

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL

**TOXICIDAD CRÓNICA POR PLAGUICIDAS EN
TRABAJADORES DE INVERNADERO DE LA ZONA
BÁSICA DE SALUD DE NÍJAR (ALMERÍA).**

Alicia Ruiz Esteban

Granada, 1997

D. ANTONIO DÍEZ RUIZ, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE GRANADA, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA, MÉDICO ADJUNTO DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CECILIO DE GRANADA.

CERTIFICA

Que D^a. Alicia Ruiz Esteban ha realizado bajo mi dirección el trabajo de Tesis Doctoral sobre el tema: "TOXICIDAD CRÓNICA POR PLAGUICIDAS EN TRABAJADORES DE INVERNADERO DE LA ZONA BÁSICA DE SALUD DE NIJAR (ALMERIA)" , que ha finalizado con aprovechamiento, habiendo sido revisado y estando conforme con su presentación para el grado de Doctor, siempre que así lo considere el tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

Granada, 3 de Septiembre de 1997

Fdo: D. Antonio Díez Ruiz



D. NORBERTO ORTEGO CENTENO, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA
POR LA UNIVERSIDAD DE GRANADA, PROFESOR ASOCIADO DEL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA,
MÉDICO ADJUNTO DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL
CLÍNICO SAN CECILIO DE GRANADA.

CERTIFICA

Que D^a. Alicia Ruiz Esteban ha realizado bajo mi dirección el trabajo de Tesis Doctoral sobre el tema: "TOXICIDAD CRÓNICA POR PLAGUICIDAS EN TRABAJADORES DE INVERNADERO DE LA ZONA BÁSICA DE SALUD DE NIJAR (ALMERIA)" , que ha finalizado con aprovechamiento, habiendo sido revisado y estando conforme con su presentación para el grado de Doctor, siempre que así lo considere el tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

Granada , 3 de Septiembre de 1997



Fdo: D. Norberto Ortego Centeno

D. TESIFÓN PARRÓN CARREÑO, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE GRANADA , PROFESOR ASOCIADO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ALMERÍA, DEPARTAMENTO DE SALUD Y PSICOLOGÍA CLÍNICA, JEFE DE SERVICIO DE SALUD PÚBLICA Y PARTICIPACIÓN COMUNITARIA DE LA DELEGACIÓN PROVINCIAL DE SALUD DE ALMERÍA.

CERTIFICA

Que D^a. Alicia Ruiz Esteban ha realizado bajo mi dirección el trabajo de Tesis Doctoral sobre el tema: "TOXICIDAD CRÓNICA POR PLAGUICIDAS EN TRABAJADORES DE INVERNADERO DE LA ZONA BÁSICA DE SALUD DE NIJAR (ALMERIA)" , que ha finalizado con aprovechamiento, habiendo sido revisado y estando conforme con su presentación para el grado de Doctor, siempre que así lo considere el tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

Almeria , 3 de Septiembre de 1997



Fdo: D. Tesifón Parrón Carreño

TOXICIDAD CRÓNICA POR PLAGUICIDAS EN TRABAJADORES DE
INVERNADERO DE LA ZONA BÁSICA DE SALUD DE NÍJAR (ALMERÍA). (*)

Tesis presentada por D^a Alicia Ruiz Esteban para optar al grado de
Doctor en Medicina por la Universidad de Granada.

(*) Esta tesis ha sido subvencionada por la Dirección General de Investigación
Coordinación y Docencia de la Consejería de Salud, Junta de Andalucía; a través
de las becas de ayuda a la investigación, convocatorias de 1.992, 1.993 y 1.994.

DEDICATORIA

A Paco, a mi familia y a mis amigos,
que han esperado, pacientemente, que termine esta tesis.

Y a Zito, a quien todos esperamos.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas e instituciones que, de alguna manera, me han ayudado a realizar este trabajo, especialmente:

. Al Profesor Dr. D. Jose M. de la Higuera Torres Puchol que me ha otorgado su confianza, su interes y su ayuda; y a los Dres. D. Norberto Ortego Centeno, D. Antonio Diez Ruiz y D. Tesifón Parrón Carreño que han dirigido esta tesis con amistad y dedicación.

. A Antonio Rodríguez González Psicologo del Servicio de Atención al Menor (Instituto de Asuntos Sociales) y Fernando Yelamos Rodriguez Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna del Hospital Torrecardenas por su apoyo y orientación.

. Al Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Torrecárdenas y las Áreas de Informática de la Delegación Provincial de Salud y del Hospital Torrecardenas de Almería por su continua disponibilidad.

. Al Ilmo. Ayuntamiento de Nijar y a las Cooperativas Agrícolas, en especial a U.A.G.A., por su colaboración.

. A la Dirección General de Coordinación, Docencia e Investigación de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía sin cuya promoción no se hubiera realizado este trabajo.

. A todos los participantes en el estudio y a la población de NÍJAR que, en definitiva, son los protagonistas.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. CONCEPTO DE PLAGUICIDA	2
I.2. CLASIFICACIÓN DE LOS PLAGUICIDAS	4
I.2.1. Por su acción específica	4
I.2.2. Clasificación química	5
I.1.3. Por vía de entrada y mecanismo de actuación	5
I.1.4. Por su uso	6
I.1.5. Clasificación de la OMS	6
I.3. PLAGUICIDAS MÁS IMPORTANTANTES: CARACTERÍSTICAS Y EFECTOS.....	7
I.4. FACTORES DE EXPOSICIÓN Y TOXICIDAD	22
I.5. TOXICIDAD POR PLAGUICIDAS:ANTECEDENTES.....	25
I.6. DESCRIPCIÓN DEL ÁREA.....	36
I.7. PLAGUICIDAS MÁS USADOS EN LA ZONA.....	37
 II. JUSTIFICACIÓN	 39
 III. OBJETIVOS	 43
 IV. MATERIAL Y MÉTODOS	 45
ANEXO I: Modelo de historia clínica	55
ANEXO II: Abreviaturas	59
 V. RESULTADOS	 60
 VI. DISCUSIÓN	 113
 VII. CONCLUSIONES	 130
 VIII. BIBLIOGRAFÍA	 133

I. Introducción

I.1. CONCEPTO DE PLAGUICIDA:

Desde las primeras referencias históricas en el Antiguo Testamento, con alusión al betún de Judea para combatir un gusano parásito de la vid, hasta la síntesis en 1939 del D.D.T. (Dicloro Difenil Dicloro Etano), considerado en su momento como la panacea fitosanitaria, el concepto de plaguicida ha ido paulatinamente modificándose y actualmente existen múltiples definiciones.

Según la FAO / OMS (1976), un plaguicida es cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, incluyendo los vectores de enfermedades, las especies de plantas o animales que causan perjuicio o que interfieren de cualquier otra forma en la producción, elaboración, almacenamiento, transporte o comercialización de alimentos, productos agrícolas, madera y productos de madera o alimentos para animales, o que pueden administrarse a los animales para combatir insectos, arácnidos u otras plagas en o sobre sus cuerpos (Liñan y Valverde, 1993). El término incluye las sustancias destinadas a utilizarse como reguladoras del crecimiento de las plantas, defoliantes, desecantes, agentes para reducir la densidad de fruta o agentes para evitar su caída prematura, y las sustancias aplicadas a los cultivos antes o después de la cosecha para proteger el producto contra el deterioro durante el almacenamiento y transporte (Worthing, 1987).

Piédrola y Amaro (1975) , definen los plaguicidas de uso doméstico, agrícola o sanitario, como un extenso grupo de sustancias químicas utilizadas para destruir o repeler insectos (insecticidas, repelentes), matar o repeler a roedores dañinos (rodenticidas), controlar las malas hierbas (herbicidas) y prevenir y combatir enfermedades de las plantas (fungicidas cuando se trata de la destrucción de hongos).

Durá y Tarazona (1989) los definen como sustancias químicas, de origen mineral, vegetal u orgánico, capaces de producir la muerte de los insectos.

Dentro del término general de plaguicidas, Bartual (1989) incluye aquellas sustancias que deliberadamente se introducen en el ambiente para controlar o eliminar determinados organismos vivos (plagas) considerados perjudiciales para los intereses del hombre.

La reglamentación técnico-sanitaria del 30 de Noviembre (B.O.E. 24/1/84) los define como *aquellas sustancias o ingredientes activos, así como las formulaciones o preparados que contengan uno o varios de ellos.*

Hoy existen más de 100.000 formulaciones en el mundo, sobre unos 1.500 principios activos conocidos por casi 6.000 nombres diferentes. A lo cual se añade que la mayor parte de las preparaciones de plaguicidas comprenden excipientes además de los ingredientes activos, así como solventes y otros compuestos destinados a vehiculizarlos. Estos "ingredientes inertes" no se incluyen por lo general en ningún estudio sobre los efectos en la salud, aunque a menudo representan una parte importante del producto comercial y sus efectos adversos pueden ser mayores que los de los del ingrediente activo (BIMA, 1984; F.A.O., 1985; GIFAP, 1988; C.E., 1994).

Así, por ejemplo, dos enérgicos agentes que son tóxicos para el hígado y el sistema nervioso central, el tetracloruro de carbono y el cloroformo, pueden utilizarse como ingredientes "inertes" sin hacerlo constar en la etiqueta del producto (Alonso-Díaz, 1990).

Los efectos adversos de los plaguicidas en la salud pueden deberse también a impurezas tales como las dioxinas en ciertos herbicidas fenoxiacidos, la etilentiourea en los fungicidas a base de bisditiocarbamatos de etileno y el isomaltión en el malatión (F.A.O., 1986; Alonso-Díaz, 1990).

I.2. CLASIFICACIÓN DE LOS PLAGUICIDAS

I.2.1. Por su acción específica sobre la plaga o enfermedad que controlen (F.A.O., 1985) reciben los nombres de:

- a) INSECTICIDAS: Insectos.
- b) NEMATICIDAS: Nematodos.
- c) BACTERICIDAS: Bacterias.
- d) FUNGICIDAS: Hongos.
- e) ACARICIDAS: Ácaros o arañas.
- f) HELICIDAS: Caracoles y babosas.
- g) HERBICIDAS: Malas hierbas.
- h) ALGICIDA: Algas
- i) AVICIDA: Elimina o repele Aves.
- j) LARVICIDA: Larvas.
- k) OVICIDA: Huevos.
- l) PEDICULICIDA: Piojos.
- m) PISCICIDA: Peces.
- n) PRIDICIDA: Depredadores.
- o) RODENTICIDA: Roedores.
- p) SILVICIDA: Árboles y Matorral
- q) TERMICIDA: Termitas.
- r) ATRAYENTE: Atrae insectos.
- s) DEFOLIANTE: Desprende las hojas.
- t) DESECANTE: Deseca las plantas.
- u) DESINFECTANTE: Microorganismos nocivos.
- v) FEROMONAS: Atrae insectos ó vertebrados.
- w) QUIMIOESTERILIZANTES: Esteriliza insectos ó vertebrados.
- x) REPELENTE: Repele insectos, ácaros ó vertebrados.
- y) REGULADORES DEL CRECIMIENTO: Estimula o retarda el crecimiento.

I.2.2. Clasificación química: Este criterio permite preveer, según el grupo en que se englobe cada producto, su mecanismo de acción, vía de degradación o inactivación, etc. No obstante debe señalarse que alguno de los grupos (p.e.: plaguicidas inorgánicos o extractos vegetales), incluyen gran número de especies químicas y grupos funcionales. Se dividen en (O.M.S., 1986a):

- Plaguicidas inorgánicos.
- Extractos vegetales.
- Organoclorados.
- Organofosforados.
- Carbamatos.
- Organomercuriales.
- Derivados del fenol.
- Ácidos orgánicos.
- Derivados de la urea.
- Derivados de la amida.
- Otros.

I.1.3. Clasificación según vía de entrada y mecanismo de actuación
(O.M.S., 1986a):

- a) De contacto: actúan disolviéndose en la capa de queratina del insecto y provocan parálisis de los centros nerviosos (p.e.: nicotina y aceites).
- b) Ingestión: actúan al ser ingeridos por el animal (p.e.: arseniato de plomo).
- c) Ingestión y contacto: actúan de ambas formas (p.e.: los modernos insecticidas: parathion, sevin...).
- d) Sistémicos: actúan a través de la savia de la planta. Tratan de inmunizar al vegetal (p.e.: dimetoato, systox...).
- e) Fumigantes: actúan por vía respiratoria (p.e.: bromuro de metilo).

I.1.4. Clasificación según uso (Bartual, 1989):

- a) Fitosanitario
- b) Ganadero
- c) Industria Alimentaria
- d) Ambiental
- e) Higiene Personal
- f) Doméstico

I.1.5. Clasificación de laOMS (O.M.S.,1986a):

- a) Organoclorados
- b) Organofosforados
- c) Carbamatos
- d) Piretrinas y piretroides
- e) Bupiridilos
- f) Clorofenoxiacidos
- g) Cloro y nitrofenoles
- g) Organomercuriales
- l) Triazinas
- j) Derivados de la urea
- k) Derivados de la amida
- i) Compuestos orgánicos de estaño
- m) Insecticidas vegetales
- n) Otros

I.3. PLAGUICIDAS MÁS IMPORTANTES: CARACTERÍSTICAS Y EFECTOS

Se entiende por intoxicación crónica la que produce un tóxico cuando penetra en pequeñas dosis repetidas durante un largo período de tiempo de la vida del sujeto (Goodman, 1991). No se manifiestan síntomas en el momento de la absorción y es la autopsia del sujeto o las anomalías observadas al final de un largo período de tiempo lo que pone de manifiesto la intoxicación. Se conocen dos mecanismos: por acumulación del tóxico en el organismo y por efecto acumulativo de "microlesiones". Según el tipo de plaguicidas se desarrollará uno, otro o ambos modelos (Bartual Sánchez, 1989):

Las características y efectos más importantes de cada grupo se exponen a continuación:

ORGANOCLORADOS

Desde su invención por Muller en 1933, han producido graves efectos de acumulación en las cadenas tróficas de multitud de ecosistemas (F.A.O., 1986; Balk y Koeman, 1984) y aparición de resistencias en los insectos que se pretendía combatir (O.M.S., 1979). Debido al largo período de tiempo necesario para su inactivación, su uso está cada vez más restringido. Comprenden derivados clorados del etano (DDT y análogos), ciclodienos, compuestos relacionados con el hexaclorociclohexano y terpenos. Algunos de ellos son: Endrin, Dieldrin, Aldrin, Lindano, HCH, Heptacloro, DDT, Metoxicloro, Clordano, Canfecloro.

Son compuestos orgánicos, generalmente de estructura cíclica, con átomos de cloro en su molécula, muy liposolubles, se acumulan en el tejido adiposo de forma proporcional a la exposición y pueden ser movilizados por lipólisis en situaciones de ayuno o por la administración prolongada de medicamentos (p.e. fenobarbital). Se absorben eficazmente por vía respiratoria y oral, y algunos de ellos también penetran fácilmente por la piel intacta (Senewiratne y Thambipillai, 1974; O.M.S., 1979).

En su biotransformación pueden potenciar los efectos de otros plaguicidas a partir de sus metabolitos activos (oxones) (Bhatnagar et al., 1982) y se pueden detectar sin metabolizar en orina (Becker et al., 1989).

La principal acción tóxica de este grupo tiene lugar sobre el sistema nervioso, tanto central como periférico. El mecanismo de acción no está bien aclarado, pero en el caso del DDT se sabe que produce un alargamiento característico de la fase descendente del potencial de acción, que deja la membrana en un estado de despolarización y repolarización parcial extremadamente sensible a la despolarización completa por estímulos muy pequeños (Chursin et al., 1985). Así, tras la exposición al DDT, la estimulación repetitiva de los nervios sensitivos periféricos (por sensaciones táctiles o acústicas) se amplifica en el S.N.C. llegando a provocar desde temblores a crisis epilépticas (Ecobichon, 1991).

