo real para los trabajadores e implementar las medidas de control necesarias.

La aplicación de glutaraldehído mediante bombas manuales de pulverización, en lugar de bombas automatizadas, dio lugar a una variación significativa en su concentración en el aire de las diversas áreas de trabajo, a pesar de que los procedimientos están estandarizados. Esto se refleja en la variabilidad de las concentraciones de glutaraldehído en las áreas de radiología, servicios generales, urgencias y hospitalización (Figura 10), donde se aplicaron protocolos similares. Esta observación plantea la necesidad de utilizar bombas de pulverización automáticas de sistema cerrado (Takigawa y Endo, 2006) y de estandarizar la cantidad de glutaraldehído que debe aplicarse en función del volumen de cada área hospitalaria.

Asimismo, las altas concentraciones de glutaraldehído encontradas en la mayoría de las áreas estudiadas indican la necesidad de implementar una vigilancia sanitaria de los efectos agudos en los trabajadores expuestos, orientada a la detección precoz de alteraciones

cutáneas y del tracto respiratorio superior (Rosell-Farrás y Guardino-Solà, 1999; Takigawa y Endo, 2006). Estas alteraciones serían más frecuentes en los trabajadores encargados de pulverizar el glutaraldehído, así como en aquellos que permanecen en las áreas hospitalarias durante o después de la desinfección.

A pesar de que se requieren salas bien ventiladas para garantizar la circulación adecuada de aire mientras se llevan a cabo los procesos de desinfección (Dhama et al., 2021), las instalaciones hospitalarias carecían de una ventilación general adecuada o de sistemas de extracción de aire localizados para controlar la exposición a los vapores liberados por las soluciones de glutaraldehído y otras sustancias químicas volátiles que se pudieran utilizar. No obstante, la ventilación general no sería eficaz para reducir esta exposición, en particular durante la aplicación directa, ya que se trata de una fuente puntual.

Aunque el uso de controles de ingeniería, como sistemas de extracción de aire localizados, es una forma eficaz de proteger a los trabajadores sanitarios de los riesgos químicos, estas medidas deberían aplicarse preferentemente durante la fase de diseño y construcción. También debería considerarse la sustitución del glutaraldehído por otros desinfectantes de menor toxicidad, sobre todo cuando la naturaleza de los procesos llevados a cabo en las zonas de trabajo lo permita.

Es necesario regular la evaluación periódica de la exposición ocupacional mediante monitorización personal y fortalecer los controles de ingeniería en el entorno hospitalario. Esto es especialmente relevante en el marco de la pandemia por el SARS-CoV-2, cuando aumentó la exposición al riesgo químico debido a la implementación de protocolos específicos de limpieza y desinfección para minimizar la transmisión de COVID-19 (Ministerio de Salud y Protección Social, 2020). Esto determinó un aumento en las

frecuencias de aplicación de los protocolos de desinfección química con glutaraldehído y en las horas de trabajo diario del personal sanitario. Al ser mayor su exposición tenían un mayor riesgo de desarrollar efectos agudos, lo cual no ha sido estudiado en profundidad, especialmente en países de América Latina (González-Jara et al., 2013).

Otra preocupación es que los trabajadores puedan subestimar los posibles efectos adversos del uso de glutaraldehído como desinfectante debido a una baja percepción de los riesgos derivados de los peligros químicos (Donnay et al., 2011). Durante la encuesta de salud laboral realizada según la GTC 45, se observaron comportamientos de riesgo, como el uso de EPI inadecuados para el tipo y el nivel de riesgo identificados, así como el incumplimiento de los periodos de espera durante y después de la desinfección para reducir la concentración química en el lugar de trabajo. Por tanto, es necesario reforzar las campañas de educación preventiva vinculadas a la vigilancia médica y la monitorización personal para prevenir los peligros que supone la exposición de los trabajadores sanitarios a los vapores de glutaraldehído. Asimismo, es necesario aumentar la concienciación del personal sanitario que atiende a pacientes, pues se minimizan los posibles efectos del riesgo químico derivado de la exposición a agentes como el glutaraldehído u otros por vía inhalatoria (Donnay et al., 2011). Es evidente el desconocimiento sobre la necesidad de utilizar mascarillas con filtros especializados según la naturaleza de los agentes desinfectantes y los procedimientos utilizados en la desinfección.

El personal sanitario es el que está más expuesto a glutaraldehído y tiene un mayor riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con esta exposición, como dermatitis de contacto y asma ocupacional (Donnay et al., 2011). Esto se debe a la exposición severa en áreas específicas de su trabajo, lo que aumenta los niveles de riesgo al superar los límites máximos permitidos de concentración en aire durante la aplicación de protocolos de

limpieza y desinfección. A pesar de esto, no se observaron signos agudos que evidenciaran daño en la salud de los trabajadores expuestos, teniendo en cuenta la reciente implementación de glutaraldehído como desinfectante en todas las áreas del hospital. Sin embargo, es importante tener en cuenta que previamente no se evaluó su posible impacto sobre la salud.

Además, los trabajadores sanitarios son obligados a continuar desempeñando sus actividades laborales a pesar de no implementar controles higiénicos efectivos ni vigilancia de la salud ocupacional. Tampoco se realizó un seguimiento médico adecuado de lesiones cutáneas, alergia nasal (rinitis alérgica), eczema en las manos y asma, que podrían agravarse por otros factores laborales (Dumas, et al., 2019; Ravis et al., 2013). Esto ocurre a pesar de que en Colombia existen guías para el seguimiento, vigilancia y control de dermatitis de contacto y asma ocupacional (Ministerio de Trabajo, 2019).

El uso a gran escala de desinfectantes ha suscitado preocupación por los posibles efectos adversos sobre la salud humana y el medio ambiente. Por lo tanto, sería necesario elaborar directrices para la aplicación de desinfectantes a escala regional, nacional e internacional con el fin de reducir sus consecuencias nocivas (Dhama et al., 2021).

La monitorización personal, midiendo la concentración ambiental de las sustancias, especialmente aquellas que carecen de biomarcadores específicos para la vigilancia de la exposición o el efecto, como el caso es del glutaraldehído, debe considerarse la alternativa preferente para monitorizar la exposición y la evaluación del riesgo. Esto es especialmente importante debido a la existencia de diferentes procedimientos de desinfección, como el uso de bombas de aspersión manual, que impiden estandarizar la dosificación y generan incertidumbre sobre las concentraciones ambientales reales frente a los límites permitidos.

Sin embargo, debido a su “alto coste”, las organizaciones no contemplan esta estrategia para la vigilancia epidemiológica de la exposición ni para la evaluación del riesgo, a pesar de ser consideradas buenas prácticas en los estándares y políticas públicas nacionales (Ministerio de Trabajo, 2019).

Los protocolos de desinfección del hospital San Antonio incorporaron por primera vez el glutaraldehído al inicio de la pandemia COVID-19, coincidiendo con la realización de este estudio, por lo que sólo fue posible evaluar antecedentes de signos clínicos, pero no efectos directos por el uso de glutaraldehído. Los resultados de este estudio indican que, debido a la alta exposición a vapores de glutaraldehído, todos los puestos de trabajo hospitalarios presentaban un elevado riesgo de desarrollar efectos agudos sobre la salud, especialmente si no se adoptan medidas preventivas generales e individuales. Se necesitan más estudios para examinar las asociaciones entre la exposición al glutaraldehído (mediante muestreo personal) y las enfermedades respiratorias y afecciones cutáneas en la población expuesta.

La aparición de la pandemia por SARS Cov2 (COVID-19) impidió el desarrollo de este estudio, ya que estaba previsto tomar muestras de mucosa bucal para estudiar alteraciones citogenéticas, como se hizo con los trabajadores agrícolas. Ese estudio era pertinente dada la naturaleza de la muestra a analizar (citoma bucal) y el sector laboral (sanitario) donde se concentró el mayor riesgo de contagio.

10. CONCLUSIONES

1. La AChE sigue siendo el biomarcador por excelencia para la vigilancia epidemiológica y seguimiento médico individual en escenarios de exposición ocupacional a plaguicidas anticolinesterásicos. No obstante, es crucial analizar sus resultados con cuidado, tanto a nivel colectivo como individual. Es necesario monitorizar sus valores en diferentes momentos de la exposición para cada trabajador, dado que, aunque en el presente estudio no se encontró una disminución estadísticamente significativa en los agricultores, sí se observaron varios casos individuales con disminución de la actividad enzimática superior a un 30%.
2. Se recomienda considerar otros biomarcadores además de la AChE para evaluar el efecto de la exposición a organofosforados en agricultores. Biomarcadores como GGT, AST, ALT, urea, creatinina y PCR, pueden proporcionar información relevante sobre el efecto crónico y multisistémico de los organofosforados en la función hepática y renal, ya que su aumento se ha asociado con la exposición a plaguicidas. La determinación seriada de dichos parámetros de química clínica permitiría aumentar la especificidad de las alteraciones encontradas.
3. La variabilidad en los resultados de alteraciones citogenéticas por exposición a plaguicidas observados en la literatura científica subraya la necesidad de realizar nuevos estudios que contemplen diferentes métodos de ensayo y poblaciones para aumentar la potencia estadística y características propias de la región geográfica. La finalidad es establecer una asociación real entre la exposición y los efectos citogenéticos, algo que no se ha observado en el presente estudio. Sería especialmente importante determinar la posible asociación de los biomarcadores

citotóxicos y genotóxicos con la exposición a sustancias químicas. Esto fortalecería los programas de promoción de la salud y prevención de la enfermedad a través de estrategias que incluyan el uso de biomarcadores citogenéticos en la vigilancia de la salud de los trabajadores.