Dentro del mecanismo de acción, también se han sugerido modificaciones en el metabolismo de la serotonina, noradrenalina y acetilcolina por su capacidad de inducir enzimas hepáticas, sobre todo oxidasas de función mixta y transferasas. Esta inducción enzimática tiene un efecto fisiológico acelerando, por ejemplo, la eliminación de varias hormonas esteroides (O.M.S., 1979).

ORGANOFOSFORADOS

Son el grupo de insecticidas de mayor uso junto con los piretroides. Han reemplazado a los compuestos organoclorados por ser menos persistentes en el ambiente y en el organismo debido a su rápida metabolización e hidrólisis en presencia de álcalis (O.M.S., 1986c). Los más importantes son: Fosfatos, Fosforotioatos, Fosforoditioatos, Fosforoamidas, Fosfonatos y Pirofosfatos, Demeton, Paration, Metilparation, Fention, Diacinon, Diclorvos, Fenitrothion, Tricorfon, Dimetoato, Malation.

La aplicación de estos productos en forma de aerosoles favorece la absorción por vía respiratoria y vía dérmica. Esta última es responsable de un alto porcentaje de intoxicaciones (Shah y Guthrie, 1983).

Desde el punto de vista químico son ésteres del ácido fosfórico. Suelen ser compuestos líquidos y liposolubles. No se acumulan por exposiciones repetidas pero, si éstas ocurren en un período corto, los efectos pueden ser acumulativos. La biotransformación se realiza mediante enzimas oxidasas, hidrolasas y transferasas, principalmente hepáticas. Su vida media y la de sus metabolitos es relativamente corta (horas o días). Estos son eliminados casi exclusivamente por la orina y, en menor cantidad, por heces y aire espirado. Los principales metabolitos urinarios de estos compuestos son alquilfosfatos y fenoles (Perold, 1960; Drevenkar et al., 1983).

Muchos organofosforados son activados en productos tóxicos dentro del organismo, principalmente en el hígado. Así, el paratión es muy poco activo por sí mismo, pero se transforma enzimáticamente en diferentes tejidos (hígado, riñón, intestino, pulmón), originando paraoxón, potente inhibidor de las colinesterasas. Casi siempre, estas oxidaciones se dan en el retículo endoplásmico liso hepático

Su mecanismo de acción se debe a la inhibición de las colinesterasas tanto de la acetilcolinesterasa (ACo) (colinesterasa eritrocitaria o verdadera) como de la pseudocolinesterasa (BCo) (colinesterasa plasmática, butirilcolinesterasa o pseudocolinesterasa). Este aspecto constituye la base de uno de los métodos más importantes de control biológico de la exposición a estos plaguicidas (Kaloyanova, 1982; Jeyaratnam et al., 1986).

Se ha postulado que en la molécula de acetilcolinesterasa existen unos 50 locus activos de los cuales dos son de gran importancia: el aniónico con carga negativa y el esterásico o catalítico. El primero atrae el nitrógeno cuaternario de la acetilcolina cargado positivamente. El sitio esterásico cataliza el proceso hidrolítico del substrato y puede ser acetilado mediante la unión con el aminoácido serina (Ando y Wakamatsu, 1982). Los organofosforados compiten con la acetilcolina por la acetilcolinesterasa. La reacción procede de la misma manera y aunque, en general, no concierne más que al sitio esterásico, existe la posibilidad de inhibir el enzima por fijación a otro sitio distinto del esterásico en el caso de ciertos ésteres organofosforados (Trinus et al., 1982).

La reacción entre el organofosforado y el centro activo del enzima (un grupo hidroxilo del aminoácido serina) origina un complejo intermedio que se hidroliza parcialmente perdiendo un grupo sustituyente y deja al enzima inhibido. Sin embargo, el enzima acetilado es inestable y regenera rápidamente en enzima libre; mientras que el enzima fosforilado es, por el contrario, relativamente estable y arreactivo, lo cual impide la regeneración a menos que sea administrado un antídoto (Becker, 1989).

La fosforilación de la acetilcolinesterasa impide la hidrólisis de la acetilcolina y produce su acumulación en las sinapsis colinérgicas, placa neuromuscular y órganos efectores. La velocidad de reactivación de la enzima depende de la estructura del éster organofosforado inhibidor. Es casi nula para el paraoxón y mucho más rápida para el metilparaoxón. Cuando la acetilcolinesterasa es inhibida de forma irreversible por un organofosforado, la restauración de la actividad enzimática dependerá exclusivamente de la síntesis de nuevas moléculas de enzima (Brackley, 1983).

La inhibición de la acetilcolinesterasa, produce una acumulación de acetilcolina, responsable del cuadro colinérgico típico de la intoxicación aguda por organofosforados cuyas manifestaciones clínicas se clasifican en tres categorías: síntomas muscarínicos, nicotínicos y centrales (Gunathakurta y Bhettecharye, 1989; Goldfrank, 1990; Ecobichon, 1991). La causa de muerte suele ser insuficiencia respiratoria por parálisis de la musculatura respiratoria y depresión del centro respiratorio (Pérez de Ciriza et al., 1990).

La gravedad de la intoxicación depende no solamente del grado de inhibición de la acetilcolinesterasa, sino también de la velocidad con que la enzima es inhibida. En la intoxicación aguda el grado de inhibición de las colinesterasas constituye un indicador pronóstico de la supervivencia. Aunque la BCo se encuentre completamente inhibida, si la ACo mantiene alguna actividad, el hecho de que aumente o no en los días siguientes determinará la supervivencia (George, 1985; Hassan, 1981; Shimada, 1986). Tras una exposición ocupacional tóxica a organofosforados si existen manifestaciones clínicas, los pacientes no deben incorporarse a su trabajo hasta que la actividad colinesterasa no recupere el 75% de su valor basal (Goldfrank, 1990).

La confirmación analítica de la intoxicación por organofosforados se realiza determinando la actividad colinesterasa eritrocitaria y plasmática ya que el análisis de orina, contenido gástrico o ropa para detectar restos de dichos compuestos no suele hacerse por carecer de interés clínico (Duck y Woolias, 1985). A pesar de eso, la interpretación del resultado de tales análisis no es fácil. Una actividad normal de colinesterasa no excluye la intoxicación por estos agentes, puesto que existe una gran variabilidad individual. Incluso las personas no expuestas a inhibidores de la colinesterasa presentan normalmente fluctuaciones, intra e interpersonales, entorno al 15%, incluso mayores, y diferentes entre ACo y BCo (Richter et al., 1989). Por eso, en salud laboral es fundamental conocer los valores basales de actividad colinesterasa en trabajadores con riesgo elevado de exposición a organofosforados o carbamatos (Kashyap, 1986).

Se han demostrado los efectos inhibidores de los organofosforados sobre la ACo en los trabajadores agrícolas a medida que se incrementa el uso de estas sustancias (O.M.S., 1982) y se pueden identificar factores como, por ejemplo, historia de uso y mezclas triples de aplicación (Hackathorn et al., 1983). En cambio, cuando los trabajadores se atienen a las medidas de seguridad protocolizadas no se producen casos de intoxicación y sólo un reducido número de sujetos presenta una pequeña depresión de la actividad de la ACo (Ullmann et al. 1979).

La mayor parte de los autores han encontrado descensos significativos a largo plazo en los niveles de colinesterasas (sin signos de intoxicación aguda) en clara correlación con las manifestaciones clínicas y los parámetros biológicos (Areekul et al., 1981; Bhatnagar, 1982; Chu, 1985; Dellinger, 1985; Coye et al., 1987). Si bien coinciden en que se precisa al menos un año de monitorización para determinar las variaciones normales de ACo (Ducan et al., 1986), no siendo las variaciones de ACo por si solas útiles como indicadores biológicos para los plaguicidas de baja toxicidad (Ando y Wakamatsu, 1982) puesto que la contaminación ambiental podría producir en humanos un fenómeno de adaptación similar al de los pájaros omnívoros-herbívoros cuya dieta, en cuanto que conlleva una posible ingestión de plaguicidas, podría influir en los altos niveles de dichas enzimas (Thompson, 1991). En ese sentido se interpreta el hallazgo de niveles basales de ACo y BCo significativamente más altos de lo normal

en fumigadores profesionales que en otros trabajadores voluntarios, cuyas cifras de ACo y BCo disminuyeron por debajo de la normalidad de forma estadísticamente significativa (Kraus, 1981).

Según los protocolos de la O.M.S. (Maroni et al., 1986; O.M.S., 1986 y 1989), la monitorización biológica de trabajadores expuestos a tales productos debe basarse, al menos, en dos tipos de determinaciones: la actividad de ACo y BCo, y la determinación de alquilfosfatos en orina (Saito et al., 1984; Siniski et al., 1989). Es preferible la determinación de la actividad en eritrocitos ya que refleja mejor el estado de las sinapsis colinérgicas (es decir, es más específica), aunque su determinación es técnicamente más complicada (Conrad y Reinhardt, 1981; Magnotti et al., 1987).

Distintos autores (Ritcher y Levy, 1984; Gruener, 1986; Rhyanen et al., 1984; Siniski et al., 1989) coinciden en señalar que las variaciones, inter e intra individuales, de la actividad colinesterásica (en plasma y eritrocitos) aunque oscilen dentro de límites normales siempre estará significativamente más baja en los individuos con mayor grado de exposición.

La liberación de β -glucuronidasa desde microsomas hepáticos se ha propuesto como marcador más sensible y rápido de la intoxicación por plaguicidas anticolinesterásicos (Sato, 1991). La β -glucuronidasa está estabilizada en las vesículas microsomas hepáticas con una proteína accesoria (egasina) que resulta ser idéntica a una de las isoenzimas de las carboxilesterasas. Así pues, los compuestos organofosforados y afines causan una rápida disociación del complejo β -glucuronidasa-egasina, que se sigue de una rápida y masiva secreción de β -glucuronidasa microsomal al torrente sanguíneo.

Otro posible indicador de exposición es la Paraoxonasa y Arylesterasa sérica, enzimas polimórficas determinadas por dos alelos en un locus autosomal. Los tres fenotipos de la Paraoxonasa, A, AB y B, siguen una herencia mendeliana y de agregación familiar (Brackley et al., 1983; Carro-Ciampi et al., 1983). El fenilacetilo es un inhibidor de las dos enzimas en los fenotipos A y B y se emplea en la identificación del fenotipo (Eckerson y LaDu, 1984).

La actividad de la ACo depende de los niveles de paraoxonasa por lo que, midiendo estos niveles, medimos de forma indirecta la actividad de la paraoxonasa y viceversa, midiendo el fenotipo individual de paraoxonasa es posible predecir la capacidad genética de producción e inhibición de ACo por organofosforados (LaDu et al., 1986). Sin embargo, no es un indicador muy fiable dado que la actividad de la paraoxonasa se puede ver influida, entre otros factores, por los niveles de albúmina en sangre (Ortigoza-Ferado, 1984). Una evaluación complementaria en este caso debería incluir además de la paraoxonasa sérica, la NTE en linfocitos o plaquetas y las oxidasas de función mixta (Lauwerys y Hoet, 1993).

Tras una intoxicación aguda, la colinesterasa plasmática tarda de 4 a 6 semanas en alcanzar los valores normales, mientras que la eritrocitaria tarda un poco más, de 5 a 7 semanas. La plasmática tiene un ascenso importante (25-30%) durante los primeros 7-10 días y luego sigue un aumento más gradual. En un intoxicado no tratado, la colinesterasa eritrocitaria asciende a un ritmo de un 1% diario. Se considera que puede regresar a su trabajo cuando alcanza una meseta en la recuperación de la colinesterasa (Goldfrank, 1990).

En las intoxicaciones, los síntomas clínicos aparecen cuando se alcanza una inhibición de la colinesterasa superior al 50% (Goldfrank, 1990). Una intoxicación moderada baja la actividad hasta un 10-20% de los valores normales, mientras que en una intoxicación grave siempre es inferior al 10%. Casi tan importante como el grado de inhibición de la colinesterasa es la rapidez a la que ocurre. Así, pequeñas exposiciones pero repetidas descienden gradualmente los valores de la colinesterasa hasta rangos muy bajos y con escasa sintomatología (Perold, 1990). Se observa, por tanto, que la actividad colinesterasa no se correlaciona del todo bien con las manifestaciones clínicas. En cada caso hay que valorar la historia de la exposición, los síntomas y signos clínicos independientemente del valor de la actividad colinesterasa (Whorton y Obrinsky, 1983). Incluso cuando la exposición a organofosforados es clara, puede no apreciarse asociación significativa entre la concentración de plaguicidas absorbidos (medida con parches y por alquifosfatos en orina), los síntomas (Duncan y Griffith, 1985; Kundiev et al., 1986) y la actividad de la ACo y BCo (Franklin, 1984). No obstante, dada la variación interindividual en población no expuesta sería necesario

detectar aquéllos individuos más susceptibles a la intoxicación determinando, previamente a la exposición laboral (Mutch et al., 1992).

Teniendo en cuenta que la BCo es una proteína hepática, algunas condiciones podrían dar falsas inhibiciones. Así ocurre en raros procesos hereditarios, diversos estados fisiopatológicos (hepatopatías crónicas, disfunciones hepáticas -incluyendo cirrosis-, malnutrición, colagenosis, infarto de miocardio, hiperpirexia, mixedema, shock, uremia, carcinomas, infecciones, etc.) y procesos yatrogénicos (ciertas drogas como morfina o codeína, citostáticos, IMAO, anticonceptivos, etc.). Durante el embarazo la actividad colinesterasa suele descender, especialmente durante los dos primeros trimestres (Alonso-Aragón, 1995). Los recién nacidos y niños suelen presentar cifras menores que los adultos (Karlsen et al., 1981; Whittaker, 1984).

Por su parte, la ACo se afecta en todos aquellos procesos que alteran la vida media de los eritrocitos circulantes, tales como hemoglobinopatías y anemias (Wysoc ki et al., 1987). Ocurre en la práctica que trabajadores asintomáticos expuestos crónicamente a inhibidores de la colinesterasa, puedan presentar un valor de BCo normal y una actividad ACo inhibida (Miller y Shah, 1982).

CARBAMATOS

Estructuralmente son ésteres del ácido carbámico. Son productos de mediana toxicidad que se degradan con facilidad en el medio ambiente. Su acción se potencia cuando se emplean junto con organoclorados o con organofosforados. Al contrario que estos últimos no necesitan de una activación metabólica para actuar.

Es el grupo más extenso aunque su uso está descendiendo. Existen alrededor de 10 productos de los que el Mancozeb y Maneb son los más utilizados. No han aparecido nuevos productos en los últimos años. Se emplean en muy diversos cultivos por su amplio espectro de actividad contra enfermedades foliares. Poseen como característica más notable la ausencia de fito-toxicidad (salvo el Nobam), además de su polivalencia y baja toxicidad para mamíferos.

La mayoría son derivados del ácido N-metil-carbámico. Entre ellos se encuentran: Aldicarb, Carbofurano, Metomilo, Propoxur, Pirimicarb y Carbaril.

Por otra parte los tiocarbamatos y ditiocarbamatos son derivados de los ácidos tiocarbámico y ditiocarbámico, respectivamente. Entre ellos se encuentran: EPTC, Molinato, Dialato, Trialato, Metam-sodio, Tiram, Maneb, Zineb (O.M.S., 1986d).

Se absorben por todas las vías, incluida la piel (la presencia de dermatitis o excoりaciones favorece la absorción cutánea). La biotransformación se realiza mediante hidrólisis, oxidación y conjugación. La eliminación tiene lugar principalmente por vía urinaria. Los principales metabolitos urinarios son fenoles.

Los carbamatos, al igual que los organofosforados, son inhibidores de la acetilcolinesterasa, pero difieren toxicológicamente de estos por unirse con menos fuerza a la acetilcolinesterasa y por la duración de su efecto. Los carbamatos se hidrolizan espontáneamente en el centro activo del enzima en menos de 48 h, mientras que los organofosforados se unen irreversiblemente al mismo. Afortunadamente, tanto la morbilidad como la mortalidad de los carbamatos es limitada por el carácter transitorio de la inhibición de la colinesterasa y la rápida reactivación enzimática. Otra distinción importante es que los carbamatos no atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica por lo que su toxicidad nerviosa es menor. No se ha demostrado neurotoxicidad retardada hasta el presente con ningún carbamato. Con respecto a las demás manifestaciones clínicas, hay poca diferencia (O.M.S., 1986d).

El mecanismo de inhibición de la enzima es similar al de los ésteres organofosforados y pueden inhibir otras esterasas. En la carbamilación de la enzima la unión es más lábil y, por tanto, la enzima activa es regenerada más rápidamente.

Los principales efectos a largo plazo, además de los reseñados anteriormente para los organofosforados, son las reacciones alérgicas especialmente en la piel y aparato respiratorio.

PIRETROIDES

Las piretrinas son insecticidas de origen vegetal. Los piretroides son productos sintéticos similares a ellas. Entre otros, los más importantes son: Resmetrin, Aletrín, Deltametrin, Cipermetrin, Permetrin, Fenvalerato.

Las primeras piretrinas se obtuvieron de su fuente natural, el pelitre (*Chrysanthemum cinerariaefolium*), usado desde la antigüedad. Se empleaba el extracto de pelitre obtenido del polvo de flores desecadas y se combinaba con alguna sustancia sinérgica (piperonil butóxido, propil-Isometosulfóxido) aplicándose en un vehículo oleoso como el aceite de sésamo.

Dada su baja toxicidad para mamíferos se utiliza en gran parte de los insecticidas domésticos, almacenes, etc. También resulta eficaz para combatir la mosca de la fruta. Como principales ventajas pueden citarse: gran poder insecticida, potente acción de choque, persistencia en condiciones favorables, baja toxicidad para mamíferos, bajo efecto sobre el medio ambiente y acción efectiva por contacto sobre insectos voladores.

Sin embargo, las piretrinas naturales son fotolabiles, lo que impide muchos tipos de aplicaciones. Por otro lado estas piretrinas naturales resultan bastante caras y la fuente de producción es escasa. Un inconveniente añadido es una intensa acción sobre depredadores naturales de ácaros, que origina un incremento espectacular de estos parásitos.

A partir de la Segunda Guerra Mundial, se comenzó la búsqueda de nuevos productos de síntesis a partir del ácido crisantémico, obteniendo el Aldrin. Recientemente se han desarrollado productos como el Resmetrin, Tetrametin, Permetrin, Deltametrin, etc. La estructura general de estas piretrinas sintéticas (ésteres) presentan una porción correspondiente al ácido y una porción correspondiente al alcohol muy variable.

El mecanismo de acción de las piretrinas no se conoce con precisión, parece

ser que la selectividad de acción frente a los artrópodos se fundamenta en la estructura de sus fibras nerviosas, cuya capa de mielina es mucho menor que la de los mamíferos, lo cual supone una baja resistencia al acceso del plaguicida a su lugar de acción.

El costo, elevada biodegradabilidad y baja fotoestabilidad limitan el uso de las piretrinas a una acción sinérgica junto a otros plaguicidas. En líneas generales, estos compuestos no se acumulan en el organismo y no son persistentes en el ambiente. Los insecticidas domésticos que contienen piretroides casi siempre están combinados con un agente sinérgico, como butóxido de piperonilo (que muestra baja toxicidad oral) u otro insecticida, para aumentar su poder insecticida.

En general, la toxicidad aguda para el hombre es extremadamente baja (la dosis letal estimada en humanos para las piretrinas es mayor de 1 g/kg) y sufren una importante metabolización de primer paso en el hígado. Penetran en el organismo por ingestión o inhalación. La absorción a través de la piel intacta es poco importante.

La reacción adversa más común deriva de su gran poder sensibilizante. La manifestaciones clínicas de la exposición, después de sensibilización crónica, incluyen dermatitis de contacto, manifestaciones de alergia respiratoria y reacciones anafilácticas (Ellenhorn y Barceloux, 1988). No obstante, las piretrinas sintéticas no son sensibilizantes cutáneas ni irritantes, y aunque no producen signos de inflamación sí pueden dar lugar a parestesias después de entrar en contacto con la piel. Los piretroides son estimulantes del sistema nervioso central. A dosis muy altas pueden producir daño permanente o duradero en nervios periféricos.

BIPIRIDILOS

Los herbicidas derivados del bupiridilo más importantes son Paraquat y Diquat. Muy utilizados en agricultura intensiva y altamente tóxicos (elevada letalidad). Su absorción por cualquier vía es poco importante, pero dada su alta letalidad, puede dar origen fácilmente a accidentes tóxicos. Aunque se distribuye rápidamente por todos los órganos bien vascularizados es característica su acumulación en los pulmones,

pues parece ser que compite con el mecanismo de transporte activo existente en los neumocitos tipo I y II para las poliaminas endógenas.

El paraquat no sufre ninguna transformación hepática, aunque en su metabolismo genera radicales libres responsables, en parte, de su toxicidad. Después de una acción irritante de las membranas mucosas y un período de latencia de unos 10 días, en que aparece un cuadro de toxicidad hepatorenal, el paraquat produce cambios proliferativos irreversibles en el epitelio pulmonar (Howard et al., 1981). Se asemeja estructuralmente al 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) y un parkinsonismo irreversible se ha asociado a la exposición a MPTP en trabajadores de industrias químicas y drogadictos que se administran por vía intranasal derivados sintéticos de meperidina. Es posible que el paraquat pueda reducirse a 1,1'-dimetil-1,1',2,2',3,3',6,6'-octahidro-4-4'-bipiridil (2MPT), muy parecido estructuralmente al MPTP neurotóxico; sin embargo, el 2MPT no posee las características físicas necesarias para producir una depleción de dopamina en el cuerpo estriado del cerebro (Ellenhorn y Barceloux, 1988).

El diquat es menos tóxico que el paraquat y no se ha observado deterioro pulmonar inexorable en personas intoxicadas por él. La explicación se desconoce, aunque se sabe que los mecanismos por los que cada herbicida genera radicales libres son diferentes, y a diferencia del paraquat, el diquat no se acumula en los pulmones. No obstante ambos se eliminan principalmente por la orina, y la toxicidad tubular proximal contribuye a la insuficiencia renal que se presenta frecuentemente tras la intoxicación con diquat.

CLOROFENOXIACIDOS

Los herbicidas derivados del ácido fenoxiacético son comercializados como sales, ésteres y aminas. Son productos selectivos para las malas hierbas de hoja ancha, actúan interfiriendo en el mecanismo hormonal de la planta pero en los mamíferos es poco activo y la toxicidad se debe a los efectos irritantes del ácido. Se absorben por todas las vías.

En el hombre, el ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) (él más empleado), el ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T), y el ácido 4-cloro-2-metilfenoxiacético (MCPA) se excretan en gran parte sin ser transformados por vía urinaria.

Estas sustancias pueden causar lesiones degenerativas hepáticas, renales, del sistema nervioso central y de otros órganos. Así, por ejemplo, la ingestión accidental de 2,4-D produce rabdomiolisis, hepatitis química y acidosis metabólica (Ellenhorn y Barceloux, 1988). Se han descrito casos de polineuritis periférica en personas expuestas a ellos.

El 2,4,5-T tiene propiedades teratógenas en animales de laboratorio probablemente debidas a la formación de un producto intermediario (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina), obtenido durante los procesos de síntesis química, compuesto de toxicidad extremadamente alta. Normalmente se encuentra limitada la concentración de dioxina en los productos comerciales de 2,4,5-T.

COLORO Y NITROFENOLES

Los fenoles sustituidos son altamente tóxicos por todas las vías de absorción. Interfieren en la cadena respiratoria dentro de las células, ya que desacoplan la fosforilación oxidativa, causando un estado hipermetabólico que recuerda el golpe de calor. Entre los más conocidos se encuentran: Pentaclorofenol, Dinitro-*o*-cresol y Dinoseb.

En el caso de una exposición única de larga duración, los síntomas que se originan como consecuencia del aumento del metabolismo basal se desarrollan rápidamente y, en caso de muerte, probablemente ocurrirá dentro de las 24-48 horas siguientes. Una temperatura ambiental alta puede agravar los peligros de la exposición. No se acumulan en el organismo pero, en exposiciones repetidas, puede ocurrir una sumación de efectos lesivos (Bartual, 1989).

ORGANOMERCURIALES

Los fungicidas organomercuriales han sido sustituidos en muchos países por otros productos de menor toxicidad. Las semillas tratadas con estos compuestos han sido accidentalmente utilizadas para consumo humano, originando graves intoxicaciones masivas. Se clasifican en: alquilmercúricos (Metil y Etil-mercúricos), metoxietil y etoxietilmercúricos, y arilmercúricos. (Acetato de fenilmercurio). Pueden absorberse por todas las vías.

Los derivados orgánicos del mercurio (alquil y fenil-mercúricos) presentan diferente toxicidad según el tipo de compuesto. En general, los alquilmercúricos son más volátiles y más estables en medios biológicos que otros tipos de fungicidas organomercuriales, por tanto, tienen una toxicidad superior.

Los compuestos alquílicos tienen efecto predominante sobre el sistema nervioso central, llegando a producir una encefalopatía muy grave que deja a menudo secuelas definitivas. Atraviesan la barrera placentaria y pueden producir una intoxicación fetal muy grave. Los derivados arílicos (fenilmercurio) producen principalmente cuadros de nefrotoxicidad. Los metoxietil, etoxietil y fenilmercúricos tienen efecto sistémico y su toxicidad es inferior debido probablemente a que son más inestables y se metabolizan rápidamente en el organismo con liberación de mercurio inorgánico.

INSECTICIDAS VEGETALES

Son extractos vegetales de muy baja toxicidad. Se descomponen fácilmente por acción de la luz y del calor, por lo que su uso se ve muy limitado, por baja efectividad, en la agricultura intensiva, destacan: la rotenona y los derivados de la nicotina. Su acción se centra en los ganglios autónomos actuando primero como estimulante y luego como depresor provocando un fallo generalizado de órganos vitales.

DERIVADOS DE LA AMIDA

Se emplean en preemergencia para controlar gramíneas y malas hierbas de hoja ancha. De los aproximadamente veinte productos existentes solo la mitad tienen interés comercial, siendo el más empleado el Alacloro.

DERIVADOS DE LA UREA

Son herbicidas selectivos de aplicación en el suelo. Existen más de treinta productos, pero solo la mitad presentan interés comercial. El más importante es el linuron.

TRIAZINAS

Existen muchos herbicidas con el núcleo triazina. Los más conocidos son: Atracina, Simazina y Cianacina.

COMPUESTOS ORGÁNICOS DE ESTAÑO

Se utilizan como acaricidas y fungicidas. Algunos de ellos son: Cihexaestan, Fenbutestan, Fenestan-hidróxido.

OTROS

Existen otros muchos plaguicidas que no pertenecen a los grupos anteriores. A título de ejemplo podemos citar:

- Fumigantes: Bromuro de metilo, fosfamina, ácido cianhídrico.
- Rodenticidas: Sulfato de talio, fluoracetato sódico, warfarina.
- Insecticidas inorgánicos: Arsenito sódico, criolita.
- Fungicidas inorgánicos como el cobre y el azufre

I.4. FACTORES DE EXPOSICIÓN Y TOXICIDAD:

Las características de los cultivos bajo plástico (elevada temperatura, alta humedad y recinto cerrado) hacen que el uso de productos fitosanitarios adquiera unos rasgos peculiares de toxicidad por incremento de la exposición debido por una parte a la gran cantidad de producto a utilizar para combatir el elevado número de plagas que esas mismas características favorecen. Por otra parte, las elevadas temperaturas en el interior del invernadero, superiores en algunos momentos a los 50°C, hace irregular uso de prendas de protección, y los hábitos inadecuados (fumar, comer, beber, higiene, etc.) contribuyen a que las medidas de seguridad que adoptan muchos fumigadores sean inadecuadas o nulas.

Es, pues, difícil cuantificar y evaluar los efectos de la exposición, sobre todo de la que origina intoxicación crónica, puesto que a todo lo expuesto hay que añadir:

- **la dosis:** se encuentran diferencias significativas con las mismas dosis en diferentes personas, basadas en parte en las diferencias individuales sobre el grado y la vía de excreción que suele utilizar cada plaguicida. La mayor parte se excreta en la orina (Duncan y Griffith, 1985) pero, por ejemplo, el clorhidrato de carbón y otros compuestos son expulsados por vía respiratoria, en algunos casos después de días o semanas (Shafiq et al., 1973).

Así mismo, hay que hacer mención a las dificultades que entraña trabajar sin Valores Límite Umbral, TLV (Threshold Limit Values), ni CL50 (Concentración Letal 50), ni DL50 (Dosis Letal 50), ya que aunque ésta se ha determinado en gran parte de los productos, es muy difícil de equiparar a los humanos aún después de corregir, con coeficientes de traducción y con los factores de sensibilidad, a distintas fases enzimáticas, proporción de tejido graso, etc.

- **la composición y la interacción de compuestos:** en el ámbito de las características de absorción y por tanto de toxicidad de los productos, resaltar que ello dependerá no sólo de la familia del fitosanitario en cuestión, sino también de los solventes

utilizados y, lo que es más grave, de los productos derivados de las diversas mezclas que se utilizan, algunas de ellas de forma sistemática como la asociación de organoclorados y carbamatos, lo cual incrementa la dificultad de conocer la posible formación de metabolitos de toxicidad desconocida.

Los plaguicidas son capaces de interactuar con otros compuestos dando lugar a formas isoméricas activas que podrían reducir o potenciar su toxicidad. Combinados entre ellos podrían interactuar, incrementando sus efectos tóxicos en cada fase de su metabolismo: absorción, distribución y eliminación. Por ejemplo, la inducción y la inhibición de enzimas hepáticas podría jugar un papel importante en la interacción y toxicidad. Conociendo esos mecanismos de interacción se podrían predecir los riesgos que conlleva dicha combinación (Iyaniwoora, 1990). Otro ejemplo, cuanto mayor es la toxicidad de un plaguicida, mayor es su capacidad de unión a proteínas (Boyd et al., 1981). La unión a proteínas plasmáticas de los insecticidas con LD50 más baja es menor que la de los organofosforados con valores más elevados de LD50 (Singh et al., 1986).

- **las vías de absorción:** dependerán del tipo de plaguicidas. Unos se absorben más por piel, por tanto, las afecciones en piel (atrofias, úlceras) aumentan la absorción (Hayes, 1982). Otros por vía respiratoria y, por ejemplo, con los modernos equipos "cañón" el tiempo de exposición se reduce pero la capacidad de micronizado de partículas multiplica la capacidad de ser inhalados.

- **las diferencias individuales en exposición:** el tiempo de exposición del operario (duración del tratamiento) puede oscilar desde 6 hasta 12-14 horas para tratar una hectárea dependiendo del tipo de tecnología que se utilice.

- **la alimentación:** existe diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de plaguicidas en personas que consumen productos tratados con ellos y los encontrados en las que no los consumen (F.A.O./O.M.S., 1976). Las personas delgadas tienen una concentración más alta de plaguicidas en su tejido adiposo que las obesas. En cambio, estas últimas al adelgazar aumentan dicha concentración en sangre al ser movilizados desde los tejidos grasos, lo cual no constituye en ningún

caso un peligro de intoxicación aguda (Kahn et al., 1988) si bien conllevaría su aparición y/o aumento en la leche materna (Olszyna-Marzys et al., 1973; Jensen, 1983; Almeida et al., 1978).

- **el sexo:** las mujeres tienden a un mayor almacenamiento en tejido adiposo que los hombres (Kaloyanova, 1983).

- **la edad:** los niveles más altos de almacenamiento en tejidos orgánicos se encuentran entre los 20 y los 40 años (Egan, 1965; Hoffman et al., 1967). Si bien se puede argumentar que ese rango de edad corresponde al de mayor actividad laboral (Griffith y Duncan, 1985; C.D.F.A., 1986).