4. El uso reciente de glutaraldehído como desinfectante de áreas y superficies representa un riesgo significativo para los trabajadores expuestos. La monitorización del aire personal de trabajadores expuestos a glutaraldehído reveló que la mayoría de las zonas del hospital evaluado superaron el límite permitido (50 ppb como valor de TLV-C) y muy especialmente en el caso del personal de limpieza, odontología y enfermería, lo que implica un alto riesgo para su salud. Aunque el sector sanitario ha centrado sus esfuerzos en la gestión del riesgo biológico y seguridad del paciente, las sustancias químicas también representan una fuente importante de peligro, como ha puesto de manifiesto este estudio. Sin embargo, en Colombia se están implementando acciones de sustitución de unas sustancias por otras sin evaluar previamente el riesgo que suponen ni adoptar medidas preventivas.
5. La monitorización personal de aire ambiental, especialmente de aquellas sustancias químicas que carecen de biomarcadores específicos de exposición y/o efecto, como el glutaraldehído, debe ser la opción preferida para vigilar la exposición y evaluar el riesgo. Parece necesario establecer la obligatoriedad de la monitorización ambiental para evaluar el riesgo y vigilar la exposición a sustancias químicas en todos los entornos laborales donde se manejen. Esto debe combinarse con controles de ingeniería y control médico ocupacional, independientemente de la modalidad de trabajo. Además, tanto las organizaciones privadas como el Estado deberían

dedicar los recursos financieros necesarios para garantizar un entorno de trabajo seguro, como derecho fundamental de los trabajadores.

6. Las evaluaciones de riesgo realizadas en este estudio, que alcanzaron niveles altos y fueron consideradas como condiciones críticas, debido al uso intensivo de agentes químicos en los dos sectores productivos estudiados, pueden deberse en parte a la existencia de barreras para acceder a programas de educación sobre promoción de la salud y prevención de enfermedades en el entorno laboral. Esto determina una baja percepción del riesgo químico en el trabajo y una escasa implementación de medidas preventivas, como el uso de equipos de protección individual o la instalación de controles en el ambiente laboral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACGIH (American Conference of Government Hygienists). Glutaraldehyde: TLV(R) Chemical Substances. TLV and BEI Documentation. 2015. 8th Edition.

Adeyemi JA, Ukwenya VO, Arowolo OK, Olise CC. Disfunciones cardiovasculares inducidas por pesticidas: prevalencia y mecanismos asociados. *Curr Hypertens Rev.* 2021;17(1):27-34. doi: 10.2174/1573402117666210111102508.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological Profile for Glutaraldehyde (Draft for Public Comment). Department of Health and Human Services, Public Health Service. 2015. Atlanta, GA: U.S.

Aiassa DE, Mañas FJ, Gentile NE, Bosch B, Salinero MC, Gorla NBM. Evaluation of genetic damage in pesticides applicators from the province of Córdoba, Argentina. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019; 26(20):20981-20988. doi: 10.1007/s11356-019-05344-2.

Aranda MA, Di-Carlo, MB. Alkaline phosphatase: general characteristics and serum determination Fosfatase alcalina: características gerais e determinação sérica. *Acta bioquím. Clín. Latinoam.* 2022; 56(3): 257-272. <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v56n3/0325-2957-abcl-56-3-02.pdf>

Arif AA, Delclos GL. Association between cleaning-related chemicals and work-related asthma and asthma symptoms among healthcare professionals. *Occup Environ Med.* 2012; 69(1):35-40. doi: 10.1136/oem.2011.064865.

Ascarrunz ME, Tirado N, Gonzáles AR, Cuti M, Cervantes R, Huici O, Jors E. Evaluación de riesgo genotóxico: biomonitorización de trabajadores agrícolas de Caranavi, Guanay, Palca y Mecapaca, expuestos a plaguicidas. *Cuadernos Hospital de Clínicas.* 2006; 51(1):7-18. <http://www.scielo.org.bo/pdf/chc/v51n1/v51n1a01.pdf>

ANE (Asociación Española de Normalización). Exposición en el lugar de trabajo. Medición de la exposición por inhalación de agentes químicos. Estrategia para verificar la conformidad con los valores límite de exposición profesional. Spanish version of the European Standard EN 689:2019.

ANDI (Asociación Nacional de Empresarios de Colombia). Colombia: Balance 2020 y Perspectivas 2021. Vicepresidencia de Desarrollo Económico y Competitividad.2020. <https://www.andi.com.co/Uploads/Balance%202020%20y%20perspectivas%202021%20portada.pdf>

Barrón J, Tirado N, Barral J, Imran A., Levi M, Stenius U, Berglund M, Dreij K. Increased levels of genotoxic damage in a Bolivian agricultural population exposed to mixtures of pesticides. *Sci Total Environ.* 2019; 695:133942. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.133942.

Barrón-Cuenca J, Tirado N, Vikström M, Lindh CH, Stenius U, Leander K, Berglund M, Dreij K. Pesticide exposure among Bolivian farmers: associations between worker protection and exposure biomarkers. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2020; 30(4):730-742. doi: 10.1038/s41370-019-0128-3.

Barros DS, Silva MF. Práticas agrícolas sustentáveis como alternativas ao modelo hegemônico de produção agrícola. *Soc. Desenvol. Rural.* 2010; 4: 89–103.

Bernieri T, Rodrigues D, Randon-Barbosa I, Perassolo MS, Grolli-Ardenghi P, Basso-Da Silva L. Effect of pesticide exposure on total antioxidant capacity and biochemical parameters in Brazilian soybean farmers. *Drug and Chemical Toxicology.* 2019; 44(2):170–176. doi: 10.1080/01480545.2019.1566353

Bláhová L, Kuta J, Doležalová L. The efficiency of antineoplastic drug contamination removal by widely used disinfectants—laboratory and hospital studies. *Int Arch Occup Environ Health.* 2021; 94:1687–1702. <https://doi.org/10.1007/s00420-021-01671-5>

Blanco L, Marquina ME, Castro Y. Respuestas a la aplicación de carbamatos en dos aislados rizobianos provenientes de mucuchíes, estado Mérida, Venezuela. *Bioagro.* 2013; 25(2):117-128. <https://ve.scielo.org/pdf/ba/v25n2/art05.pdf>

Bolognesi C, Carrasquilla G, Volpi S, Solomon KR, Marshall EJ. Biomonitoring of genotoxic risk in agricultural workers from five colombian regions: association to occupational exposure to glyphosate. *J Toxicol Environ Health A.* 2009; 72(15-16):986-97. doi: 10.1080/15287390902929741.

Bolognesi C, Knasmueller S, Nerseyan A, Thomas P, Fenech M. The HUMNxl scoring criteria for different cell types and nuclear anomalies in the buccal micronucleus cytome assay – An update and expanded photogallery. *Mutation Research.* 2013; 753(2): 100-113. doi: 10.1016/j.mrrev.2013.07.002.

Bonassi S., Coskun, M. The HUman MicroNucleus project on eXfoLiated buccal cells (HUMN(XL)): the role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol. *Mutat Res.* 2011; 728(3):88-97. doi: 10.1016/j.mrrev.2011.06.005.

Bradberry SM, Vale JA. Organophosphorus and Carbamate Insecticides. In: Brent J, Wallece K, Burkhart K, Phillips S, Donovan JW. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and Manegement of the Critically Poisoned Patient.* 1ra Edición. Ed. Elsevier Mosby. Philadelphia. 2005: 937-946.

Brill FH, Becker B, Todt D, Steinmann E, Steinmann J, Paulmann D, Bischoff B, Steinmann J. Virucidal efficacy of glutaraldehyde for instrument disinfection. *GMS Hyg Infect Control.* 2020; 14:15. doi: 10.3205/dgkh000369.

Butinof M, Fernández R, Lerda D, Lantieri M, Filippi I, Díaz M. Biomonitorio en exposición a plaguicidas y su aporte en vigilancia epidemiológica en agroaplicadores en Córdoba, Argentina. *Gaceta Sanitaria.* 2019; 33:216-221. doi: 10.1016/j.gaceta.2017.12.002.

Cadenas N, Caripá S. Análisis del riesgo químico y uso aprobado por ECHA-SGA de los desinfectantes para combatir la COVID-19. *Publ.Cienc.Tecnol.* 2021; 14(2): 64-73. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.25150.00328>

Carbajal-López, Gómez-Arroyo S, Villalobos-Pietrini R, Calderón-Segura ME, Martínez-Arroyo A. Biomonitoring of agricultural workers exposed to pesticide mixtures in Guerrero state, Mexico, with comet assay and micronucleus test. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016; 23(3):2513-20. doi: 10.1007/s11356-015-5474-7.

Caro-Gamboa L, Forero-Castro M, Dallos-Báez AE. Inhibición de la colinesterasa como biomarcador para la vigilancia de población ocupacionalmente expuesta a plaguicidas organofosforados. *Ciencia y Tecnología Agropecuaria*. 2020; 21(3):e1562. https://doi.org/10.21930/rcta.vol21_num3_art:1562-

Casida JE, Durkin KA. Neuroactive insecticides: targets, selectivity, resistance, and secondary effects. *Annu Rev Entomol*. 2013; 58:99-117. doi: 10.1146/annurev-ento-120811-153645.

Castañeda-Yslas IJ, Arellano-García ME, García-Zarate MA, Ruíz-Ruiz B, Zavala-Cerna MG, Torres-Bugarín O. Biomonitoring with Micronuclei Test in Buccal Cells of Female Farmers and Children Exposed to Pesticides of Maneadero Agricultural Valley, Baja California, Mexico. *J Toxicol*. 2016; 2016:7934257. doi: 10.1155/2016/7934257.

Çelik A, Yildirim S, Ekinçi SY, Taşdelen B. Bio-monitoring for the genotoxic assessment in road construction workers as determined by the buccal micronucleus cytome assay. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2013; 92:265-70. doi: 10.1016/j.ecoenv.2013.01.030.

CPWR (Center for Construction Research and Training). HAZWOPER. 40-Horas Entrenamiento para trabajadores de residuos peligrosos. Manual del Participante. Capítulo 4: Monitoreo y Muestreo. 2023, 3–5. https://www.cpwr.com/wp-content/uploads/publications/04-CPWR-hazwoper_SP_4.0_chap04.pdf

Cháves-Campos A, Valle-Bourrouet L, Malespín-Bendaña W, Ramírez-Mayorga V. Ensayo de micronúcleos con bloqueo de la citocinesis como biomarcador de daño genético en poblaciones sobreexpuestas a radiaciones ionizantes. *Población y Salud en Mesoamérica*. 2022; 19(2):553-572. <https://dx.doi.org/10.15517/psm.v0i19.48078>

Cheng CS, Tan HY, Wang N, Chen L, Meng Z, Chen Z, Feng Y. Functional inhibition of lactate dehydrogenase suppresses pancreatic adenocarcinoma progression. *Clin Transl Med*. 2021; 11(6):e467. doi: 10.1002/ctm2.467.