- **el período estacional:** en verano suele haber niveles más altos de plaguicidas en el ambiente, más en el campo que en áreas urbanas (F.A.O., 1986a, 1986b). Además, las altas temperaturas hacen que aumente la absorción (Bainova, 1982; Edwards, 1980 y 1986).

En resumen, atribuir un riesgo a la exposición a plaguicidas y, más concretamente, a la exposición continuada, supone una seria dificultad técnica y epidemiológica dado que los efectos adversos de los plaguicidas están vinculados a la actividad profesional, pero, con frecuencia, también a otros tipos de exposiciones (ambiental, alimentaria, etc.), muy difíciles de determinar por incapacidad técnica para:

- a) medir todas las concentraciones en tejidos y fluidos,
- b) asignar un nivel particular en tejidos para un tipo particular de fuente de exposición
- c) identificar las fuentes y rutas de exposición (Komeichok et al., 1988; Gartrell et al., 1985).

Otras dificultades para individualizar los factores de riesgo son: el elevado número de productos que se emplean en cada campaña (solos o en mezcla), la cantidad de aplicaciones que se realizan y la dificultad para separar los efectos que provoca el plaguicida, de los debidos al solvente coadyuvante, a la potencialidad de las mezclas de productos y a la posible formación de metabolitos de toxicidad desconocida. Además de las reacciones idiosincráticas de cada fumigador.

I.5. TOXICIDAD POR PLAGUICIDAS: ANTECEDENTES

Los primeros estudios epidemiológicos disponibles que señalan una asociación causal entre la presencia de residuos de plaguicidas y ciertas enfermedades crónicas comienzan a partir del año 1.949 en California con datos relativos a enfermedades agudas, daños y muertes asociadas a la exposición a plaguicidas durante 40 años. En un primer momento los datos eran muy escasos debido a que los centros de información sobre plaguicidas estaban empezando a establecerse, por eso muchas de las exposiciones laborales no llegaron a incluirse en estadísticas estatales aunque ya existía un buen sistema que permitía registrar estos datos. Los inhibidores de la colinesterasa aparecían ya muy frecuentemente involucrados en las más serias intoxicaciones sistémicas durante todo el periodo. Se estima que solo un 30 a un 60% de las intoxicaciones manifiestan signos y/o síntomas, y que en el periodo de estos cuarenta años el número de enfermedades actualmente atribuidas a la exposición a plaguicidas se ha incrementado muy poco (Kahn, 1976).

El número de muertes accidentales ocurridas en U.S.A. durante los últimos diez años viene siendo una media de una por año. En cambio los suicidios por plaguicidas se estiman en unos quince por año y las muertes no accidentales es decir, las no atribuidas a intoxicaciones agudas, de cinco por año (Maddy et al, 1990).

El siguiente estudio prospectivo de grandes dimensiones fue realizado en colaboración con el Instituto Nacional del Cáncer de Bethesda (Maryland) y la Administración Federal de Aviación entre los años 1.965 y 1.979 sobre 9.677 aplicadores de plaguicidas y 9.727 instructores de vuelo. Se encontró una elevada mortalidad en los aplicadores (Kenneth et al., 1990). En contraste, las muertes por cáncer fueron menores de lo que se esperaba, debido quizás al corto periodo de seguimiento (15 años).

Muchos de los efectos a largo plazo de los plaguicidas están plenamente establecidos en experimentación animal y cubren un amplio rango de enfermedades desde cáncer hasta esterilidad, diabetes, porfiria, fibrosis pulmonar, polineuropatía y

necrosis osea. Sin embargo, en solo un relativamente pequeño número de personas se puede demostrar esa etiología. Hay casos, como la acción cancerígena del cromo por las exposiciones en algunas industrias, pero en la gran mayoría dichos efectos pasan desapercibidos por la falta de vigilancia atribuyéndose a otras causas (Bull, 1982).

Los efectos tóxicos de los plaguicidas a medio-largo plazo son:

1. Cáncer: La posible asociación entre plaguicidas y cáncer de tejidos blandos fue sugerida en 1968 por Fasal al observar un incremento en la incidencia de linfoma de Hodgkin entre granjeros. Estudios posteriores en agricultores han confirmado dicho incremento de tumores linfáticos Hodgkin (Burmeister et al, 1983) y no Hodgkin (Buesching y Wolltadt, 1984; Detzell y Grufferman, 1985); así como sarcoma de tejidos blandos (Balarajan y Acheson, 1983).

La exposición a plaguicidas también se asocia significativamente con otros tipos de cáncer (IARC, 1980, 1986 y 1988); sobre todo de vejiga (Davies, 1980 y 1982), de cerebro (Musicco, 1982), testículos (Wiklund, 1989) y vías respiratorias (Knapp, 1982; Kashyap, 1986). No obstante, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, 1986) advierte sobre la naturaleza heterogénea de estos cánceres y la necesidad de identificar claramente el periodo de exposición previo a su aparición.

Por ejemplo, los tumores del aparato reproductor femenino (mama incluida) y la leucemia deben considerarse con precaución (IARC, 1986; Sharp et al., 1986) ya que los resultados suelen reposar sobre una base individual pero las determinaciones de la exposición se fundan en datos indirectos (p.e. profesión) o en resultados acumulativos de grupos (p.e. uso) (CSSA, 1988).

2. Alteraciones reproductivas: La influencia de los plaguicidas en la reproducción humana se ha atribuido a diversos mecanismos biológicos. Unos basados en la exposición paterna: disfunciones sexuales (Pearn, 1983), anomalías funcionales en testículos y espermatozoides (Wharton, 1977 y 1979; Pearn, 1983). Y otros por

exposición materna, especialmente si se produce durante el primer trimestre del embarazo: abortos, bajo peso para la edad gestacional, prematuros, malformaciones congénitas y morbilidad-mortalidad perinatal, (Jeyaratnam, 1982; Kaloyanova, 1983; Friedman, 1984; Rupa, 1991; Cuninghan, 1993). Para estos autores los abortos se daban sobre todo a las alteraciones crómicas de los espermatozoides.

Se cuestiona si el consumo de productos contaminados con plaguicidas durante mucho tiempo podría estar asociado con muertes fetales y con un aumento de las tasas de abortos y de malformaciones múltiples (defectos en el tubo neuronal y siringomielia) (MMWR, 1986).

Sin embargo, la medida de prevalencia de resultados reproductivos adversos más rigurosa y extensa realizada hasta el momento¹, tan solo detectó un moderado aumento en la prevalencia de abortos, prematuros y malformaciones congénitas en las mujeres trabajadoras cuyo embarazo tuvo lugar cuando ya trabajaban en la floricultura (Repetto, 1985).

Así pues, por ahora, estos son los únicos efectos demostrados junto con las mutaciones cromosómicas (solo el dioxin se considera con efecto mutagénico) (Dulout, 1985), ya que la mayor parte de los estudios sobre la reproducción se resienten de las dificultades metodológicas que conlleva el largo periodo de seguimiento necesario (Warig, 1988; Airiam, 1991).

Sobre el paso trasplacentario se han hecho observaciones de forma muy precoz, poniendo de manifiesto el paso de plaguicidas y sus metabolitos de la madre al feto, pero estas concentraciones han sido más altas en la sangre de la embarazada que en el cordón umbilical; algunos autores han llegado a especular que la placenta tiene un efecto protector (Airiam, 1991) o no encuentran asociación entre alteraciones placentarias y exposición a plaguicidas (Fernandez Soriano, 1994). Por otra parte, en

¹ Una población de 8.867 personas, 2.951 hombres y 5.916 mujeres, que habían trabajado en la industria de la floricultura en Bogotá (Colombia), expuestos a 127 tipos diferentes de plaguicidas durante unos 6 meses. Las tasas de prevalencia de abortos, prematuros, muertes anteparto y malformaciones se estimaron (en varios grados de exposición) para embarazos ocurridos entre las mujeres trabajadoras y las esposas de los trabajadores, antes y después de empezar a trabajar en la floricultura.

una misma comunidad con igual exposición, los niveles orgánicos de plaguicidas son más bajos en mujeres embarazadas que en las que no lo están, y este balance sigue manteniéndose durante la lactancia (Kundiev, 1986 y 1990).

La contaminación de la leche humana por organoclorados y organofosforados es un hecho sobradamente conocido (Egan et al., 1965; Litovitz y Veltri, 1985; Kundiev et al., 1986; Kundiev et al., 1990). Depende, entre otros, del grado de exposición, del contenido de grasa de la leche (O.M.S., 1987) y de la edad de la madre (a menor edad mayor concentración de pesticidas en la leche) (Jensen, 1983; Noren, 1987). Se ha comprobado un incremento significativo en sangre de lactantes de pecho respecto a lactantes alimentados con fórmula (Martínez-Montero, 1993).

No obstante, ninguno de estos estudios ha podido demostrar efectos perjudiciales en los niños y así lo reconocen sus autores. Si bien se puede argumentar que el seguimiento debería abarcar periodos mucho mayores (O.M.S., 1987).

3. Efectos neuroconductuales: La primera evidencia de este síndrome (alteraciones neurológicas y psicopatológicas retardadas) data de la Segunda Guerra Mundial, en trabajadores alemanes de gases neurotóxicos. Clínicamente se manifiesta en forma de falta de vitalidad, desinterés y disregulación vegetativa. Por otra parte, la intoxicación crónica por plaguicidas se ha asociado con lapsus de atención o de pensamiento (Hayes, 1975). Dichos fenómenos ya se habían advertido anteriormente pero solo en personas que presentaban otros síntomas y signos de intoxicación (Durham et al., 1965).

La mayoría de los síntomas persistentes que se desarrollan después de la exposición aguda se resuelven en menos de un año (Whorton y Obrinsky, 1983). Estos efectos clínicos suelen manifestarse con dolores de cabeza, cansancio muscular, etc. que no siempre son detectados adecuadamente y a menudo queda enmascarado el origen de la enfermedad (Sharp et al., 1986). Además, hay que tener en cuenta al describir la sintomatología neurológica en fase aguda que los efectos de la atropina en la función neuronal pueden producir igualmente alteraciones conductuales e incluso

delirio. (Kaloyanova, 1982,1983).

Entre los principales efectos descritos sobre la conducta y el comportamiento, en base a estudios neuropsicológicos y neurofisiológicos destacan: déficits de memoria, desinterés, somnolencia, confusión mental, fatiga e irritabilidad, cambios de conducta, cambios de humor, ansiedad, labilidad emocional y depresión que puede conducir al suicidio. (Tabershaw y Cooper, 1966; Gunn y Stevens, 1976; Durham et al., 1982; Richter et al., 1984; O.M.S., 1986b; Lenox, 1987; Maizlish et al., 1987; Akiskal, 1988; Ezkenazi y Maizlish, 1988; Berger, 1988; Parrón, 1994)

El cuadro clásico de intoxicación por agentes organofosforados se ha complicado en los últimos años por el reconocimiento de signos adicionales y persistentes de neurotoxicidad que previamente no se habían asociado a estos compuestos (Fokina, 1984; Savage et al., 1988). Estos signos se presentan tras la exposición a altas concentraciones persistiendo durante varios meses y afectan a funciones neuromusculares (Ecobichon, 1991).

El primer tipo de manifestación clínica es un estado paralítico denominado **Síndrome Intermedio**. Consiste en una secuencia de signos neurológicos que aparecen de 24 a 96 horas después de la crisis colinérgica aguda, pero antes de la aparición de la neuropatía retardada. Los principales efectos son debilidad de músculos inervados por pares craneales y debilidad de músculos proximales de las extremidades (Branch y Jaqz, 1986). En base a estudios electromiográficos parece que se trata de una disfunción de la unión neuromuscular de tipo postsináptico (Jeyaratnam et al., 1982; Violante y Roberts, 1982).

El segundo síndrome de afectación neuromuscular es el denominado síndrome de **neuropatía retardada inducida por organofosforados (OPIDN)**.

Parece tener un mecanismo fisiopatológico diferente al anterior, se ha reproducido experimentalmente en animales y accidentalmente en humanos. Los síntomas aparecen entre 10 y 21 días después de la exposición. Comienza con parestesias y temblores, continua con flaccidez y debilidad muscular en brazos y piernas, marcha

torpe arrastrando los pies. Termina siendo sustituida por espasticidad, hipertonia, hiperreflexia, clonus y reflejos anormales por lesión de tractos piramidales y síndrome permanente de neurona motora superior (Chapman et al., 1991). El sitio de acción parece ser una proteína con actividad esterásica (carboxilesterasa neuronal inespecífica), que se denomina esterasa neurotóxica o esterasa diana de la neuropatía (NTE). Esta esterasa requiere un umbral mínimo de inhibición por el organofosforado, y una ulterior reacción de envejecimiento, consistente en la pérdida de un radical alcoxi (Johnson, 1982; Hernández et al., 1992). Otro posible mecanismo fisiopatológico es la hiperfosforilación de las proteínas del citoesqueleto que, al acumularse, interfieren el crecimiento y mantenimiento axonal interrumpiendo la conducción neuronal (Abou-Donia, 1993).

La OPIDN es claramente objetivable en sujetos aparentemente sanos que no presentan ningún síntoma tras la intoxicación aguda (Yélamos, 1990 y 1991). Por otra parte, parece que las alteraciones neuromotoras y psiquiátricas se producen simultáneamente aunque el predominio de unas, enmascare la presencia de las otras y puedan presentarse meses, e incluso años, después (Joubert y Joubert, 1988).

4. Efectos en la Piel: Las alteraciones más frecuentemente observadas son: dermatitis de contacto (Franklin et al., 1981; Franklin, 1984), penfigus vulgaris (Delgado et al., 1993) y sensibilización alérgica y fotosensibilización (Adams, 1983).

El grupo más alergizante fue el de los carbamatos, seguido por los compuestos organofosforados (Kraus et al., 1981). Todos los médicos deberían tenerlo en cuenta y descartar la sensibilización a plaguicidas en los agricultores con dermatitis de contacto (O.M.S., 1982 y 1985).

La falta de uniformidad en la exposición dérmica es fuente de gran incertidumbre en la evaluación del riesgo de los agricultores. La afectación va a depender del trabajo desarrollado y del tipo y/o técnica de aplicación; p.e.: la exposición es más alta en el segmento ventral del antebrazo en el caso de los mezcladores y en el segmento dorsal para los aplicadores. (Frenske, 1990). Otros estudios (Franklin et al., 1981)

demuestran la existencia de una correlación entre la cantidad de ingredientes activos fumigados (absorción dérmica) y la eliminación de sus metabolitos en orina.

5. Efectos en la Visión: Los efectos visuales típicos constituyen un aspecto menor de la toxicidad pero la visión borrosa puede constituir un indicador temprano para detener la exposición y comenzar el tratamiento. Además, la miosis puede afectar la seguridad de los trabajadores al dificultar la visión, especialmente si es unilateral por la introducción en un ojo de algún residuo (micronizado) de plaguicida sólido o líquido.

Otros efectos descritos como resultado de exposición ocupacional (p.e. cataratas, atrofia óptica, papiledema) no ha llegado a confirmarse (Misra et al., 1985).

6. Efectos sobre la médula ósea y la sangre: Desde 1.948 se vienen publicando casos o series de casos ligando la aparición de anemia aplásica y discrasias sanguíneas afines, con la exposición a plaguicidas. Sin embargo una revisión crítica de estos artículos puso de manifiesto numerosos errores metodológicos (Morgan et al., 1980) que si bien no invalidaban los resultados levantaban dudas sobre su aplicación general. Tras la experimentación en animales (Machamer y Lorke, 1982) y otras revisiones críticas y estudios caso-control (Wang y Grufferman, 1981) se reconcilió la aparente discordancia entre las series de casos (evidencia negativa) y la evidencia positiva de los estudios de base poblacional, proponiendo que los plaguicidas pueden inducir reacciones individuales idiosincrásicas en la médula ósea. Incluso se han descrito discrasias sanguíneas relacionadas con el uso de plaguicidas en el hogar (Bates, 1982; Machamer, 1982). Otros hallazgos frecuentes a largo plazo son leucocitosis y hemoconcentración (Glukhova y Gig, 1987; Maddy et al., 1990)

En las intoxicaciones por organofosforados se produce una disminución del número y la actividad plaquetaria, de fibrógeno y de antitrombina III, aunque se considera que la principal causa de la alteración de la coagulación es debida a la disfunción de los trombocitos (Ziemen, 1984; Huang y Detwiler, 1986). Se ha comprobado que los plaguicidas y sobre todo los metilcarbamatos, inhiben la formación de prostaglandi-

nas en las plaquetas a partir de la inhibición del tromboxano B2 (Krug y Berndt, 1985). En profesionales expuestos durante largos periodos de tiempo, la actividad de la MAO en la membrana plaquetaria, cuando está significativamente más elevada que en sujetos no expuestos, indica un estado prepatológico que requiere una actuación preventiva (Zemalov y Garkin, 1990).

7. Efectos Citogenéticos: Aunque los datos son escasos, casi todos los informes sobre lesiones citogenéticas proceden de estudios sobre la exposición profesional. Diversos autores ha encontrado un incremento de anomalías cromosómicas estructurales en fumigadores durante las épocas de aplicación (Steeland et al., 1985; Sharinov et al., 1989; Vneis et al., 1990). Las alteraciones en la clastogénesis de las muestras, tomadas durante el periodo de espolvoreo, mostraron elevaciones significativas para los trabajadores altamente expuestos a las ocho horas de aplicación de pesticidas (See et al., 1990).

8. Efectos Inmunológicos: En los mamíferos expuestos a plaguicidas se detecta una depresión de la inmunidad celular y humoral (Iyanwoora, 1990; Lauwerys, 1993). Los exámenes histopatológicos de los órganos linfoides de animales salvajes expuestos por proximidad a zonas cultivadas parecen indicar una toxicidad subcrónica. (Bothan, 1990). Estos efectos no pueden ser extrapolados al hombre (Sharma, 1988). Sin embargo, existe una pequeña relación dosis-efecto entre el grado de exposición y:

- reacciones de hipersensibilidad (generalmente bajas) (Huber et al., 1990).
- inmunosupresiones clínicamente significativas (Bette et al., 1989; Midtling et al., 1985)
- incremento de IgG y de IgA, disminución de IgM y de la fracción C3 del complemento (Kossmann et al., 1985; Bothan, 1990).
- mutaciones cromosómicas (Sharinov et al., 1989) y descenso de linfocitos en sangre periférica (Wysocki et al., 1987).

Los piretroides, no parece que produzcan ninguna de esas alteraciones

(Desi, 1986), por lo que existen propuestas para la remodelación de la clasificación internacional de los plaguicidas en base a sus efectos inmunológicos (Sioblad 1988). Sin embargo, lo único que se puede predecir por el momento son algunas reacciones de hipersensibilidad respiratorias (autoinmunes) y se requieren nuevas técnicas para obtener indicadores de toxicidad hematológica en general, y de los órganos linfoides, bazo y médula ósea en particular (Kashyap, 1986; Smith y Elcombe, 1989; Somesudaran et al., 1990).

9. Alteraciones Enzimáticas: Las enzimas del retículo endoplásmico liso de células hepáticas son responsables de la metabolización de compuestos exógenos y endógenos, incluyendo plaguicidas.

El sistema también se activa para eliminar metabolitos intermedios tóxicos, que pueden intervenir en la promoción de carcinogénesis (Dossing, 1984) como se desprende de la relación entre la proliferación de enzimas hepáticas en roedores y el desarrollo de tumores hepatocelulares. Sin embargo este efecto no se produce en el hombre ni en otros mamíferos. Se ha comprobado que el Fomesafen (herbicida), no causa tumores en humanos expuestos y que las lesiones causadas por el Paraquat han sido siempre relacionadas con intentos suicidas (Smith y Elcombe, 1989).

La inducción por plaguicidas de enzimas microsomiales hepáticas se observó por primera vez en experimentación animal. En 1969 pudo demostrarse que la antipirina tenía una vida media reducida en los trabajadores expuestos a plaguicidas, especialmente al DDT, al lindano y clordano (Kolmodin et al., 1973).

Habitualmente se encuentra un aumento de la Gamma-glutamil-transpectidasa (GGT) con independencia de edad, sexo y consumo de alcohol (Hunter et al., 1972; Morgan y Lin, 1978; Guzelian et al., 1980; Kreiss et al., 1981) y elevación de la fosfatasa alcalina en suero paralela a la inhibición de la actividad de la colinesterasa (Srivastava et al., 1991).

Ullmann et al. (1979) encontraron elevaciones plasmáticas de nitrosamina,

fosfatasa alcalina, leucinaminopeptidasa, Gamma-glutamyl-transpectidasa (GGT) y disminución de las colinesterasas. Estos hallazgos fueron confirmados después con compuestos organoclorados (Guzelian et al., 1980) y con fenoxiacidos, clorofenoles y otros plaguicidas (Dossing, 1984; Nakagawa et al., 1982), observando que existía una correlación significativa entre estos cambios y las patologías más frecuentes concernientes a hígado y piel (Misra et al., 1985).

10. Alteraciones de los Lípidos: Diversos investigadores han encontrado una relación positiva entre exposición laboral a plaguicidas y aumento de los niveles de lípidos en circulación, incrementos reversibles de colesterol, particularmente en relación con lindano. (Carlson y Kolodin, 1972 y 1977; Rashad et al., 1976; Wasserman et al., 1978; Morgan y Lin, 1978; Kreiss et al., 1981; Nakagawa et al., 1982).

Específicamente, personas con altos niveles de triglicéridos tendían a tener altos niveles de plaguicidas, y personas con altos niveles de plaguicidas tendían a tener altos niveles de colesterol, independientemente de los niveles de triglicéridos y de la edad (Kreiss et al., 1981).

11. Otros Efectos: La presencia de plaguicidas, o sus metabolitos, en suero se relaciona con hipertensión, arteroesclerosis y posiblemente diabetes en los años subsiguientes (Morgan et al., 1980). La exposición laboral a organofosforados parece incrementar la sensibilidad del miocardio a la hipoxia (Saiyed et al., 1984).

Se han encontrado diferencias entre grupos de alta y baja exposición con respecto a la función glomerular, reabsorción tubular de fosfato o excreción urinaria de y aminoácidos y nitrógeno (Morgan y Roan, 1969) y se ha sugerido que, a largo plazo, la exposición a plaguicidas produce daños irreversibles en el túbulo y otras estructuras renales (Mann et al., 1970). Hipótesis avalada porque el promedio de concentración de ácido úrico en plasma y el aclaramiento de ácido úrico es más alta en los trabajadores expuestos que en los controles (Kreiss et al., 1981).

Otros autores (Owczarzy et al.,1982; Bhatnagar,1982) han encontrado hiperglucemia en sujetos expuestos a organofosforados, que mostraban además, elevación de lípidos y de GOT, descenso del nivel de urea y bajos niveles de la actividad de colinesterasas.

En trabajadores con una media de exposición de 8,2 años, se encontraron como síntomas principales: jaquecas 59%, vértigo 50%, alteraciones visuales 27% y parestesias en un 18%, presentando todos niveles de ACo y BCo más bajos que el grupo control. Los estudios de seguimiento posteriores demostraron que los síntomas eran estables, sin cambios en el estado neurológico, y que los niveles de ACo y BCo aumentan significativamente, mientras que las otras enzimas no experimentan cambios significativos (Misra et al.,1985).

En personas predispuestas han aparecido casos de hepatitis crónica porfirica por la acción de varios hidrocarburos hidrogenados, incluyendo el hexaclorobenzeno, lindano y otros, que interrumpirían el metabolismo del porfirinógeno (Hogue y Brewster,1987).

No obstante, en muchos de estos efectos la relación causal con plaguicidas está todavía bajo estudio, especialmente en algunas áreas para las cuales las evidencias de que se dispone son poco significativas. Por eso hay que ser prudente y tener en cuenta que la divulgación de estudios no demostrados sólo sirve para crear ansiedad, miedo e incluso, actitudes histéricas en la población (O.M.S.,1985).

1.6. DESCRIPCIÓN DEL ÁREA

El perímetro del término municipal de Níjar es de forma sensiblemente triangular, teniendo sus vértices en el Colativí (punto más alto de Sierra Alhamilla), Cabo de Gata y Mesa Roldán, ya en el término de Carboneras. Al Norte (N) linda con Turrillas, al Este (E) con Lucainena de las Torres, Sorbas y Carboneras y al Oeste (W) con el término municipal de la ciudad de Almería. Abarca una extensión de 600 Km², con gran diseminación de los núcleos habitados.

El origen de los asentamientos de este término municipal entorno a las ramblas se explica por la accesibilidad y la disponibilidad de agua. Pero en la distribución y expansión de la población han influido otros factores como la localización y explotación de recursos mineros (Rodalquilar, Los Albaricoques, Fernán Pérez y Las Hortichuelas), la creación de poblados de colonización (Campohermoso, San Isidro, Atochares y Pueblo blanco), el desarrollo turístico (San José, Agua Amarga, Los Escullos, La Isleta y Las Negras) y las situaciones administrativas de permisividad urbanística (Ruescas, Pujaire), así como la aparición de estructuras modulares en los cruces de las carreteras, núcleos diseminados ligados a talleres, gasolineras, etc. (Díaz Alvarez, 1984).

Se pueden contar veintiún núcleos de población y solamente tres superan los 2.000 habitantes: Campohermoso, con 3.808 habitantes, San Isidro, con 2.699 y Níjar, con 2.215. Alrededor de cada núcleo surgen diferentes cortijadas con un número indeterminado de habitantes. Todas estas cortijadas y los núcleos de referencia contabilizan un total de 14.053 habitantes en el padrón de este término municipal, actualizado a 1 de enero de 1.995.

La climatología se caracteriza por: altas temperaturas, horas de sol que superan las 3.000 al año (unas 1.200 corresponden al semestre de octubre a mayo), pluviometría de máximos anuales muy bajos con una distribución de fuerte estacionalidad y alta humedad relativa media anual (oscila entre el 72% y el 76%).

Sin embargo, en el interior de los invernaderos, estas cifras son más elevadas, llegando con facilidad al punto de saturación, se condensan en los plásticos y al gotear sobre las plantas favorece las enfermedades; y en los meses de diciembre, enero y febrero, en algunos parajes, pueden producir heladas debido al fenómeno de la inversión térmica.

Los vientos son muy frecuentes en la zona y a menudo de gran intensidad, alcanzando en ocasiones los 100 Km/h, predominando los de componente Oeste, estimándose en unos cien los días de viento anuales. Cuando no es excesivamente intenso, el viento es fundamental para renovar la atmósfera del invernadero y hacer descender la humedad relativa (Capel Molina, 1987).

En cuanto a la producción hortofrutícola bajo plástico, la provincia de Almería dedica unas 26.423 Ha., de las cuales, aproximadamente corresponden al término municipal de Níjar unas 2.314 Ha.

Considerando que la provincia de Almería produce el 40% del total de la producción de tomate, pimiento y sandía, la contribución de la producción de invernaderos en la zona de Níjar se eleva al 1,68% de la producción total española para los citados cultivos, mientras que para melón, judía verde y calabacín es del 3,74% frente al 58% que representa la producción total de la provincia frente a la producción nacional; mientras que para pepino y berenjena, la aportación es del 1,7% frente al 44% que representa la producción almeriense dentro de la nacional.

1.7. PLAGUICIDAS MAS USADOS EN LA ZONA:

El consumo creciente de productos fitosanitarios en la zona es, hoy día, un tributo inevitable del cultivo hortícola intensivo. La agricultura intensiva acapara un 20% del gasto nacional total siendo Andalucía la región de mayor consumo con un 30% del total nacional.

La mayoría de las plagas que afectan a los cultivos hortícolas en la provincia

de Almería (araña roja, vasantes, pulgones, orugas y otros) presentan una incidencia baja y sólo los trips tienen una incidencia alta en calabacín, berenjena y judía. En este último cultivo también se observa una presencia media-alta de la araña roja en la zona de La Cañada-Níjar. En plantaciones de la zona la incidencia del minador es media-alta igual que la prevalencia de otras enfermedades (Oidio, selerotinia, mildiu, etc.), dadas las condiciones climatológicas (CAP, 1995).

En nuestra zona el número medio de productos es de 20 por campaña y se distribuyen de la siguiente forma (AEA, 1995):

INSECTICIDAS	33.3 %
HERBICIDAS	27.8 %
FUNGICIDAS	19.4 %
ACARICIDAS	6.6 %
RESTO DE GRUPOS	12.9 %

El número de aplicaciones por término medio y campaña (cuyo ciclo completo va de septiembre a julio del año siguiente) ha variado, aunque la tendencia es creciente. Así, en 1986 era de nueve, en 1987 de catorce, en 1988 de diecinueve (DGPA, 1990). En la actualidad está alrededor de veinticuatro. En cambio, el número de horas dedicadas al tratamiento, quizá por la sofisticación de los métodos usados para fumigar, está más estabilizada a pesar de incrementarse el número de veces que se fumiga (Llamas Labella et al., 1995).

Los plaguicidas más usados en la zona son órgano-fosforados, piretroides, carbamatos y derivados halogenados. Así mismo se ha incrementado el uso de Fungicidas y diversas mezclas de sustancias, unas elaboradas comercialmente como el Metofan^(R) (órgano-clorado + carbamato: Endosulfan + Metomilo: Metofan) y otras realizadas por los propios agricultores (García y Delgado, 1987; González-Lopez, 1990).

Desde hace algunos años la mayor parte de las intoxicaciones por plaguicidas son debidas a agentes anticolinesterásicos: organofosforados y carbamatos (Martin-Rubi, 1989; Yélamos, 1992).

II. Justificación

La preocupación por los efectos nocivos derivados de la aplicación de plaguicidas es una constante asociada a la economía agrícola en las sociedades desarrolladas.

Las consecuencias inmediatas de la intoxicación aguda suelen ser espectaculares y muchas veces catastróficas. Aunque se han desarrollado notablemente las técnicas de tratamiento y protección, la alta mortalidad observada en este tipo de intoxicaciones sigue relacionada con el tratamiento inadecuado o tardío (Livovitz, 1984) ya que la mayoría de los agricultores son reacios a demandar asistencia sanitaria por trastornos que tienen asumidos como inherentes a su trabajo y a los que no conceden importancia hasta que no se hacen incapacitantes por su gravedad (Coplestone, 1985; Loevisohn, 1988).

Además de la fumigación, pueden producir intoxicaciones toda una gama de actividades como la manipulación incorrecta durante la preparación de los caldos, el procesado industrial de los productos agrícolas recolectados sin respetar los plazos de seguridad o el consumo de los mismos antes del tiempo de depuración, como ocurre con los productos que son robados en los invernaderos pocos días después de ser tratados con plaguicidas, dando lugar a la sintomatología correspondiente en los individuos que los consumen (Green et al., 1987; Marin-Rodriguez, 1994).

Así como los efectos por intoxicación aguda por plaguicidas son bien conocidos, no ocurre lo mismo con los efectos crónicos, particularmente los efectos producidos por la exposición a organofosforados.