Colombia. Decreto 1477 de 2014, por el cual se expide la Tabla de Enfermedades Laborales. *Diario Oficial No. 49.201*, 5 de agosto de 2014.

Colombia. Ley 9ª de 1979, *Diario Oficial No. 35.221*, 24 de enero de 1979.

Colombia. Ley 100 de 1993, *Diario Oficial No. 41.148*, 23 de diciembre de 1993.

Colombia. Ley 1562 de 2012, por la cual se modifica el Sistema General de Riesgos Laborales y se dictan otras disposiciones. *Diario Oficial No. 48.488*, 11 de julio de 2012.

Colombia. Ley 1581 de 2012, *Diario Oficial No. 48.587*, 17 de octubre de 2012.

Córdoba PD. Toxicología. Editorial El Manual Moderno. 2022. Colombia. ISBN: 9589446981, 9789589446980. p1033.

Cortés-Iza SC, Rodríguez AI, Prieto-Suarez E. Assessment of hematological parameters in workers exposed to organophosphorus pesticides, carbamates and pyrethroids in Cundinamarca 2016-2017. *Rev Salud Publica*; 19(4):468-474. doi: 10.15446/rsap.v19n4.68092.

Coria J, Elgueta S. Towards safer use of pesticides in Chile. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022; 29(16):22785-22797. doi: 10.1007/s11356-022-18843-6.

Coskun, M, Coskun, M, Cayir, A, Ozdemir O. Frequencies of micronuclei (MNi), nucleoplasmic bridges (NPBs), and nuclear buds (NBUDs) in farmers exposed to pesticides in Çanakkale, Turkey. *Environ Int.* 2011; 37(1): 93-96. doi: 10.1016/j.envint.2010.08.002

Cruz-Esquivel Á, Viloria-Rivas J, Marrugo-Negrete J. Genetic damage in *Rhinella marina* populations in habitats affected by agriculture in the middle region of the Sinú River, Colombia. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017;24(35):27392-27401. doi: 10.1007/s11356-017-0134-8.

Darabedian N, Ji W, Fan M, Lin S, Seo HS, Vinogradova EV, Yaron TM, Mills EL, Xiao H, Senkane K, Huntsman EM, Johnson JL, Che J, Cantley LC, Cravatt BF, Dhe-Paganon S, Stegmaier K, Zhang T, Gray NS, Chouchani ET. Depletion of creatine phosphagen energetics with a covalent creatine kinase inhibitor. *Nat Chem Biol.* 2023; 19(7):815-824. doi: 10.1038/s41589-023-01273-x.

Deising HB, Reimann S, Pascholati SF. Mechanisms and significance of fungicide resistance. *Braz J Microbiol.* 2008;39(2):286-95. doi: 10.1590/S1517-838220080002000017.

Dhama K, Patel SK, Kumar R, Masand R, Rana J, Yattoo MI, Tiwari R, Sharun K, Mohapatra RK, Natesan S, Dhawan M, Ahmad T, Emran TB, Malik YS, Harapan H. The role of disinfectants and sanitizers during COVID-19 pandemic: advantages and deleterious effects on humans and the environment. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021; 28(26):34211-34228. doi: 10.1007/s11356-021-14429-w

Dhananjayan V, Ravichandran B, Panjakumar K, Kalaiselvi K, Kausic Rajasekar, Mala A, Avinash G, Shridhar K, Manju A, Rajesh Wilson. Assessment of genotoxicity and cholinesterase activity among women workers occupationally exposed to pesticides in tea garden. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2019; 841: 1-7. doi.org/10.1016/j.mrgentox.2019.03.002.

Díaz O, Betancourt-Aguilar DC. Los pesticidas; clasificación, necesidad de un manejo integrado y alternativas para reducir su consumo indebido: una revisión. *Revista Científica Agroecosistemas.* 2018; 6(2):14-30. <https://aes.ucf.edu/cu/index.php/aes/article/view/190/219>

Donnay C, Denis M, Magis R. Under-estimation of self-reported occupational exposure by questionnaire in hospital workers. *Occup Environ Med.*2011; 68:611-617. doi: 10.1136/oem.2010.061671

Duke SO, Powles SB. Glyphosate: a once-in-a-century herbicide. *Pest Manag Sci.* 2008; 64(4):319-25. doi: 10.1002/ps.1518.

Dumas O, Varraso R, Boggs KM, et al. Association of Occupational Exposure to Disinfectants With Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among US Female Nurses. *JAMA Netw Open.* 2019;2(10):e1913563. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.13563

El-Nahhal Y, El-Nahhal I. Cardiotoxicity of some pesticides and their amelioration. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(33):44726-44754. doi: 10.1007/s11356-021-14999-9.

Filippi I, Lucero P, Bonansea R, Lerda D, Butinof M, Fernandez R, Wunderlin D, Amé M, Muñoz S. Validation of exposure indexes to pesticides through the analysis of exposure and effect biomarkers in ground pesticide applicators from Argentina. *Heliyon*. 2021; 7(9):e07921. doi:10.1016/j.heliyon.2021.e07921.

Gentile N, Mañas F, Bosch B, Peralta L, Gorla N, Aiassa D. Micronucleus assay as a biomarker of genotoxicity in the occupational exposure to agrochemicals in rural workers. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2012; 88(6): 816-22. doi: 10.1007/s00128-012-0589-8

Gobierno Vasco. Departamento de Sanidad. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Encuesta de Salud. 2002. https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/enc_salud_historial/es_def/adjuntos/encuesta2002.pdf

González-Jara M.A, Mora-Hidalgo A, Avalos-Gulin JC. Exposure of health workers in primary health care to glutaraldehyde. *J Occup Med Toxicol*. 2013; 8:31. <https://doi.org/10.1186/1745-6673-8-31>

Grossmann K. Auxin herbicides: current status of mechanism and mode of action. *Pest Manag Sci*. 2010;66(2):113-20. doi: 10.1002/ps.1860.

Hernández A, Paiva L, Creus A, Quinteros D, Marcos R. Micronucleus frequency in cooper-mine workers exposed to arsenic is modulated by the AS3MT Met287 Thr polymorphism. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2014; 759:51-55. doi: 10.1016/j.mrgentox.2013.09.010

Hernández-Jerez A. Toxicología Industrial (IV) Plaguicidas. En: Tratado de Medicina del trabajo. F. Gil (editor). Elsevier, Barcelona. 2012; 783-796. <https://saludpublicaiinahvs.wordpress.com/wp-content/uploads/2018/08/mtratado-de-medicina-del-trabajo-gil.pdf>

Hoyos LS, Carvajal S, Solano L, Rodriguez J, Orozco L, López Y, Au WW. Cytogenetic Monitoring of Farmers exposed to pesticides in Colombia. *Environ Health Perspect*. 1996; 104:535-8. doi: 10.1289/ehp.96104s3535.

Hurtado-Clavijo CM, Gutiérrez-deSalazar M. Enfoque del paciente con intoxicación aguda por plaguicidas organos fosforados. *rev.fac.med*. 2005; 53(4): 244-258. <https://www.redalyc.org/pdf/5763/576363931006.pdf>

Hutter HP, Khan AW, Lemmerer K, Wallner P, Kundi M, Moshammer H. Cytotoxic and Genotoxic Effects of Pesticide Exposure in Male Coffee Farmworkers of the Jarabacoa Region, Dominican Republic. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(8):1641. doi: 10.3390/ijerph15081641

Hutter HP, Poteser M, Lemmerer K, Wallner P, Shahraki-Sanavi, Kundi M, Moshammer H, Weitensfelder L. Indicators of Genotoxicity in Farmers and Laborers of Ecological and Conventional Banana Plantations in Ecuador. *Int J Environ Res Pub Health*. 2020; 17(4): 1435. doi: 10.3390/ijerph17041435

ICONTEC (Instituto Colombiano de Normas Técnicas y Certificación). Guía Técnica Colombiana GTC 45. Guía Para la Identificación de los Peligros y la Valoración de los Riesgos en Seguridad y Salud Ocupacional. Consejo Colombiano de Seguridad. 2012. <https://repository.udistrital.edu.co/server/api/core/bitstreams/3e32daff-b3e3-40fc-9618-3a5a9bbd3b2b/content>

INS (nstituto Nacional de Salud). Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Intoxicaciones por sustancias químicas. 2016.

Jacobsen P., Santos C., Maraslis F, Pimentel L., Lobo A., Silva S., Da Silva G., Costa R., PedrosaR., Maluf S. Markers of genotoxicity and oxidative stress in farmers exposed to pesticides. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2017; 148:177-183. doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.10.004

Jasiecki J, Szczoczarz A, Cysewski D, Lewandowski K, Skowron P, Waleron K, Wasąg B. Butyrylcholinesterase-Protein Interactions in Human Serum. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(19):10662. doi: 10.3390/ijms221910662.

Jiménez-Barbosa IA, Rodríguez-Alvarez MF, Bernal-Bechara LC, Khuu SK. Impairment of visual and neurologic functions associated with agrochemical use. *PLoS One.* 2023;18(8): e0290263. doi: 10.1371/journal.pone.0290263.

Joint Working Group of the Hospital Infection Society (HIS) and the Public Health Laboratory Service (PHLS). Rinse water for heat labile endoscopy equipment. *J Hosp Infect.* 2002; 51(1):7-16. doi: 10.1053/jhin.2002.1172.