Los efectos crónicos de un compuesto van a depender, lógicamente, de su características químicas en tanto que ellas determinan la vía y el grado de absorción, excreción y metabolización, lo cual, a su vez, condiciona la mayor parte de las veces los órganos diana. Así encontramos que el acrylonitrilo produce un aumento de la incidencia del cáncer de pulmón e intestino delgado; el carbón disulfuro produce efectos crónicos a nivel del sistema nervioso central y periférico, aparato gastrointestinal, riñones y corazón; el dicloropropano causa esterilidad y produce oligoespermia y aumento de las FSH y LH; los hidrocarbonados clorados producen

ataxia, dolor y/o opresión en tórax, pérdida de peso, rash cutáneo, alteraciones hepáticas y trastornos del lenguaje; los organofosforados producen polineuropatías debido a su neurotoxicidad; entre los rodenticidas, el pyriminil produce diabetes e hipotensión ortostática y la warfarina es teratógena. Los herbicidas dan lugar a un aumento de los fibroblastos en el pulmón, ocasionando fibrosis pulmonar. Los fungicidas como el hexaclorobenzeno producen porfiria (se caracteriza por orina roja), epidermiolisis de la piel, artritis supurativa, osteoporosis, alopecia, opacidad corneal, hirsutismo, hepatomegalia, anorexia y pérdida de peso.

Las consecuencias a largo plazo de la exposición mantenida siguen, por tanto, suscitando inquietud. No se dispone de datos que diluciden si los efectos que se vienen apreciando en poblaciones expuestas de sociedades en desarrollo son trasladables a la nuestra (O.M.S., 1982).

Desde 1982 la O.M.S. y el Programa de Desarrollo de la O.N.U. están patrocinando estudios internacionales sobre las secuelas crónicas de la exposición prolongada a plaguicidas y a sus mezclas (O.M.S., 1985). Se recomienda que las investigaciones se dirijan especialmente a estudios específicos epidemiológicos y toxicológicos, ajustando los conceptos y la terminología a los principios formulados a nivel internacional (Last, 1988).

La evaluación de la exposición a plaguicidas y compuestos nitrogenados tiene que vigilarse no sólo en los trabajadores sino también en sus familias (Das et al., 1983). Para ello hay que desarrollar técnicas de vigilancia que consideren las distintas intensidades de exposición (Orecchio, 1989).

Numerosos autores han encaminado sus esfuerzos a la obtención de pruebas sistémicas capaces de relacionar, para prevenir, alteraciones orgánicas o funcionales con los niveles de exposición a plaguicidas. Proponen para ello tests indicadores inespecíficos que monitoricen la información sobre la salud de la población en las regiones de uso intensivo de plaguicidas (Polochenko, 1990).

Esta tesis se basa en esas recomendaciones de la O.M.S., según las cuales los proyectos de encuesta epidemiológica deben evaluar los efectos sobre la salud, particularmente en la reproducción, el cáncer y los efectos neuroconductuales (Sharp et al., 1986).

En Almería, el tema cobra una especial relevancia por el elevado consumo de plaguicidas en la agricultura y la dificultad para adoptar determinadas medidas de protección debido, entre otros factores, a las altas temperaturas.

La zona de Níjar basa fundamentalmente su economía en los cultivos de invernadero (A.E.A., 1995; C.A.P., 1996). Posée una población estable que ha superado la fase inicial de desarrollo económico y manifiesta desde hace tiempo una cierta preocupación por las consecuencias a largo plazo de la exposición a plaguicidas. Tanto más cuanto que, sobre este tema, ultimamente proliferan en los medios de comunicación y en la literatura científica toda clase de noticias que crean alarma social sin una base epidemiológica claramente establecida.

No se puede olvidar que Almería ha logrado su desarrollo económico gracias a los cultivos de invernadero, los cuales no serían posibles sin el uso de plaguicidas.

Es necesario por tanto, conocer cual es la repercusión real de la exposición mantenida, e inadvertida, a unos tóxicos que constituyen un instrumento de trabajo imprescindible para los agricultores que los manejan. Y establecer unos criterios de identificación de las situaciones de riesgo, cómodos, fiables y económicos, con los cuales pueda trabajar el médico de Atención Primaria sobre una base objetiva.

III.- Objetivos

- 1° Comprobar si los individuos expuestos profesionalmente a plaguicidas presentan una agregación de incidencia de manifestaciones clínicas cuya etiología sea compatible con los efectos de intoxicación crónica.

- 2° Determinar si en la exposición profesional a plaguicidas se producen alteraciones detectables en parámetros bioquímicos y hematológicos de uso común en Atención Primaria.

- 3° En caso de hallazgos positivos en los apartados anteriores, evaluar si existe una gradación "dosis-respuesta" entre el nivel de exposición y las manifestaciones clínicas.

- 4° Concretar si las alteraciones clínicas y/o analíticas, en caso de producirse, podrían servir como indicadores precoces de la intoxicación crónica por plaguicidas.

IV.-Material y métodos

El marco conceptual para la aproximación metodológica se realizó mediante revisión bibliográfica y consultas individuales y en grupo con "expertos" de diferentes entidades (Salud, Medioambiente, Agricultura y Universidad) de la provincia de Almería que desarrollan su trabajo de investigación y/o asistencial en áreas relacionadas con plaguicidas.

En un primer paso se definieron los aspectos y características del problema, considerando los posibles factores condicionantes. En base a ello se elaboró un primer cuestionario de historia clínica que se sometió a la consideración del grupo de expertos y médicos de la zona que debían aplicarlo. Tras incorporar las modificaciones, aportaciones y matizaciones de contenido y forma, se consideró que quedaba validado¹ (Sierra Bravo, 1985) y se redactó el **modelo definitivo de historia clínica estructurado en las siguientes áreas temáticas:**

- **datos de identificación:** número de registro y de historia clínica en el Centro de Salud, nombre y apellidos, domicilio, localidad, teléfono, fecha de realización, fase de exposición a la que correspondía y fecha de la última aplicación de plaguicidas.

- **datos de caracterización:** sexo, edad, tipo de fumigador, horas de trabajo fumigando por jornada, temporada y año.

- **datos clínicos:**

- antecedentes personales.
- antecedentes obstétricos (propios o del conyugue).
- consumo de tabaco (cigarrillos/día) y alcohol (gramos/día).
- síntomas en los últimos dos años.
- antecedentes laborales: años de trabajo fumigando, intoxicaciones previas y utilización de equipos de protección.

- **determinaciones analíticas:** bioquímica y hemograma.

¹ La validez de un cuestionario consiste en captar, de manera significativa y en un grado de exactitud suficiente y satisfactorio, aquello que es objeto de investigación (Sierra Bravo, 1985).

Los "antecedentes personales" y los "síntomas en los últimos dos años" se recogieron en respuesta abierta en caso de presentarse. Los "items" referidos a una enfermedad (p.e.: depresión) solo se consideraron si estaban avalados por un diagnóstico médico. Este proceso fue posible porque lo efectuaron los médicos de la zona, consultando, en su caso, las historias clínicas. Para la inclusión de los síntomas en la historia clínica se utilizaron los criterios siguientes:

- no atribuibles a una causa inmediata evidente
- duración mínima de 48 horas
- gravedad del proceso expresada por el requerimiento de asistencia médica
- interferencia en el trabajo o imposibilidad de trabajar durante ese periodo. La ausencia de este criterio no se consideró causa absoluta de exclusión.

La frecuencia de presentación se clasificó en tres niveles: "no padece", "varias veces al mes" y "cada dos-tres meses".

Para la constatación de los antecedentes obstétricos se recurrió a la historia clínica (propia o del conyugue) del centro de salud y del hospital Torrecárdenas.

En los antecedentes laborales se recogieron los "años de trabajo fumigando" y la "utilización habitual de equipos de protección personal" porque podían ejercer un efecto de interacción e introducir un sesgo de los factores de riesgo.

En ese mismo apartado se incluyó el haber sufrido una intoxicación aguda por plaguicidas en un plazo inferior a dos años antes del comienzo del estudio y se consideró criterio de exclusión de la muestra para evitar el sesgo de los posibles efectos secundarios y alteraciones en los análisis clínicos que pudieran presentar estos sujetos (Whorton y Obrinsky, 1983). Afortunadamente no se produjo esa circunstancia en el proceso de selección de la muestra aunque provocara más adelante la retirada de un individuo.

El consumo de tabaco se cuantificó en: "cigarrillos / día" y el de alcohol en "gramos / día" según la fórmula : $(cc \times \text{grados} / 100) \times 0'8$.

La anamnesis se realizó en cada extracción, reiterando la exploración, al objeto de detectar los posibles cambios. Para evitar un sesgo de memoria, o inducido por el entrevistador, en el sentido de contestar (o reflejar las respuestas) que se suponen más adecuadas, se procuró que en cada ocasión la anamnesis la realizara un médico distinto. Se constató que las respuestas tenían una alta fiabilidad² ($r= 0,92$, con un error del 5%) (Sierra Bravo, 1985).

Para la selección de la muestra ante las dificultades técnicas de "aislar el riesgo", se recurrió a una definición más amplia como "población de riesgo". Es decir, el conjunto de personas que poseen, en relación al resto de la población, una probabilidad aumentada de sucumbir ante la enfermedad como consecuencia de una exposición única, repetida o prolongada a los factores etiológicos, por razones hereditarias, propiedades endógenas o razones aún desconocidas (Jenicek y Cleroux, 1987).

Por otra parte, se puede considerar una población infinita a efectos estadísticos si está integrada por 1.000 sujetos, como mínimo. Si se seleccionan el 10% de los mismos al azar, esa muestra se considera representativa (Rothman, 1987).

Según el Censo de Población de Andalucía 1.991 (IAE, 1993), el Campo de Níjar presenta una población activa de 4.600 personas (tasa de actividad 50,11%). Se dedican a la agricultura 1.696 individuos de los cuales 1.208 están inscritos en el registro municipal de agricultores y ganaderos. Sobre ellos se realizó un muestreo aleatorio estratificado por núcleo de población, mediante tabla de números aleatorios aplicada al mencionado registro.

Se seleccionaron 125 individuos de los cuales 2 (1'6%) rehusaron y fueron sustituidos por los que ocupaban el puesto siguiente en la lista. A lo largo del estudio, se perdieron 7 sujetos (5'6%), 6 por abandono y 1 por haber sufrido una intoxicación aguda durante el periodo de estudio. Se excluyeron del análisis estadístico final para no complicarlo innecesariamente al comprobar que no influían en los niveles de

² La fiabilidad (o unidimensionalidad) de un cuestionario, como instrumento de recogida de datos, viene dada por su capacidad de obtener iguales o similares resultados aplicando las mismas preguntas acerca de los mismos hechos o fenómenos en diferentes ocasiones (Sierra Bravo, 1985).

significación de su categoría hasta el momento de su abandono, 3 (2,4%) en el primer año y 4 (3,2%) en el segundo.

El total de la muestra final (118 personas) se clasificaron base a las preguntas "número de horas que fumiga al día" y "número de jornadas por temporada y temporadas fumigando al año" en:

- **fumigador de alto riesgo (FAR)** aquel que trabaja aplicando plaguicidas en el invernadero más de 6 horas por día, más de 40 días por temporada y 4 o más temporadas por año (79 personas).

- **fumigador de riesgo moderado (FRM)** aquel que colabora en las tareas de fumigación con un tiempo de exposición menor de 6 horas (menos de 12 horas semanales), menos de 20 días por temporada y menos de 4 temporadas por año (39 personas).

Se desprecia la categoría intermedia por considerar que no aportaba más información y complicaba la interpretación de los datos.

Los datos se recogieron durante tres años, en siete ocasiones, coincidiendo con las fechas en que las tareas agrícolas provocan una alta o baja exposición a plaguicidas. Estas fechas suelen variar algunos días dependiendo de las variaciones climáticas y el desplazamiento hacia el cultivo extratemprano (Parrón, 1995).

Los periodos de máxima exposición en la zona suelen corresponder con Octubre-Noviembre y Marzo-Abril. Estas dos etapas fueron las denominadas "fase de alta exposición" ("fAE"). (Cuatro extracciones).

Aunque la agricultura en invernadero implica la utilización continua de plaguicidas, el periodo de mínima exposición por la situación de los cultivos, en nuestro entorno, coincide con el mes de Julio. Estos momentos se consideraron por tanto como "fase de baja exposición" ("fBE"). (Tres extracciones).

Las extracciones se realizaban a primera hora de la mañana en los consultorios de la zona para no interferir en el trabajo cotidiano de los participantes y asegurar un transporte inmediato de las muestras al laboratorio, extremando las condiciones de rapidez, refrigeración, no agitación, etc. Se avisaba siempre al analista telefónicamente para asegurar su correcta y precoz manipulación.

Las técnicas de los análisis clínicos se exponen a continuación. Para los parámetros con distinto rango de normalidad según edad y/o sexo se tomó el valor superior e inferior de cada rango al objeto de disminuir todo lo posible el "error tipo I", es decir rechazar la hipótesis nula siendo cierta.

* **GLUCOSA:** La fosforilación de la glucosa por ATP en presencia de hexoquinasa, por acción de la Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa reduce el NAD⁺, formando NADH+H⁺ que absorbe a 340 nm. **Valores normales: 60 a 115 mg/dl.**

* **UREA:** El amoniaco producido a partir de la urea por la ureasa oxida, en presencia de a-cetoglutarato, al NADH+H⁺ por acción de la Glutámico-deshidrogenasa. Se mide colorimetricamente a 340 nm.. **Valores normales: 10 a 50 mg/dl.**

* **CREATININA:** La creatinina con picrato alcalino forma un complejo cuya absorbancia a 500 nm. medida en un intervalo predefinido de tiempo es proporcional a la misma. **Valores normales: 0.7 a 2.2 mg/dl.**

* **ÁCIDO ÚRICO:** La oxidación por la uricasa genera peróxido de hidrógeno, que en presencia de peroxidas, forma un complejo coloreado con 4-aminoantipirina y un derivado fenólico, que absorbe a 524 nm. **Valores normales: 2.4 a 7.9 mg/dl.**

* **COLESTEROL:** La hidrólisis de los esteres de colesterol con colesterol-esterasa, forma colesterol libre que se oxida por acción de la colesterol-oxidasa produciendo peróxido de hidrógeno. El oxígeno desprendido forma con la 4-aminoantipirina y un derivado de fenol, un complejo coloreado que absorbe a 424 nm. **Valores normales: 150 a 260 mg/dl.**

* **TRIGLICÉRIDOS:** Por acción de la Lipoprotein-lipasa a partir de triglicéridos se obtiene glicerol que es fosforilado por la Glicerol-Kinasa, y posteriormente, oxidado por la Glicerol-fosfato oxidasa. Esta última reacción produce peróxido de hidrógeno que, por la misma reacción del ácido úrico y del colesterol, forma un complejo coloreado con absorción 524 nm. **Valores normales: 40 a 160 mg/dl.**

* **BILIRRUBINA DIRECTA:** Con reactivo diazo (Ácido sulfanílico y nitrito sódico) y sin acelerador se forma un complejo coloreado que se mide colorimetricamente a 546 nm. **Valores normales: 0 a 0.2 mg/dl.**

* **BILIRRUBINA TOTAL:** El reactivo diazo con un surfactante como acelerador forma un complejo coloreado con absorción a 548 nm. **Valores normales: 0.1 a 1.0 mg/dl.**

* **AST (GOT):** La Aspartato-aminotransferasa forma Oxalacetato a partir de 1-Aspartato y a-cetoglutarato, el oxalacetato por acción de la malato-deshidrogenasa oxida el NADH reducido con descenso de la absorción a 340 nm. **Valores normales: 0 a 35 U/l.**

* **ALT (GPT):** La Alanin aminotransferasa forma piruvato a partir de 1-alanina y a-cetoglutarato, el piruvato por acción de la lactato deshidrogenasa oxida el NADH reducido, con descenso de absorbancia a 340 nm. Ambas transaminasas se miden en ausencia de Piridoxal-5-fosfato. **Valores normales: 0 a 40 U/l.**

* **GGT:** La gamma -glutamil transferasa (E.C. 2.3.2.2) transfiere el grupo gamma -glutamilo de la gamma -glutamil-p-nitroanilida liberando la p-nitroanilida que absorbe a 405 nm. **Valores normales: 0 a 49 U/l.**

* **FOSFATASA ALCALINA:** Con AMP(amino-metil-propanol) se hidroliza el p-nitrofenil-fosfato liberando p-nitrofenol que absorbe a 405 nm. Se usan iones magnesio y zinc como estabilizantes y activadores. **Valores normales: 39 a 117 U/l.**

* **SEUDOCOLINESTERASA:** La colinesterasa sérica o plasmática (E.C. 3.1.1.8) hidroliza la Butiril-tio-colina. La tio-colina liberada reacciona con el 5-5'-ditiobis-nitroben-

zoico (DTNB) formando 5-mercapto-2-nitrobenzoato que absorbe a 410 nm. La reacción se efectúa a 37° C. **Valores normales: 5.400 a 13.200 U/l.**

* **COLINESTERASA INTRAERITROCITARIA:** La acetil-colinesterasa (E.C. 3.1.1.7) hidroliza la acetilcolina liberando tiocolina que reacciona con DTBN dando un complejo coloreado. La reacción se efectúa a 25° C. **Valores normales: 1.900 a 3.800 U/l.**

* **HEMOGRAMA:** Se determina la hemoglobina mediante el método de la cianmetahemoglobina. Independientemente se lisan los leucocitos y por dispersión y absorción de luz se realiza el recuento de hematíes, la determinación de su tamaño (VCM) y contenido hemoglobínico (HCM), en base a ellos se calculan el resto de valores de la serie roja; a la par se recuentan las plaquetas. El recuento de leucocitos y la fórmula leucocitaria se realiza mediante tinción peroxidásica y dispersión laser de la muestra libre de hematíes. En el canal de hematíes se clasifican los núcleos leucocitarios como mononucleares o polinucleares. Los basófilos se identifican por su resistencia a la lisis. **Valores normales:**

- Hematíes	4.2 a 5.4 *10 ⁶ / ml
- Hematocrito	38 a 47 %
- Hemoglobina	12 a 16 g/dl
- VCM (Volumen Corpuscular Medio)	80 a 98 fl
- HCM (Concentración Media de Hemoglobina)	27 a 33 pg
- CHCM (Concentración Media de Hemoglobina Corpuscular)	32 a 36 g/dl
- Plaquetas	150 a 450*10 ³ /ml
- Leucocitos	4 a 11*10 ³ /ml
- Neutrófilos	45 a 70 %
- Linfocitos	23 a 45 %
- Monocitos	3 a 11 %
- Eosinófilos	0 a 4 %
- Basófilos	0 a 2 %

Para las determinaciones bioquímicas se utilizó un "analyzer de flujo Hitachi 750" y para el hemograma un equipo H-1 de Technicon.

En el análisis estadístico se trabajó con una confianza del 95% y un nivel de error, al menos, inferior al 5% ($p < 0'05$) tanto para los estimadores como para las razones de ventaja ("ORs") y sus intervalos de confianza (IC).

En una primera etapa se procedió a describir y comparar la distribución de las variables entre fumigadores de alto riesgo y riesgo moderado y fases de alta y baja exposición. Se empleó el test de la "Chi cuadrado" cuando se trataba de comprobar las posibles interrelaciones entre dos variables cualitativas, y la "t de Student" para muestras apareadas en la comparación de variables cuantitativas.

A continuación, utilizando el análisis multivariante (regresión logística múltiple) se comprobó el efecto "predictor" de las variables "tipo de fumigador" y "fase de exposición" y se controlaron los posibles efectos de confusión e interacción que podían introducir las otras variables independientes con las que se construyó el modelo de regresión: "edad", "sexo", "consumo de tabaco", "consumo de alcohol", "utilización de equipo de protección personal" y "años de trabajo fumigando".

Para la inclusión de las variables en el modelo final de regresión se utilizó el procedimiento "STEPWISE"³, admitiendo que hubieran presentado una diferencia estadísticamente significativa hasta un nivel de 0'10 en el análisis bivariante (Chi-cuadrado, t de Student). No se aplicó el valor de referencia ($p < 0'05$) por ser un criterio excesivamente riguroso para un estudio de naturaleza exploratoria puesto que podía dejar fuera del análisis algún factor de confusión o interacción.

En la mayor parte de las variables se redujo el número de niveles cuando ello resultaba razonable en base a la similitud de las ORs obtenidas en regresión logística simple con las predictoras "tipo de fumigador" y "fase de exposición".

En el caso de los síntomas recogidos en la anamnesis los niveles se agruparon en "no padece", valor "0", y "sí padece", valor "1" y categoría de referencia.

³ Este procedimiento, también llamado "paso a paso", incorpora a la ecuación las variables en función de la información que aportan hasta alcanzar aquellas que no tienen el criterio de inclusión (significación) adecuado. En este caso, $p < 0'05$.

Para los valores analíticos se adoptó el valor "0" para el *rango de normalidad* y valor "1" (categoría de referencia) para el *rango superior o inferior a la normalidad*.

Cuando tanto el rango superior como el inferior implicaban alteraciones patológicas de la normalidad se otorgó el valor ("1") al rango que equivale a la *alteración patológica por encima de los niveles normales* de la variable y el valor "2" al rango de *alteración patológica por debajo de los valores normales*. En estos casos se tomó como *categoría de referencia* el valor "0".

En algunos casos esta recodificación no fue necesaria ya que los valores normales del parámetro en cuestión arrancan desde cero.

En resumen, en cualquier variable la OR indica la razón de la "ventaja" (riesgo) de padecer un determinado síntoma o presentar una alteración analítica de la categoría FAR y/o fAE respecto a la categoría FRM y/o fBE.

Los valores extremos excesivamente fuera de rango, aunque se presentaron muy excepcionalmente, se eliminaron del análisis estadístico para evitar distorsiones espúreas.

El procesamiento informático de los datos se realizó con los programas "Epi-Info versión 6.04" y "Glim".

ANEXO I : HISTORIA CLÍNICA DE APLICADORES DE PLAGUICIDAS.

1.- Nº N° HISTORIA CLÍNICA

2.- FECHA: ___/___/___

3.- APELLIDOS NOMBRE

4.- DOMICILIO LOCALIDAD

5.- TELÉFONO

6.- FECHA DE LA ÚLTIMA APLICACIÓN: ___/___/___

7.- FASE: Alta exposición 1 Baja exposición 2

8.- TIPO DE FUMIGADOR Alto riesgo 1 Riesgo moderado 2

9.- FECHA DE NACIMIENTO: ___/___/___

10.- EDAD: 11.- SEXO: Hombre 1 Mujer 2

11.- AÑOS DE APLICACIÓN DE PLAGUICIDAS (FUMIGANDO): _____

12.- JORNADAS / TEMPORADAS / AÑO: ___/___/___

13.- HORAS / JORNADA DE APLICACIÓN DE PLAGUICIDAS: _____

14.- PRODUCTOS UTILIZADOS HABITUALMENTE: _____

15.- ANTECEDENTES REPRODUCTIVOS:

Muertes anteparto	1
Bajo peso al nacer	2
Malformaciones	3
Abortos	4
Partos prematuros	5

16.-ANTECEDENTES PERSONALES:

- Enfermedades cardiocirculatorias 1
- Enfermedades respiratorias 2
- Enfermedades digestivas 3
- Enfermedades neuropsiquiátricas..... 4
- Enfermedades de la piel 5
- Otros procesos 6

Especificar: _____

17.- TABACO (cigarrillos/día): _____

18.- ALCOHOL (gramos/día): _____

SINTOMATOLOGÍA EN LOS DOS ÚLTIMOS AÑOS:

*Clave de respuesta: 1: no padece 2: varias veces al mes 3: cada dos-tres meses

- 19.- Astenia 1 2 3
- 20.- Anorexia 1 2 3
- 21.- Cefaleas 1 2 3
- 22.- Vértigos 1 2 3
- 23.- Temblores 1 2 3
- 24.- Insomnio 1 2 3
- 25.- Calambres musculares.. 1 2 3
- 26.- Dermatitis 1 2 3
- 27.- Rinitis 1 3 4
- 28.- Conjuntivitis 1 2 3
- 29.- Depresión 1 2 3
- 30.- Disnea 1 2 3
- 31.- Opresión torácica 1 2 3
- 32.- Nauseas 1 2 3
- 33.- Vómitos 1 2 3
- 34.- Dolores abdominales 1 2 3
- 35.- Diarreas 1 2 3
- 36.- Alteraciones micción 1 2 3

37.- Intoxicaciones agudas (previas al menos dos años al inicio del estudio):

- si 1 - no 2

38.- LE IMPIDIÓ TRABAJAR

- si 1 - no 2

39.- REQUIRIÓ TRATAMIENTO - si 1 - no 2

40.-EXPLORACIÓN FÍSICA:

- Auscultación cardiorespiratoria: - Normal.....1 - Anormal....2

* Especificar: _____

- T. A. max.: ____ min.: ____ - HTA.....3 - Hipotensión ...4

- Pulso en reposo - Taquicardia ... 5 - Bradicardia ... 6
- Hígado palpable 7
- Bazo palpable 8
- Reflejos anormales 9
- Temblores 10

41.- UTILIZACIÓN DE EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL:

- siempre 1
- casi siempre 2
- a veces 3
- nunca 4

43.- TIPO DE EQUIPO UTILIZADO HABITUALMENTE:

- máscara / mascarilla..... 1
- pañuelo 2
- guantes 3
- peto 4
- sombrero / capucha 5
- traje impermeabilizado 6
- botas 7
- gafas 8
- completo 9

ANALÍTICA:

APELLIDOS:

NOMBRE:

CLAVE:

FECHAS							
GLUCOSA							
UREA							
CREATININA							
ÁCIDO ÚRICO							
TRIGLICÉRIDOS							
COLESTEROL							
BILIRRUBINA TOTAL							
BILIRRUBINA DIRECTA							
GOT (AST)							
GPT (ALT)							
FOSFATASA ALCALINA							
GGT							
COLINES. ERITRO.							
COLINES. PLASMAT.							
LEUCOCITOS							
HEMATÍES							
HEMOGLOBINA							
HEMATOCRITO							
VCM							
HCM							
CHCM							
PLAQUETAS							
NEUTRÓFILOS							
LINFOCITOS							
MONOCITOS							
EOSINÓFILOS							
BASÓFILOS							

ANEXO II:

ABREVIATURAS:

FAR:	Fumigador de alto riesgo
FRM:	Fumigador de riesgo moderado
fAE:	Fase de alta exposición
fBE:	Fase de baja exposición
frec (%):	Frecuencia expresada en porcentaje
n:	Número de casos
ES:	Estadísticamente significativo
ns:	No estadísticamente significativo
vs:	Versus
OR:	Razon de ventaja (Odd Ratio)
IC:	Intervalo de confianza

V. Resultados

Para facilitar su comprensión, los resultados de cada variable se presentan en forma de tablas.

En la primera tabla se exponen la distribución del número de casos (*n*) y la frecuencia relativa expresada en porcentaje (*frec. %*). La comparación se realiza entre las categorías "fumigadores de alto riesgo" (F. de Alto Riesgo) y "fumigadores de riesgo moderado" (F. de Riesgo Moderado).

La segunda tabla hace referencia a la primera y muestra la media, error estándar, desviación estándar, moda, valor mínimo y valor máximo de la variable en cada grupo de fumigador. Y en la tercera se comparan la media, error estándar y desviación típica de cada variable en función del grupo de fumigador y de la fase de exposición. Como es lógico estas dos últimas tablas no se elaboran en el caso de las variables cualitativas.

Para este análisis bivariante se utiliza la prueba de la "Chi-cuadrado" con las variables cualitativas y la "t de Student" con las variables cuantitativas, siempre a un nivel de significación inferior a 0'05.

En último lugar se exponen los resultados del análisis multivariante. Según los criterios comentados en el apartado de metodología las ORs toman como referencia la categoría de FAR (valor 1) y a la fAE (valor 1). En los síntomas los dos niveles de frecuencia de aparición se han agrupado en una sola categoría.

Las variables cuantitativas se presentan agrupadas en rangos para facilitar su comprensión y para la regresión logística aunque para el análisis bivariante se haya mantenido su carácter continuo.

V.1. ANAMNESIS:

Cuando se realiza el análisis estadístico de forma independiente para cada uno de los dos tipos de fumigador, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre las fases de alta y baja exposición en las variables que constituyen la historia clínica. Es decir, los datos de la historia clínica permanecen prácticamente estables a lo largo del estudio sin que se produzcan cambios entre las fases de exposición en ninguna de las dos categorías de fumigadores. Por ese motivo solo se expone la distribución comparativa entre FAR y FRM.

V.1.1. DATOS DE CARACTERIZACIÓN:

V.1.1.1. Distribución por tipo de fumigador y sexo

SEXO	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>
Hombres	43	54%	21	54%
Mujeres	36	46%	18	46%
TOTAL	79	100%	39	100%

Tabla V.1. Distribución homogénea del sexo en los individuos de la muestra ($p < 0,05$).

La proporción de hombres y mujeres en los dos grupos de análisis no presenta diferencias estadísticamente significativas. En otras palabras, **la distribución del sexo es homogénea en ambos tipos de fumigadores.**

No obstante, se ha incluido en el modelo de regresión logística por sus posibles efectos de confusión.

V.1.1.2. Distribución por tipo de fumigador y edad:

EDAD	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>
19 a 23 años	2	2,5%	1	2,5%
24 a 28 años	6	7,6%	0	0%
29 a 33 años	21	26,6%	5	12,9%
34 a 38 años	15	19,0%	6	15,4%
39 a 43 años	15	19,0%	8	20,5%
44 a 48 años	9	11,4%	7	18,0%
49 a 53 años	5	6,3%	5	12,9%
54 a 58 años	5	6,3%	4	10,3%
59 a 63 años	1	1,3%	3	7,7%

Tabla V.2. Distribución de la edad en los individuos de la muestra.

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	39,36	0,440	10,352	33,00	19,00	63,00
F. Riesgo Moderado	44,22*	0,552	9,170	40,00*	24,00	62,00

Tabla V.3. Estimadores estadísticos descriptivos para la edad por tipo de fumigador.
*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Los FRM presentan una media de edad superior a la de los FAR.

Incluida en el modelo de regresión como posible variable de confusión o interacción.

La edad no presenta asociación estadísticamente significativa con el sexo al nivel de error preestablecido ($p < 0,05$), por tanto puede decirse que existe una distribución homogénea de hombres y mujeres en todos los grupos de edad.

V.1.2. ANTECEDENTES

V.1.2.1. Antecedentes personales según tipo de fumigador

ANTECEDENTES PERSONALES	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>
sin interes	44	55,4%	24	62,0%
enf. cardiocirculatorias	13	17,1%	7	17,0%
enf. respiratorias	5	5,2%	2	5,4%
enf. digestivas	7	9,6%	3	7,2%
enf. neurológicas	4	4,9%	2	5,4%
enf. de la piel	4	4,9%	2	5,4%
otros procesos	2	2,5%	0	0,0%

Tabla V.4. Distribución de antecedentes personales en los individuos de la muestra. Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de fumigadores.

En ninguno de los apartados se obtiene una significación inferior a 0'20 por lo que no se han incluido en el análisis multivariante ya que no es factible que pudieran ejercer un efecto de interacción.

V.1.2.2. Antecedentes reproductivos habidos en la pareja según el tipo de fumigador de uno de sus componentes:

ANTECEDENTES REPRODUCTIVOS	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
sin complicaciones	48	61,2%	24	61,5%
muerte anteparto	1	1,3%	3*	7,7%
bajo peso	5**	6,1%	2	5,1%
malformaciones	2	2,2%	1	2,6%
abortos	19**	24,2%	8	20,5%
prematuros	4**	5,1%	1	2,6%

Tabla V.5. Distribución de antecedentes reproductivos de la pareja, según tipo de fumigador del componente de la muestra.

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

** estadísticamente significativo para $p < 0,09$.

No existe asociación estadísticamente significativa entre el sexo, la edad y/o los años trabajando como fumigador, de la persona entrevistada y la presentación de uno u otro tipo de antecedentes reproductivos. No había ninguna pareja cuyos dos miembros pertenecieran a la muestra.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los dos grupos de fumigadores, excepto en el apartado de **muerres anteparto** donde los **FRM** presentan un riesgo ligeramente superior, algo más del 6%, (**OR = 0'94**; IC = 0,92 , 0,97).