Kapeleka, Jones A, Sauli, Elingarami, Sadik, Omowunmi, Ndakidemi, Patrick A, Biomonitoring of Acetylcholinesterase (AChE) Activity among Smallholder Horticultural Farmers Occupationally Exposed to Mixtures of Pesticides in Tanzania. *J Environ Pub Health.* 2019; 2019: 1-11 doi:10.1155/2019/3084501

Kausar A, Giri S, Roy P, Giri A. Changes in buccal micronucleus cytome parameters associated with smokeless tobacco and pesticide exposure among female tea garden workers of Assam, India. *Int J Hyg Environ Health.* 2014; 217(2-3):169-75. doi: 10.1016/j.ijheh.2013.04.007

Kaushal J, Khatri M, Arya SK. A treatise on Organophosphate pesticide pollution: Current strategies and advancements in their environmental degradation and elimination. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021; 207:111483. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111483

Khan DA, Bhatti MM, Khan FA, Naqvi ST, Karam A. Adverse effects of pesticides residues on biochemical markers in pakistani tobacco farmers. *Int J Clin Exp Med.* 2008;1(3):274-82.

Konstantinides FN. Nitrogen balance studies in clinical nutrition. *Nutr Clin Pract* 1992;7:231-238.

Lamadrid Boada AI, Romero Aguilera I, González Mesa JE, Mandina Cardoso T. Biomonitoring de trabajadores expuestos a plaguicidas. *Rev. Cubana Inv. Biomed.* 2011; 30 (2): 235-244

Leavell HR, Clark EO. Preventive Medicine or the Doctor in his Community. An Epidemiological Approach. New York, McGraw Hill, 1958

Lee EG, Magrm R, Kusti M, Kashon ML, Guffey S, Costas MM, Boykin CJ, Harper M. Comparison between active (pumped) and passive (diffusive) sampling methods for formaldehyde in pathology and histology laboratories. *J Occup Environ Hyg.* 2017; 14(1):31-39. doi: 10.1080/15459624.2016.1211284.

León-Mejía G, Espitia-Pérez L, Hoyos-Giraldo L, Da-Silva J, Hartmann A, Pegas J, Quintana M. Assessment of DNA damage in coal open-cast mining workers using the cytokinesis – blocked micronucleus test and the comet assay. *Sci Total Environ.* 2011; 409:686-691.

León-Mejía G, Rueda RA, Pérez Pérez J, Miranda-Guevara A, Moreno OF, Quintana-Sosa M, Trindade C, De Moya YS, Ruiz-Benitez M, Lemus YB, Rodríguez IL, Oliveros-Ortiz L, Acosta-Hoyos A, Pacheco-Londoño LC, Muñoz A, Hernández-Rivera SP, Olívoro-Verbel J, da Silva J, Henriques JAP. Analysis of the cytotoxic and genotoxic effects in a population chronically exposed to coal mining residues. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2023; 30(18):54095-54105. doi: 10.1007/s11356-023-26136-9.

Lermen, J, Bernieri T, Rodrigues IS, Suyenaga ES, Ardenghi PG. Pesticide exposure and health conditions among orange growers in Southern Brazil. *J of Environ Sci Health, Part B.* 2018; 53(4): 215–221. doi:10.1080/03601234.2017.1421823

Lindström I, Lantto U, Karvala K. Occupations and exposure events in acute and subacute irritant-induced asthma. *Occup Environ Med.* 2021; 0:1–8. doi:10.1136/oemed-2020-107323.

Londoño-Velasco E, Asencio-Santofimio H, Ortega-Avila JG, Rosero-Caldón AB, Aristizabal-Grisales JC, Rey-Henao L, Vargas-Rivera JA, Vergara-Escudero E. Assessment of buccal mucosa genotoxicity in insecticide-exposed urban fumigators in Cali, Colombia. *Int J Occup Med Environ Health.* 2024; 37(1):128-137. doi: 10.13075/ijomeh.1896.02292.

López K, Pinedo C, Zambrano M. Prácticas de Salud Ocupacional y niveles de biomarcadores séricos en aplicadores de plaguicidas de cultivos de arroz en Natagaima-Tolima, Colombia. *Revista de Toxicología.* 2015; 32(2):102-106.

López K, Villamil DA, Zambrano M. Diagnóstico ocupacional de las condiciones de trabajo en unas poblaciones agrícolas expuestas a plaguicidas organofosforados. *Rev CES Salud Pública.* 2016; 7(1): 17-24.

López K, Zambrano-Carrillo MF. Hacia la inclusión de los pequeños agricultores, población vulnerable, en programas de vigilancia toxicológica mediante la implementación de marcadores biológicos de fácil acceso en zonas rurales de Colombia. *Revista Internacional de Ciencias Sociales.* 2016; 5(1):95–102. <https://doi.org/10.37467/gka-revsocial.v5.402>

Lutovac M, Popova OV, Jovanovic Z, Berisa H, Kristina R, Ketin S, Bojic M. Management, Diagnostic and Prognostic Significance of Acetylcholinesterase as a Biomarker of the Toxic Effects of Pesticides in People Occupationally Exposed. *OAMJMS.* 2017; 5(7):1021-1027. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.200>

Marcelino AF, Wachtel CC, Ghisi NC. Are Our Farm Workers in Danger? Genetic Damage in Farmers Exposed to Pesticides. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16(3):358. doi: 10.3390/ijerph16030358.

Martínez-Valenzuela C, Gómez-Arroyo S, Villalobos-Pietrini R, Waliszewski S, Calderón-Segura ME, Félix-Gastélum R, Alvarez-Torres A. Genotoxic biomonitoring of agricultural workers exposed to pesticides in the north of Sinaloa State, Mexico. *Environ Int.* 2009;35(8):1155-9. doi: 10.1016/j.envint.2009.07.010.

Matheus T, Aular Y, Bolaños A, Fernández Y, Barrios E, Hung M. Actividad de butirilcolinesterasa y micronúcleos en trabajadores agrícolas expuestos a mezclas de plaguicidas. *Salud trab.*2017; 25(1): 23-36

Matos AK. Green Revolution, Biotechnology and Alternative Technologies. *Cad. FUCAMP* 2010; 10:01–17.

McGregor D, Bolt H, Cogliano V, Richter-Reichhelm HB. Formaldehyde and glutaraldehyde and nasal cytotoxicity: case study within the context of the 2006 IPCS Human Framework for the Analysis of a cancer mode of action for humans. *Crit Rev Toxicol.* 2006; 36: 821-835

McPherson RA, Pincus MR. Disease/organ panels. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier. 2022; chap 7.

Medina O, Sánchez L, Flórez O. Actividad enzimática colinesterasa en muestras de sangre humana: efecto de las condiciones de almacenamiento. *Revista de la Universidad Industrial de Santander.* 2015; 47(2):151-158. <http://www.scielo.org.co/pdf/suis/v47n2/v47n2a06.pdf>

Meneses L. Consumo e impactos de los agrotóxicos en Colombia: comunidades envenenadas. *Saúde Debate / Rio De Janeiro.* 2022; 46:75-88. doi:10.1590/0103-11042022E205

Miller MA, Zachary JF. Mechanisms and Morphology of Cellular Injury, Adaptation, and Death. *Pathologic Basis of Veterinary Disease.* 2017; 2:43-e19. doi: 10.1016/B978-0-323-35775-3.00001-1

Ministerio de Ambiente. República de Colombia. Plaguicidas COP. Aspectos Básicos. 2019. https://quimicos.minambiente.gov.co/wp-content/uploads/2021/05/Cartilla_Plaguicidas_COP_2017.pdf

Ministerio de la Protección Social. (2007). Resolución 2844 de 2007 (16 de agosto), por la cual se adoptan las Guías de Atención Integral de Salud Ocupacional Basadas en la Evidencia. *Diario Oficial No. 46.728 de 22 de agosto de 2007.* https://normograma.legislacionarl.co/arl/compilacion/docs/resolucion_minproteccion_2844_2007.html

Ministerio de Salud y Protección Social. República de Colombia. Limpieza y Desinfección en los Servicios de Salud ante la introducción del nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) a Colombia. 2020. https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GI_PS07.pdf

Ministerio de Trabajo. República de Colombia. Recomendaciones. Guía de atención integral de Seguridad y Salud en el Trabajo para asma. 2019. <https://consultorsalud.com/wp->

content/uploads/2015/10/guia_asma_ocupacional.pdf. Recuperado en septiembre de 2023.

Ministerio de Trabajo. República de Colombia. Recomendaciones. Guía de atención integral de Seguridad y Salud en el Trabajo para dermatitis de contacto de origen ocupacional. 2019. https://consultorsalud.com/wp-content/uploads/2015/10/guia_dermatitis_contacto_ocupacional.pdf. Recuperado en septiembre de 2023.

Mitrić A, Castellano I. Targeting gamma-glutamyl transpeptidase: A pleiotropic enzyme involved in glutathione metabolism and in the control of redox homeostasis. *Free Radic Biol Med.* 2023; 208:672-683. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.09.020.

Mohamad MZ, Koh KS, Chong VH. Gluteraldehyde-induced colitis: a rare cause of lower gastrointestinal bleeding. *Am J Emerg Med.* 2014;32(6):685.e1-2. doi: 10.1016/j.ajem.2013.11.040.

Morera L, Villamil D, Zambrano M. Relación de los niveles de formación y conductas adoptadas en la manipulación de plaguicidas por unas poblaciones agricultoras de Colombia. *Revista CES Salud Publica.* 2015; 6(2):116-122.

Moura LT, Bedor CN, López RV, Santana VS, Rocha TM, Wünsch FV, Curado MP. Exposición ocupacional a pesticidas organofosforados y neoplasias hematológicas: una revisión sistemática. *Rev Bras Epidemiol.* 2020;23:e200022. doi: 10.1590/1980-549720200022.

Mrdjanović J, Šolajić S, Dimitrijević S, Đan I, Nikolić I, Jurišić V. Assessment of micronuclei and sister chromatid exchange frequency in the petroleum industry workers in province of Vojvodina, Republic of Serbia. *Food Chem Toxicol.* 2014 Jul;69:63-8. doi: 10.1016/j.fct.2014.03.041

Nachón GF, Díaz TJ, Rivas EV, González HJ, Nachón GM, García GF, Santiago GJ. Esterilización por inmersión. Estudio comparativo entre glutaraldehído al 2%, agua electrolizada superoxidada con pH neutro y solución electrolizada por selectividad iónica con pH neutro. *Rev Med UV.* 2008; 8 (2): 5-10

NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health). Pesticide-Related Illness and Injury Surveillance. A How-to Guide for State-Based Programs. 2005. DHHS (NIOSH) Publication Number 2006-102. https://stacks.cdc.gov/view/cdc/32258/cdc_32258_DS1.pdf

Obiols Jordi. Control biológico de trabajadores expuestos a plaguicidas (II): técnicas específicas NTP 661. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales España, Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. 2002.

OSHA (Occupational Safety & Health Administration). Analytical Methods Manual, 2nd ed., U.S. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, Salt Lake Technical Center, Salt Lake City, UT 1993, "Method Evaluation Guidelines" American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH): Cincinnati, OH. Publ. No. 4542. 1993.

ONU (Organización de Naciones Unidas). Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (SGA). Sexta Edición. 2015. Nueva York y Ginebra. ISBN: 978-92-1-316017-6. e-ISBN: 978-92-1-057322-1.

OMS (Organización Mundial de la Salud). Guidelines for Drinkingwater Quality. Recommendations. Third Edition. 2004; 1:515.

Ortega E G, Carrera MA, Delgadillo D, Intriago MP, Lares EF, Quintanar MA. Asociación de la exposición ocupacional a plaguicidas organofosforados con el daño oxidativo y actividad de acetilcolinesterasa. *Rev Toxicol*. 2016; 33(1):39-43.

Palomino, Carmen, Motta, Esthefany, Chipayo, Cynthia, Cornejo, Rubelio, Paredes, Rodrigo, Borda, Ángela, Sánchez B, Acosta, Aro P. Correlación entre la glucosa salival con la glucosa de ayuno, la Hemoglobina glicada y el Péptido-C en personas con diabetes mellitus tipo 2. *Acta Médica Peruana*. 2023; 40(1):7-14. doi.org/10.35663/amp.2023.401.2491

Peracchi A, Polverini E. Using Steady-State Kinetics to Quantitate Substrate Selectivity and Specificity: A Case Study with Two Human Transaminases. *Molecules*. 2022; 27(4):1398. doi: 10.3390/molecules27041398.

Perrone G, Ferrara M, Medina A, Pascale M, Magan N. Toxigenic Fungi and Mycotoxins in a Climate Change Scenario: Ecology, Genomics, Distribution, Prediction and Prevention of the Risk. *Microorganisms*. 2020; 8(10):1496. doi: 10.3390/microorganisms8101496.

Perumalla Venkata R, Rahman MF, Mahboob M, Indu Kumari S, Chinde S, M B, Dumala N, Grover P. Assessment of genotoxicity in female agricultural workers exposed to pesticides. *Biomarkers*. 2017; 22(5):446-454. doi: 10.1080/1354750X.2016.1252954.

Pincus MR, Abraham NZ, Bluth M. Interpreting laboratory results. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022:chap 9.

Pitarch, E. Desarrollo de la metodología analítica para la determinación plaguicidas organoclorados y organofosforados en muestras biológicas humanas. España: Tesis Doctoral. 2001.

Ramírez-Santana M, Zúñiga-Venegas L, Corral S, Roeleveld N, Groenewoud H, Van der Velden K, Scheepers PT, Pancetti F. Reduced neurobehavioral functioning in agricultural workers and rural inhabitants exposed to pesticides in northern Chile and its association with blood biomarkers inhibition. *Environ Health*. 2020;19(1):84. doi: 10.1186/s12940-020-00634-6.

Ravis SM, Shaffer MP, Shaffer CL, Dehkharghani S, Belsito DV. Glutaraldehyde-induced and formaldehyde-induced allergic contact dermatitis among dental hygienists and assistants. *J Am Dent Assoc*. 2003; 134(8):1072-8. doi: 10.14219/jada.archive.2003.0321.

Real G, Hidalgo A, Rodríguez M, Vázquez M. Seguridad, Ambiente y Fuentes Renovables de Energía. Manta, Manabí, Ecuador: Editorial Mar Abierto. 2017; I.

Perumalla-Venkata R, Rahman MF, Mahboob M, Indu-Kumari S, Chinde SM, Dumala N, Grover P. Assessment of genotoxicity in female agricultural workers exposed to pesticides. *Biomarkers*. 2017; 22(5):446-454. doi: 10.1080/1354750X.2016.1252954.

Restrepo-Cortés B, Londoño-Franco AL, Sánchez-López JF. Valores de colinesterasa plasmática y eritrocitaria con ácido 6-6'-ditiodinicotínico (DTNA) como indicador. *Rev Col Quím*. 2017; 46(1): 13–19. doi: 10.15446/rev.colomb.quim.v46n1.62849

Richardson JR, Fitsanakis V, Westerink RHS, Kanthasamy AG. Neurotoxicity of pesticides. *Acta Neuropathol*. 2019 Sep;138(3):343-362. doi: 10.1007/s00401-019-02033-9.

Rivers A, Stephenson D, Hegmann K, Lillquist D, Deoroso F. Evaluation of procedural modifications to reduce glutaraldehyde vapors during the disinfection of endoscopes using three sampling methods. *Chem. Health Saf*. 2002; 9(4):13–20. doi:10.1016/S1074-9098(02)00315-5.

Rosales J. Uso de marcadores genotoxicológicos para la evaluación de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados. *An. Fac. Med*. 2015; 76 (3): 247-252. <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v76i3.11233>

Rosell Farrás MG, Guardino Solà X. Prevención de la exposición a glutaraldehído en hospitales. Nota Técnica de Prevención NTP 506. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales España, Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). 1999. https://www.insst.es/documents/94886/327064/ntp_506.pdf/32536b78-6a50-47d3-92dc-d007b4cd9c61

Rowan NJ, Kremer T, McDonnell G. A review of Spaulding's classification system for effective cleaning, disinfection and sterilization of reusable medical devices: Viewed through a modern-day lens that will inform and enable future sustainability. *Sci. Total Environ*. 2023; 878:162976. doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.162976.

Ruiz-Guzmán JA, Gómez-Corrales P, Cruz-Esquivel Á, Marrugo-Negrete JL. Cytogenetic damage in peripheral blood lymphocytes of children exposed to pesticides in agricultural areas of the department of Cordoba, Colombia. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2017; 824:25-31. doi: 10.1016/j.mrgentox.2017.10.002.

Sailaja N, Chandrasekhar M, Rekhadevi PV, Mahboob M, Rahman MF, Vuyyuri SB, Danadevi K, Hussain SA, Grover P. Genotoxic evaluation of workers employed in pesticide production. *Mutat Res*. 2006; 609(1):74-80. doi: 10.1016/j.mrgentox.2006.06.022.

Sala N, Herdman M, Navarro M. De la Prada R, Pujol C, Serra J, Alonso A, Flyvholm, Giménez A. Adaptación transcultural del cuestionario Nordic Occupational Skin Questionnaire (NOSQ-2002) del inglés al castellano y al catalán. *Actas Dermosifiliogr*. 2009; 100:685-692. [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(09\)72281-1](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(09)72281-1)

Sapbamrer R, Nata S. Health symptoms related to pesticide exposure and agricultural tasks among rice farmers from northern Thailand. *Environ Health Prev Med*. 2014; 19(1): 12-20. <https://doi.org/10.1007/s12199-013-0349-3>

Scotcher D, Arya V, Yang X, Zhao P, Zhang L, Huang SM, Rostami-Hodjegan A, Galetin A. A Novel Physiologically Based Model of Creatinine Renal Disposition to Integrate Current

Knowledge of Systems Parameters and Clinical Observations. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2020; 9(6):310-321. doi: 10.1002/psp4.12509.

Segges P, Braggio E, Minnicelli C, Hassan R, Zalberg IR, Maiolino A. Genetic aberrations in multiple myeloma characterized by clg-FISH: a Brazilian context. *Braz J Med Biol Res.* 2016; 49(5):e5034. doi: 10.1590/1414-431X20155034

Segura-López A, Maurí-Aucejo AR. Comparación de dos métodos de evaluación simplificada del riesgo químico por inhalación en un laboratorio universitario: COSHH Essentials y método basado en el INRS. *Archivos de Prevención de Riesgos Laborales.* 2016; 19(2):107-109. doi: 10.12961/apr.2016.19.02.5

Sherma J. Review of advances in the thin layer chromatography of pesticides: 2012-2014. *J Environ Sci Health B.* 2015; 50(5):301-16. doi: 10.1080/03601234.2015.1000163.

Sierra-Torres CH, Cajas-Salazar N, Hoyos LS, Zuleta M, Whorton EB, Au WW. In vitro and in vivo genotoxic activity of miral, an organophosphorus insecticide used in Colombia. *Mutat Res.* 1998; 415(1-2):59-67. doi: 10.1016/s1383-5718(98)00054-0.

Siller-López F, Garzón-Castaño S, Ramos-Márquez ME, Hernán dez-Cañaveral I. Association of Paraoxonase-1 Q192R (rs662) Single Nucleotide Variation with Cardiovascular Risk in Coffee Harvesters of Central Colombia. *J Toxicol.* 2017; 2017:6913106. doi: 10.1155/2017/6913106.

Simundic A, Bölenius K, Cadamuro J, Church S, Cornes M, Dongen-Lases E, Eker P, Erdeljanovic T, Grankvist K, Guimaraes J, Hoke R, Ibarz M, Ivanov H, Kovalevskaya S, Kristensen G, Lima-Oliveira G, Lippi G, Meyer A, Nybo M, De la Salle B, Seipelt C, Sumarac Z, Vermeersch P, on behalf of the Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE), of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) and Latin American Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE-LATAM) of the Latin America Confederation of Clinical Biochemistry (COLABIOCLI) (2018). Joint EFLM-COLABIOCLI Recommendation for venous blood sampling: Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2018; 56(12). doi.org/10.1515/cclm-2018-0602

Soderlund DM. Molecular mechanisms of pyrethroid insecticide neurotoxicity: recent advances. *Arch Toxicol.* 2012; 86(2):165-81. doi: 10.1007/s00204-011-0726-x.

Solans X, Hernández R. Control biológico de la exposición a genotóxicos: Técnicas Citogenéticas. En: NTP 354 del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Ministerio del Trabajo y Asuntos Sociales, España, 2000. https://www.insst.es/documents/94886/326853/ntp_354.pdf/1191f799-ac8b-4937-8c2a-afb6e4982eb4?version=1.2&t=1687177508889

Sousa AL, Carvalho LA, Salgado CG, Oliveira RL, Lima LC, Mattos ND, Fagundes FE, Colafranceschi AS, Mesquita ET. C-reactive Protein as a Prognostic Marker of 1-Year Mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation in Aortic Stenosis. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(5):1018-1027. doi: 10.36660/abc.20190715.

Speit G, Neuss S, Schütz P, Fröhler-Keller M, Schmid O. The genotoxic potential of glutaraldehyde in mammalian cells in vitro in comparison with formaldehyde. *Mutat Res* 2008; 649: 146-154. doi: 10.1016/j.mrgentox.2007.08.010.

Stich HF, Curtis JR, Parida BB. Application of the micronucleus test to exfoliated cells of high cancer risk groups: tobacco chewers. *Int J Cancer*. 1982; 30 (5):553-559. doi: 10.1002/ijc.2910300504

Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública. Protocolo de vigilancia y control de. Intoxicación aguda por plaguicidas. PRO-R02.003.0000.014. Colombia, 2010. https://www.minsalud.gov.co/comunicadosPrensa/Documents/INTOXICACION_POR_PLA GUICIDAS.pdf

Suthimon-Thumtecho, Charuwan-Sriapha, Achara-Tongpoo, Umaporn-Udomsubpayakul, Winai-Wananukul, Satariya-Trakulsrichai. Poisoning of glutaraldehyde-containing products: clinical characteristics and outcomes, *Clin Toxicol*. 2021; 59(6):480-487. doi: 10.1080/15563650.2020.1832231

Takigawa T, Endo Y. Effects of glutaraldehyde exposure on human health. *J Occup Health*. 2006; 48(2):75-87. doi: 10.1539/joh.48.75

Tejedor I. Biomonitorio de células bucales a partir de micronúcleos en soldados de metales en Cartagena (Bolívar). Trabajo de Grado de Maestría. Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina. Departamento de Toxicología. Repositorio de la Universidad Nacional de Colombia. 2011. <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/7796/598925.2011.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Thumtecho S, Sriapha C, Tongpoo A, Udomsubpayakul U, Wananukul W, Trakulsrichai S. Poisoning of glutaraldehyde-containing products: clinical characteristics and outcomes. *Clin Toxicol*. 2021; 59(6):480-487. doi: 10.1080/15563650.2020.1832231.

Titenko-Holland N, Moore LE, Smith MT. Measurement and characterization of micronuclei in exfoliated human cells by fluorescence in situ hybridization with a centromeric probe. *Mutat Res*. 1994; 312(1):39-50. doi: 10.1016/0165-1161(94)90007-8.

Torres-Bugarín O, Zavala-Cerna MG, Nava A, Flores-García A, Ramos-Ibarra ML. Potential uses, limitations, and basic procedures of micronuclei and nuclear abnormalities in buccal cells. *Dis Markers*. 2014; 2014: 956835. doi: 10.1155/2014/956835.

Valencia-Quintana R, López-Durán RM, Milić M, Bonassi S, Ochoa-Ocaña MA, Uriostegui-Acosta MO, Pérez-Flores GA, Gómez-Olivares JL, Sánchez-Alarcón J. Assessment of Cytogenetic Damage and Cholinesterases' Activity in Workers Occupationally Exposed to Pesticides in Zamora-Jacona, Michoacan, Mexico. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(12):6269. doi: 10.3390/ijerph18126269.

Vázquez-Moreno MA, Cruz-López M. Del genotipo al fenotipo: gen de la amilasa en obesidad infantil [From genotype to phenotype: amylase gene in childhood obesity]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2023; 61(3):356-362. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10437226/pdf/04435117-61-3-356.pdf>

Vyas A, Pickering CA, Oldham LA, Francis HC, Fletcher AM, Merrett T, Niven RM. Survey of symptoms, respiratory function, and immunology and their relation to glutaraldehyde and other occupational exposures among endoscopy nursing staff. *Occup Environ Med*. 2000; 57(11):752-9. doi: 10.1136/oem.57.11.752. doi: 10.1136/oem.57.11.752

Weber DJ, Consoli SA, Rutala WA. Occupational health risks associated with the use of germicides in health care. *Am J Infect Control*. 2016; 44(5):e85-9. doi: 10.1016/j.ajic.2015.11.030.

World Bank. *World Development Report 1991: The Challenge of Development*. 1991. New York: Oxford University Press. <https://hdl.handle.net/10986/5974> License: CC BY 3.0 IGO.

Zalacain M, Sierrasesúmaga L, Patiño A. El ensayo de micronúcleos como medida de inestabilidad genética inducida por agentes genotóxicos. *An. Sist. San. Navarra* 2005; 28(2):227-236. <https://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v28n2/revision2.pdf>

Zambrano-Carrillo MF, López-Castro KR. *Toxicología para administradores de la seguridad y salud en el trabajo*. Editorial Neogranadina. Universidad Nueva Granada, 2019. doi: 10.18359/9789588795935

Zúñiga-Venegas LA, Hyland C, Muñoz-Quezada MT, Quirós-Alcalá L, Butinof M, Buralli R, Cardenas A, Fernandez RA, Foerster C, Gouveia N, Gutiérrez Jara JP, Lucero BA, Muñoz MP, Ramírez-Santana M, Smith AR, Tirado N, van Wendel de Joode B, Calaf GM, Handal AJ, Soares da Silva A, Cortés S, Mora AM. Health Effects of Pesticide Exposure in Latin American and the Caribbean Populations: A Scoping Review. *Environ Health Perspect*. 2022;130(9):96002. doi: 10.1289/EHP9934.

Manuscrito, en su versión final, enviado a la revista *Annals of Work Exposures and Health* (Oxford Academic) para la publicación de parte de los resultados de esta Tesis Doctoral

Occupational risk assessment of glutaraldehyde through personal air monitoring in a hospital setting

Maira Fernanda Zambrano-Carrillo,^{1,2} *Antonio F. Hernandez-Jerez*^{3,4,5}

- 1 Undergraduate Degree in Risk Management, Safety and Health at Work; Faculty of International Relations, Strategy and Security, Campus New Granada. Military University of New Granada, Cajicá, Colombia
- 2 International Graduate School. School of Doctorate in Health Sciences. Doctorate in Clinical Medicine and Public Health, University of Granada, Granada, Spain
- 3 Department of Legal Medicine and Toxicology, University of Granada School of Medicine, Granada, Spain
- 4 Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, Spain
- 5 Consortium for Biomedical Research in Epidemiology & Public Health (CIBERESP), Spain

ORCID IDs

Zambrano MF <https://orcid.org/0000-0002-1799-4799>
AF Hernández-Jerez <https://orcid.org/0000-0003-2983-5418>

CORRESPONDENCE

Correspondence should be sent to Zambrano MF, Degree in Risk Management, Safety and Health at Work, Faculty of International Relations, Strategy and Security, Campus Nueva Granada. Military University of New Granada, Cajicá, Colombia, Kilometer 4 via Cajicá - Zipaquirá (e-mail: maira.zambrano@unimilitar.edu.co)

Abstract

Glutaraldehyde is a high-efficiency disinfectant that has been included in the protocols of some hospitals for controlling the spread of SARS-CoV-2, together with sodium hypochlorite and quaternary ammonium disinfectants. However, exposure has been poorly studied in workplace settings, despite the association between glutaraldehyde and respiratory diseases and skin conditions in exposed workers. This study evaluated the magnitude of exposure associated with the use of glutaraldehyde in healthcare workers across various work areas of a first level of Hospital-Based Care in Colombia. Workers were classified into similar exposure groups (SEGs) based on work areas and tasks performed, and airborne concentrations of glutaraldehyde were measured in different work areas of each SEG through direct monitoring. The 95th percentile of glutaraldehyde concentrations in all SEGs studied exceeded the TLV-C immediately after use. Cleaning workers and nurses had the highest exposures to glutaraldehyde. Results indicate that workers were overexposed and highlight the need to implement controls to reduce exposure. The high exposure levels also raise the need to consider glutaraldehyde substitution and adequate use of personal protective equipment (PPE).

Keywords: Glutaraldehyde, personal sampling, disinfectants, cleaning,

Introduction

As a result of the COVID-19 pandemic, the use of virucidal disinfectant products like sodium hypochlorite, formaldehyde, and glutaraldehyde increased in healthcare settings. Glutaraldehyde is one of the chemicals most widely used for disinfection of healthcare equipment due to its high efficiency (Brill *et al.*, 2020). It is also used as a cold sterilant to disinfect a variety of heat-sensitive instruments (e.g., endoscopes and dialysis equipment) due to its effectiveness, relatively low cost, speed of disinfection and anti-corrosive characteristics (Lindström *et al.*, 2020). Another use of glutaraldehyde is as an agent for cleaning surface contamination by antineoplastic drug residues (Brill *et al.*, 2020). Prolonged exposure to glutaraldehyde (Bláhová *et al.*, 2021) has been associated with chronic allergies, contact dermatitis, persistent and recalcitrant dermatitis, even after workers' exposure has ceased, as well as with occupational asthma (Vyas *et al.*, 2021). In practice, healthcare workers performing job tasks in any area where glutaraldehyde has been used may potentially be exposed (Arif *et al.*, 2012).

Occupational exposure to disinfectants in healthcare environment has been studied in several countries using different tools, including France (Donnay *et al.*, 2011), Sweden (Norbäck *et al.*, 1988), Spain (González-Jara *et al.*, 2013), and the United States (Dumas *et al.*, 2017). However, in Latin America no study has yet addressed occupational exposure to glutaraldehyde when used as a disinfectant in the health sector. Therefore, the actual level of exposure of healthcare workers is unknown. This study assessed the magnitude of occupational exposure to glutaraldehyde through personal sampling in a first-level Colombian hospital that provides basic medical care and services.

Methods

This study was conducted at Hospital San Antonio (Cundinamarca, Northern Bogotá) wherein the use of 2% glutaraldehyde as disinfectant was implemented prior to the COVID-19 pandemic. At the time of the study, glutaraldehyde was used as disinfectant for reusable hospital instruments and medical equipment by immersion, and for surfaces by spraying with handheld spray pumps.

A database of healthcare workers potentially exposed to glutaraldehyde was requested from the Hospital's management. From 57 workers meeting this exposure requirement, 46 agreed to participate in the study and 45 workers were selected for personal sampling (three for each Hospital work area) based on their availability at the time of sampling. All of them gave their informed consent after being explained the study objectives and procedures, as well as their right to withdraw without any prejudice. Sixty-seven percent worked in hospital care, 25% in administrative areas, and 8.7% worked outside the hospital, providing medical assistance and ambulance support.

Variables related to occupational exposures and the hazards associated with chemical risk were identified through an occupational health survey based on the methodology established by the Colombian Technical Guide number 45 (GTC45). These variables included work area, tasks performed, type and periods of exposure, control of hazards (at the source of exposure, along the path and at worker level, including the use of PPE), and the existence of standard operating procedures (Icontec, 2012). All these variables were identified at the time of monitoring exposure while healthcare workers carried out their tasks. There was a standardized procedure for disinfection with glutaraldehyde, which referred to the use of the substance's technical data sheet for the preparation of the disinfection solution, as well as the use of masks with respirator filter for direct exposure and the indication to leave the areas during and after disinfection for periods of at least 20 minutes.

According to the inventory of operational processes provided by the Hospital Management, workers were classified into similar exposure groups (SEGs) based on the work areas and tasks performed as proposed by the Spanish Association for Standardization (AEN) (AEN, 2019). A total of 7 SEGs were established (Table 1): a) Administration, where administrative tasks were performed; b) External Consultation, where medical services were provided to non-hospitalized outpatients; c) RAN (Radiology, Ambulance, and Nursing Station), which provided support services for patient care; d) General Services, where the personnel in charge of cleaning the hospital, including preparation and loading of disinfectants, were grouped together; e) Emergency, where serious patients requiring immediate care are treated; and f) Hospitalization, where patients with complex medical conditions were admitted; g) Odontology, in which dental services were provided by healthcare personnel.

Personal air monitoring was performed during routine glutaraldehyde spraying in the work areas, termed direct exposure, and immediately after spraying the areas, termed residual exposure. Since personal monitoring was carried out during and immediately after spraying glutaraldehyde, a worst exposure scenario was considered for all work areas. The sampling protocol was carried out over several days to monitor the 15 hospital work areas according to the application schedule established by the hospital's disinfection protocols.

A direct-reading, handheld instrument (Glutaraldehyde Monitor Z-200, Environmental Sensors Co, FL, USA) was used for the measurement of air glutaraldehyde concentration in the hospital areas. It was attached to the participants' clothing during the measurement period within 30 cm of the nose and mouth (ACGIH, 2015). This equipment can measure glutaraldehyde air concentrations in a range of 0-20 ppm, with a resolution of 0.01 ppm. The instrument was operated for 15 minutes, and logged glutaraldehyde concentrations every 10 seconds (OSHA, 1993), such that 90 direct readings were obtained for each sampling. Three measurements were performed in each hospital area, one for each subject who was working in them on the day assigned for sampling, which yield a total of 270 readings per work area assessed. A sampling method with direct reading equipment was used instead of a time-integrated sampling method owing to high costs of sample analysis and lack of local analytical laboratories.

Results of personal sampling at each SEG were compared to the TLV[®]-Ceiling (TLV-C) value of 0.05 ppm (50 ppb) (ACGIH, 2015). This value was adopted because no official limit values had been set by the Colombian regulatory agencies and since 1979 the ACGIH TLVs were adopted by the official standard Resolution 2400.

A risk index was calculated as the ratio of the 95th percentile (P95) of the real-time concentration measurements collected in each SEG monitored to the TLV-C and multiplied by 100 (AEN, 2019). The risk level can be classified into three categories (ACGIH, 2015): between 0.0 and 0.5, indicating no apparent health risk to exposed personnel; between 0.5 and 1.0, indicating that control measures should be implemented at the source of exposure and in the propagation medium; and greater than 1.0, indicating severe exposure and that control of the risk at the source should be given priority over any other measures.

A descriptive analysis of the glutaraldehyde concentrations in air of the work areas that made up the SEGs was performed by calculating the 5th, 25th, 50th, 75th and 95th percentiles, and the geometric mean and standard geometric deviation. The Kolmogorov-Smirnov test was used to test for normality of data. The SPSS Statistics package (v.24) and Microsoft Excel 2013 were used for the statistical analysis of data.

Results

The job performed by each SEG is shown in Table 1, along with the type and frequency of exposure. The cleaning personnel, nurses and the radiology technician from the SEG called 'RAN' had direct exposure since their work tasks included preparation and spraying of glutaraldehyde, apart from disinfection of hospital areas. The remaining workers had residual exposure after their work areas were sprayed.

Data for air concentration of glutaraldehyde were not normally distributed. Figure 1 summarizes the glutaraldehyde concentration in the SEGs monitored. The SEGs Emergency and External consultation showed the lowest median concentrations, whereas the SEG Odontology had the highest glutaraldehyde concentrations, with the median and interquartile range exceeding the TLV-C. Supplementary Figure 1 shows the mean glutaraldehyde concentration for each SEG in each of the 90 readings taken over 15-min of monitoring. Differences can be observed across the different SEGs.

Table 2 shows the distribution of glutaraldehyde air concentrations (geometric mean, median, maximum concentration, and various percentiles) of the time-resolved values for each SEG (short-term concentration), as well as the risk level calculations. All SEGs exceeded the TLV-C and had a high-risk level, with the SEG Odontology showing the highest risk index.

Discussion

This study monitored air concentrations of glutaraldehyde by personal sampling in different work areas of a small regional hospital to assess exposure of healthcare workers. Glutaraldehyde concentrations (95th percentile) were above the TLV-C in all SEGs, with personnel engaged in odontology, cleaning, dentistry and nursing tasks being exposed to concentrations well above the TLV-C and thus had a high-risk level. Overexposure of workers calls for the implementation of controls to reduce exposure. Exposure monitoring through real-time sampling is a strategy to capture exposure peaks that might be difficult to detect with time-integrated sampling.

Although well-ventilated rooms are required to ensure proper ventilation while conducting disinfection (Dhama et al., 2021), the high glutaraldehyde concentrations indicate that the hospital facilities lacked adequate general ventilation, or localized air exhaust systems to control exposures. Nonetheless, general ventilation would not be effective for reducing this exposure, particularly during direct application, because it is a point source. Furthermore, glutaraldehyde was applied using manual handheld spray pumps instead of automated pumps, which may be one factor contributing to the significant variation in the air concentrations across work areas, despite the standardization of the cleaning procedure. This observation raises the need to use closed system automatic spray pumps (Takigawa and Endo, 2006), which will standardize the amount of glutaraldehyde to be applied based on the surface of each work area.

The high concentrations of glutaraldehyde found in most of the studied areas raise the need of implementing health surveillance of acute effects in the exposed workers, especially for the early detection of skin and upper respiratory tract alterations (Di Stefano *et al.*, 1999; Takigawa and Endo, 2006). These alterations would most often occur in workers in charge of spraying glutaraldehyde, as well as in those who remain in the hospital areas during or after disinfection.

Although the use of engineering controls (e.g., localized air exhaust systems) is an effective way to protect healthcare workers from chemical hazards, these measures should preferably be implemented during the construction phase. The possibility of replacing glutaraldehyde with other disinfectants of lower toxicity should also be considered particularly when the nature of the processes carried out in the work areas allow it.

The COVID-19 pandemic resulted in increased exposure to glutaraldehyde due to the application of special cleaning and disinfection protocols to minimize SARS-CoV2 transmission (Ministry of Health and Social Protection, 2020). During this period may healthcare workers worked overtime as well, increasing the duration of exposure. The large-scale use of disinfectants has raised concerns regarding potential deleterious consequences on human health and the environment. Therefore, it would be necessary to develop guidelines for disinfectant application at regional, national, and international levels aimed at reducing their harmful consequences (Dhama et al., 2021).

Another concern is that workers may underestimate the possible adverse effects of using glutaraldehyde as a disinfectant due to a low perception of the risks from chemical hazards (Norbäck *et al.*, 1988). Risky behaviors were observed during the occupational health survey conducted according to the GTC45, such as wearing inadequate PPE for the type and level of risk identified, as well as failing to observe waiting periods during and after disinfection to reduce the chemical concentration in the workplace. There is a clear and compelling need to strengthen preventive education campaigns linked to medical surveillance and personal sampling to prevent healthcare workers from the hazards posed by exposure to glutaraldehyde vapors.

Since the glutaraldehyde disinfection protocols were incorporated in Hospital San Antonio at the beginning of the COVID-19 pandemic, the same time that this study was undertaken, the potential effects on workers' health were not evaluated. Future studies are needed in hospitals in Colombia, and likely other Latin American countries, to examine the association between glutaraldehyde exposure (by personal sampling) and respiratory or skin disease in healthcare workers. This would allow to implement epidemiological surveillance programs tailored to the needs of each country.

Contribution

M.F. Zambrano conceived the idea presented and managed the funds with the Nueva Granada Military University to advance the operational procedures, in addition to advancing the data collection under the supervision of A. Hernández Jerez. Both authors assisted with data analysis, synthesis of results, and manuscript development.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge the contribution of managers and workers of the Hospital San Antonio of the Municipality of Sesquilé, for their support with the study's operational processes and to the managers of the Nueva Granada Military University for their financing, management, and support with the management of resources.

Financing

The Nueva Granada Military University has financed the costs of the technical tests and the time of the main researcher for the development of the research.

Conflict of interests

None declared.

Data Availability

The data underlying this article will be shared on reasonable request to the corresponding author.

References

- ACGIH (American Conference of Government Hygienists). Glutaraldehyde: TLV(R) Chemical Substances. 8th Edition. TLV and BEI Documentation.2015.
- AEN (Asociación Española de Normalización). Exposición en el lugar de trabajo. Medición de la exposición por inhalación de agentes químicos. Estrategia para verificar la conformidad con los valores límite de exposición profesional. Spanish version of the European Standard EN 689:2019.
- Arif AA, Delclos GL. Association between cleaning-related chemicals and work-related asthma and asthma symptoms among healthcare professionals. *Occup Environ Med.* 2012; 69(1):35-40. doi: 10.1136/oem.2011.064865.
- Bláhová L, Kuta J, Doležalová L, Kozáková Š, Krovová T, Bláha L. The efficiency of antineoplastic drug contamination removal by widely used disinfectants-laboratory and hospital studies. *Int Arch Occup Environ Health.* 2021; 94(7): 1687-1702. doi: 10.1007/s00420-021-01671-5
- Brill FHH, Becker B, Todt D, Steinmann E, Steinmann J, Paulmann D, Bischoff B, Steinmann J. Virucidal efficacy of glutaraldehyde for instrument disinfection. *GMS Hyg Infect Control.* 2020, 14;15: Doc34. doi: 10.3205/dgkh000369.
- Dhama K, Patel SK, Kumar R, Masand R, Rana J, Yattoo MI, Tiwari R, Sharun K, Mohapatra RK, Natesan S, Dhawan M, Ahmad T, Emran TB, Malik YS, Harapan H. The role of disinfectants and sanitizers during COVID-19 pandemic: advantages and deleterious effects on humans and the environment. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021 Jul;28(26):34211-34228. doi: 10.1007/s11356-021-14429-w
- Di Stefano F, Siriruttanapruk S, McCoach J, Burge PS. Glutaraldehyde: an occupational hazard in the hospital setting. *Allergy.* 1999; 54(10): 1105-1109. doi: 10.1034/j.1398-9995.1999.00239.x
- Donnay C, Denis MA, Magis R, Fevotte J, Massin N, Dumas O, Pin I, Choudat D, Kauffmann F, Le Moual N. Under-estimation of self-reported occupational exposure by questionnaire in hospital workers. *Occup Environ Med.* 2011; 68(8): 611-617. doi: 10.1136/oem.2010.061671
- Dumas O, Wiley AS, Quinot C, Varraso R, Zock JP, Henneberger PK, Speizer FE, Le Moual N, Camargo CA Jr. Occupational exposure to disinfectants and asthma control in US nurses. *Eur Respir J.* 2017; 50(4): 1700237. doi: 10.1183/13993003.00237-2017
- González Jara MA, Mora Hidalgo A, Avalos Gulin JC, López Albiach M, Muñoz Ortiz L, Torán Monserrat P, Esteva Ollé X. Exposure of health workers in primary health care to glutaraldehyde. *J Occup Med Toxicol.* 2013; 8(1):31. doi: 10.1186/1745-6673-8-31
- Icontec (Instituto Colombiano de Normas Técnicas y Certificación). Guía Técnica Colombiana GTC 45. Guía Para la Identificación de los Peligros y la Valoración de los Riesgos en Seguridad y Salud Ocupacional. Consejo Colombiano de Seguridad. 2012. Available at: <https://repository.udistrital.edu.co/bitstream/handle/11349/6034/ParraCuestaDianaMarcelaVasquezVeraErikaVanessa2016-AnexoA.pdf> (accessed on July 22nd, 2023)
- Lindström I, Lantto J, Karvala K, Soini S, Ylinen K, Suojalehto H, Suuronen K. Occupations and exposure events in acute and subacute irritant-induced asthma. *Occup Environ Med.* 2021; 78(11): 793-800. doi: 10.1136/oemed-2020-107323

Ministry of Health and Social Protection. Cleaning and Disinfection in Health Services before the introduction of the new coronavirus (SARS-CoV-2) to Colombia. 2020. Available at: [https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GI PS07.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GI%20PS07.pdf) (accessed on July 22nd, 2023)

Norbäck D. Skin and respiratory symptoms from exposure to alkaline glutaraldehyde in medical services. *Scand J Work Environ Health*. 1988, 14(6):366-71. <https://www.sjweh.fi/article/1910>

OSHA (Occupational Safety & Health Administration). Analytical Methods Manual, 2nd ed., U.S. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, Salt Lake Technical Center, Salt Lake City, UT 1993, "Method Evaluation Guidelines" American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH): Cincinnati, OH. 1993, Publ. No. 4542.

Takigawa T, Endo Y. Effects of glutaraldehyde exposure on human health. *J Occup Health*. 2006, 48(2): 75-87. doi: 10.1539/joh.48.75.

Vyas A, Pickering CA, Oldham LA, Francis HC, Fletcher AM, Merrett T, Niven RM. Survey of symptoms, respiratory function, and immunology and their relation to glutaraldehyde and other occupational exposures among endoscopy nursing staff. *Occup Environ Med*. 2000, 57(11): 752-759. doi: 10.1136/oem.57.11.752.

Table 1. Characterization of the occupational exposure to glutaraldehyde by jobs and tasks of health workers of San Antonio Hospital, with the methodology of the Technical Guide 45.

Similar Exposure Group	Position Held	Job task	Exposure Description	Type of Exposure	Duration of Exposure (min/week per worker)
Administration (Administrative services)	Administrative Billing	Administrative tasks that do not require the preparation and subsequent application of disinfectants.	Permanence in non-critical facilities during and after disinfectant application by cleaning personnel during terminal cleaning. Single weekly application, exposure time 15 min for each hospital area.	<i>Residual exposure</i>	15
External Consultation (Outpatient medical care)	Physician	Health care for non-critical patients who do not require hospitalization.	Permanence in facilities with low microbiological load during and after disinfectant application by cleaning personnel during terminal cleaning (15 min, single weekly application). Work surfaces and tools are cleaned daily by cleaning staff for 10 min throughout the working day, 6 days per week	<i>Residual exposure</i>	75
Hospitalization (Inpatient medical care)	Nursing assistants' hospitalization	Care of critically ill patients requiring hospitalization. Application of disinfectants in surfaces, utensils, and rooms after patient's discharge.	Cleaning and disinfection when patients leave the hospital (between 5 and 8 weekly discharges). Terminal cleaning, including disinfection, lasts for 15 min	<i>Direct exposure</i>	120
Supporting services (radiology, ambulance, nursing, RAN)	Radiology technician	Outpatient and hospital care for patients requiring ambulance transportation, follow-up, and specialized diagnostic support. It includes the application of disinfectants.	Direct exposure: 1 or 2 daily disinfections of medical instruments, using sprays and cloths, 12 min/application, 7 days a week.	<i>Direct exposure</i>	168
	Nursing assistants' ambulances		Residual exposure: 2 applications daily, 10 min each, 7 days a week, plus terminal disinfection, single weekly application of 60 min		
	Nursing chiefs		The radiology technician usually does not leave when disinfection is performed.	<i>Residual exposure</i>	200
General services (Hospital cleaning)	General services	Application of cleaning and disinfection protocols in all hospital areas. It includes preparation and application of disinfectants.	Direct exposure: Terminal cleaning of the 15 Hospital areas (30 min application), once a week. Disinfection of patient rooms for 10 min at the time of hospital discharge (8 weekly discharges) Disinfection of hospital areas, 5 min per area (up to 8 areas per day, 7 days a week).	<i>Direct exposure</i>	915

			Preparation of the solution and filling of the spray pumps (15 min a day, 7 days a week)	<i>Residual exposure</i>	450
			Residual exposure (30 min) when re-entering the cleaned areas to rearrange furniture and elements		
Emergencies (Critical patients care)	Emergency nursing assistants	Care of critically ill patients who require hospitalization and continuous monitoring. It includes the application of disinfectants.	Disinfection of equipment and instruments, 5 min each, around 40 daily disinfections, 7 days a week.	<i>Direct exposure</i>	1400
			One day a week, terminal cleaning, estimated time: 2 h	<i>Residual exposure</i>	120
Odontology (dental care)	Dentists	Outpatient dental services. It includes preparation and application of disinfectants.	Instrument sterilization on demand. Estimated time 40 min and 10 daily sterilizations, 5 days a week.	<i>Direct exposure</i>	2000
			Terminal cleaning per week, estimate exposure time 15 min. The staff stays at the end of the disinfection.	<i>Residual exposure</i>	15

Residual exposure: there is indirect exposure to vapors derived from environmental spray disinfection. Glutaraldehyde is not applied by the health worker.

Direct exposure: Direct handling and application of glutaraldehyde by the worker (direct exposure).

Terminal cleaning is the thorough cleaning/disinfection of all surfaces, including floors and reusable equipment, either within the entire healthcare facility or within an individual ward/department/unit. In the case of hospitalized patients, terminal cleaning is done when a patient is discharged, and the facilities are prepared for the admission of a new patient. In the case of non-critical areas, terminal cleaning is carried out once a week.

Table 2. Data for the distribution of glutaraldehyde air concentrations (geometric mean, geometric standard deviation, 5th, 25th, 50th (median), 75th and 95th percentiles and maximum value of the time-resolved values, expressed in ppb) in the Similar Exposure Group (SEG) assessed. Risk indices are provided for each SGEs.

Similar Exposure Group (SEGs)	GM (GSD) ^a	P5	P25	P50 (Median)	P75	P95	Maximum	Risk index ^b
Administration	NC	0.0	0.0	35.0	65.0	89.1	96.7	178%
External Consultation	NC	0.0	20.0	30.0	53.3	86.7	88.3	173%
Hospitalization	NC	0.0	0.0	61.7	85.0	114.1	130.0	228%
RAN	NC	5.0	28.3	177.5	232.5	328.2	338.3	656%
General Services	38.2 (2.0)	13.3	20.0	40.6	60.0	130.9	146.7	262%
Emergency	28.2 (2.2)	10.0	15.0	30.0	60.0	84.1	88.3	168%
Odontology	318.1 (1.6)	130.0	272.5	375.0	460.0	496.7	500.0	993%

^a GM (GSD): geometric mean (geometric standard deviation)

^b P95 of all measurements performed in each SEG was used to calculate the Risk indices of SEGs (see Methods for further details).

NC: Not calculable since at least one value equal to zero.