Los **FAR** presentan mayor riesgo de tener hijos con **bajo peso**, 11%, (**OR=1,11**; IC =1,07 ; 1,15), **abortos**, 32%, (**OR= 1,32**; IC= 1,24 ; 1,39) y **prematuros**, 12%, (**OR = 1,12**; IC= 1,08; 1,15). Si bien estas **ORs** no alcanzan el nivel de significación preestablecido de 0'05 ($p < 0'09$).

V.1.2.3. Consumo de tabaco en cigarrillos/día según tipo de fumigador:

TABACO (cigarrillos/día)	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
ninguno	57	72,0%	23	58,9%
< = 10	7	8,8%	2	5,0%
11 a 20	12	15,7%	3	7,6%
> 20	3	3,6%	11	28,6%

Tabla V.6. Distribución del consumo tabaco en la muestra.

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	4,79	0,364	8,569	0,00	0,00	50,00
F. Riesgo Moderado	10,65*	0,983	16,330	0,00	0,00	50,00

Tabla V.7. Estimadores estadísticos descriptivos del consumo tabaco en la muestra por tipo de fumigador

*estadísticamente significativo ($p < 0,01$).

Se puede afirmar con un alto nivel de significación ($p < 0,01$) que el consumo de tabaco es más elevado en los FRM.

Existe una asociación altamente significativa ($p < 0,0001$) entre el hábito tabáquico y el sexo masculino en ambos tipos de fumigador.

Se incluye en el modelo de regresión logística para controlar sus posibles efectos de confusión o interacción.

V.1.2.4. Consumo de alcohol en gramos/día según tipo de fumigador:

ALCOHOL (gramos/día)	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>
no habitualmente	56	70,9%	24	62,2%
< = 10	6	6,6%	2	5,2%
11 a 20	15	17,7%	5	12,2%
> 20	2	2,8%	8	20,4%

Tabla V.8. Distribución del consumo alcohol en la muestra.

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	2,23	0,172	4,060	0,00	0,00	14,40
F. Riesgo Moderado	5,42*	0,570	9,470	0,00	0,00	44,80

Tabla V.9. Estimadores estadísticos descriptivos del consumo alcohol en la muestra por tipo de fumigador

*estadísticamente significativo ($p < 0,01$).

También el consumo de alcohol es más elevado entre los FRM ($p < 0,01$).

Existe una asociación altamente significativa ($p < 0,0001$) entre el consumo de alcohol y el sexo masculino en ambos tipos de fumigador.

Se incluye en el modelo de regresión logística para controlar sus posibles efectos de interacción.

V.1.3. SINTOMAS DETECTADOS EN LOS DOS ÚLTIMOS AÑOS POR CATEGORÍA DE FUMIGADOR:

V.1.3.1. Astenia:

ASTENIA	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec.(%)</i>	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>
no padece	57	71,1%	25	64,9%
varias veces al mes	7	9,9%	5	12,3%
cada dos-tres meses	15	19,0%	9	22,9%

Tabla V.10. Frecuencia de presentación de astenia en los individuos de la muestra por tipo de fumigador.

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de fumigadores.

V.1.3.2. Anorexia:

ANOREXIA	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec.(%)</i>	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>
no padece	78	98,6%	33	85,1%
varias veces al mes	0	0,0%	2*	4,7%
cada dos-tres meses	1	1,4%	5*	10,1%

Tabla V.11. Frecuencia de presentación de anorexia en los individuos de la muestra por tipo de fumigador.

*estadísticamente significativo ($p < 0'05$).

Los FRM presentan anorexia con mayor frecuencia que los FAR ($p < 0,01$) y con un riesgo algo más elevado, casi un 10% más, (OR = 0,91; IC = 0,87 ;0,94).

V.1.3.3. Cefaleas:

CEFALEAS	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
no padece	53	67,1%	28	69,9%
varias veces al mes	12*	15,0%	4	10,9%
cada dos-tres meses	14*	17,8%	7	19,2%

Tabla V.12. Frecuencia de presentación de cefaleas en los individuos de la muestra por tipo de fumigador.

*estadísticamente significativo ($p < 0,08$).

La frecuencia global de cefaleas es similar en ambos grupos. Aunque los FAR tengan un riesgo más alto ($OR = 2,14$; $IC = 1,77 ; 3,24$) no alcanza la significación estadística al nivel prefijado ($p < 0,08$).

V.1.3.4. Vértigos:

VÉRTIGOS	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
no padece	68	85,4%	27	68,8%
varias veces al mes	4	4,7%	4*	10,9%
cada dos-tres meses	7	9,9%	8*	20,3%

Tabla V.13. Frecuencia de presentación de vértigos en los individuos de la muestra por tipo de fumigador.

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Los vértigos aparecen con más frecuencia entre los FRM que entre los FAR. Perteneciendo a la categoría de FRM se tiene un 16% más riesgo de padecer vértigos ($OR = 0,86$; $IC = 0,80 ; 0,91$).

V.1.3.5. Temblores:

TEMBLORES	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>
no padece	52	65,8%	32	82,3%
varias veces al mes	15*	19,0%	4	10,2%
cada dos-tres meses	12*	15,2%	3	7,5%

Tabla V.14. Frecuencia de presentación de temblores en los individuos de la muestra por tipo de fumigador.

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Los FAR presentan un riesgo más elevado (más del doble) de sufrir temblores respecto a los FRM (OR = 2,08 ; IC = 1,03 ; 2,49).

V.1.3.6. Insomnio:

INSOMNIO	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>
no padece	66	83,6%	34	86,6%
varias veces al mes	4*	5,1%	1	2,9%
cada dos-tres meses	8	11,4%	4	10,5%

Tabla V.15. Frecuencia de presentación de insomnio en los individuos de la muestra por tipo de fumigador.

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

El insomnio se asocia al grupo de FAR con mayor frecuencia (riesgo 7% superior) que al de FRM (OR = 1,07 ; IC = 1,02 ; 1,12).

V.1.3.7. Parestesias:

PARESTESIAS	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>
no padece	18	23,6%	20	52,5%
varias veces al mes	38*	47,3%	9	22,1%
cada dos-tres meses	23*	29,1%	10	25,4%

Tabla V. 16. Frecuencia de presentación de parestesias en los individuos de la muestra por tipo de fumigador.

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Los FAR tienen un riesgo más elevado, 92%, (OR = 1,92; IC = 1,86 ;2,99) de padecer parestesias que los FRM.

V.1.3.8. Calambres Musculares:

CALAMBRES MUSCULARES	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>
no padece	46	58,1%	23	58,9%
varias veces al mes	15	18,2%	7	17,9%
cada dos-tres meses	18	23,6%	9	23,1%

Tabla V. 17. Frecuencia de presentación de calambres musculares en los individuos de la muestra por tipo de fumigador.

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

La frecuencia de calambres es similar en ambos grupos.

V.1.3.9. Dermatitis:

DERMATITIS/ ECZEMAS	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>
no padece	68	85,4%	32	8,2%
varias veces al mes	3	4,0%	1	2,9%
cada dos-tres meses	8	10,7%	6	15,9%

Tabla V.18. Frecuencia de presentación de dermatitis en los individuos de la muestra por tipo de fumigador.

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

La frecuencia de dermatitis es similar en ambos grupos.

V.1.3.10. Rinitis:

RINITIS	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>
no padece	49	61,4%	22	56,4%
varias veces al mes	10	13,2%	4*	10,2%
cada dos-tres meses	20	25,5%	13*	33,4%

Tabla V.19. Frecuencia de presentación de rinitis en los individuos de la muestra por tipo de fumigador.

*estadísticamente significativo para $p < 0,07$.

El riesgo de rinitis es algo más elevado en los FRM (OR = 0'76 ; IC = 0,61; 0,88) pero no alcanza la significación estadística requerida ($p < 0,07$).

V.1.3.11. Conjuntivitis:

CONJUNTIVITIS	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	frec.(%)	<i>n</i>	frec. (%)
no padece	42	52,9%	21	54,3%
varias veces al mes	14	17,7%	8	19,2%
cada dos-tres meses	23	29,1%	10	26,5%

Tabla V.20. Frecuencia de presentación de conjuntivitis en los individuos de la muestra por tipo de fumigador.

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

La frecuencia de conjuntivitis es similar en ambos grupos.

V.1.3.12. Opresión torácica:

OPRESIÓN TORÁCICA	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	frec.(%)	<i>n</i>	frec. (%)
no padece	71	90,1%	29	74,3%
varias veces al mes	2	2,2%	6*	15,4%
cada dos-tres meses	7	7,8%	4*	10,3%

Tabla V.21. Frecuencia de presentación de opresión torácica en los individuos de la muestra por tipo de fumigador.

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Las crisis de opresión torácica se producen más en los FRM que en los FAR. El riesgo para este síntoma se sitúa en el 12% en esa categoría de fumigador (OR=0,89 ; IC = 0,79 ; 0,90).

V.1.3.13. Nauseas:

NAUSEAS	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>
no padece	65	82,5%	27	69,9%
varias veces al mes	7	8,3%	6*	15,4%
cada dos-tres meses	7	9,2%	6*	15,5%

Tabla V.22. Frecuencia de presentación de nauseas en los individuos de la muestra por tipo de fumigador.

*estadísticamente significativo para $p < 0,09$.

Las náuseas tienden a presentarse en los FRM, con un riesgo 26% superior, (OR = 0,79; IC = 0,63 ; 0,91) pero este riesgo no es estadísticamente significativo ($p < 0,9$).

V.1.3.14. Vómitos:

VÓMITOS	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>
no padece	68	85,4%	33	83,6%
varias veces al mes	4	4,5%	2	5,1%
cada dos-tres meses	7	10,1%	4	10,2%

Tabla V.23. Frecuencia de presentación de vómitos en los individuos de la muestra por tipo de fumigador.

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la presentación de vómitos.

V.1.3.15. Dolor abdominal:

DOLOR ABDOMINAL	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>
no padece	64	81,4%	35	88,7%
varias veces al mes	5*	6,7%	2	5,1%
cada dos-tres meses	9*	11,9%	2	5,1%

Tabla V.24. Frecuencia de presentación de dolor abdominal en los individuos de la muestra por tipo de fumigador.

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Los FAR tienen un riesgo mayor, 11%, de sufrir dolor abdominal respecto a los FRM (OR = 1,11 ; IC = 1,08 ; 1,18) ($p < 0,01$).

V.1.3.16. Diarreas:

DIARREAS	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>
no padece	72	90,6%	35	89,7%
varias veces al mes	3	4,1%	2	5,1%
cada dos-tres meses	4	5,1%	2	5,1%

Tabla V.25. Frecuencia de presentación de diarreas en los individuos de la muestra por tipo de fumigador.

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

La frecuencia de diarreas es similar en ambos grupos. Es decir no existen diferencias estadísticamente significativas entre FAR y FRM.

V.1.3.17. Alteraciones (dificultades) en el proceso de la micción:

ALTERACIONES DE LA MICCIÓN	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec.(%)</i>	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>
no padece	71	89,8%	34	87,1%
varias veces al mes	3	4,2%	4	10,3%
cada dos-tres meses	5	6,3%	1	2,6%

Tabla V.26. Frecuencia de presentación de micción en los individuos de la muestra por tipo de fumigador.

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

V.1.3.18. Depresiones:

DEPRESIONES	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec.(%)</i>	<i>n</i>	<i>frec.(%)</i>
no padece	60	75,5%	29	73,6%
al menos una vez	5	6,7%	4	10,1%
más de una vez	14	18,0%	6	16,3%

Tabla V.27. Frecuencia de presentación de depresión en los individuos de la muestra por tipo de fumigador.

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

La frecuencia de depresiones es similar en ambos grupos. No existen diferencias estadísticamente significativas entre FAR y FRM.

V.2. EXPLORACIÓN FÍSICA:

EXPLORACIÓN FÍSICA	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>
nada destacable	36	45,6%	13	33,4%
disminución de reflejos	6	7,6%	3	7,7%
temblores	15*	19,0%	2	5,1%
dermatitis	17*	21,5%	4	10,2%
conjuntivitis	5	6,3	7*	17,9%
faringitis	10	12,6%	10*	25,6%

Tabla V.28. Distribución en la muestra de las diferencias en la exploración física estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

El riesgo de padecer dermatitis, casi 4 veces superior, (OR = 3,83 ; IC = 2,55; 7,52) y temblores, 4 veces y media más, (OR = 4,55 ; IC = 2,38; 8,14) es superior en los FAR, mientras que los FRM tienen mayor riesgo de conjuntivitis, más de 3 veces, (OR = 0,32; IC = 0,28 ; 0,93) y de faringitis crónica, 2 veces y media, (OR = 0,41 ; IC = 0,16 ; 0,76).

A lo largo del estudio se objetivó la aparición de alguno de estos signos en sujetos que no los presentaban en la primera exploración, así como la reaparición y/o permanencia en aquellos que lo/s padecían desde un principio. En todos los casos se asociaron con las fases de alta exposición pero sin alcanzar el nivel de significación establecido ($p < 0,05$).

V.3. ANTECEDENTES LABORALES:

V.3.1. Intoxicaciones agudas por plaguicidas previas (al menos dos años) al inicio del estudio:

INTOXICACIONES PREVIAS	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec.(%)</i>	<i>n</i>	<i>frec.(%)</i>
no	68	86,1%	30	76,9%
si	11	13,9%	9*	23,1%

Tabla V.29. Individuos de la muestra que habían sufrido alguna intoxicación aguda previa.
*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Los FRM presentan un riesgo 51% superior (OR= 0,66; IC= 0,43; 0,87) de sufrir una intoxicación aguda.

V.3.2. Años fumigando:

AÑOS FUMIGANDO	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec.(%)</i>	<i>n</i>	<i>frec.(%)</i>
< = 5 años	3	3,8%	5	12,8%
de 6 a 10 años	26	32,9%	8	20,5%
de 11 a 15 años	23	29,1%	7	17,9%
de 16 a 20 años	13	16,4%	9	23,1%
más de 20 años	14	17,7%	10	25,6%

Tabla V.30. Antigüedad laboral (en años) de los individuos de la muestra según tipo de fumigador

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	13,97	0,259	6,085	10,00	4,00	30,00
F. Riesgo Moderado	16,47*	0,592	9,832	5,00	3,00	40,00*

Tabla V.31. Estimadores estadísticos descriptivos de la antigüedad laboral (en años) por tipo de fumigador

*estadísticamente significativo ($p < 0,01$).

Los FRM tienen en su haber más años trabajando con plaguicidas que los FAR incluso con una significación más elevada que la estandar ($p < 0,01$).

V.3.3 Utilización de equipos de protección personal:

UTILIZA. EQUIPOS PROTEC. PERSONAL	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec.(%)</i>	<i>n</i>	<i>frec.(%)</i>
siempre	18*	22,8%	2	5,1%
casi siempre	38*	48,1%	12	30,7%
a veces	12	15,2%	13*	33,4%
casi nunca	11	13,9%	12*	30,7%

Tabla V.32. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador y hábito de protección en el trabajo.

*estadísticamente significativo ($p < 0,01$).

Aún para un nivel de significación de 0,01 se puede afirmar que los FAR utilizan los equipos de protección personal mucho más que los FRM.

V.3.4. Tipo de equipo de protección usado habitualmente: (un mismo individuo puede estar considerado en varios apartados).

EQUIPO UTILIZADO HABITUALMENTE	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec.(%)</i>	<i>n</i>	<i>frec.(%)</i>
mascara/mascarilla	58*	73,4%	14	35,9%
pañuelo	12	15,2%	23*	59,0%
guantes	36	45,5%	15	38,5%
peto	2	2,5%	26*	66,7%
capucha/sombrero	23	29,1%	10	25,6%
traje	63*	79,7%	1	2,5%
botas	62*	78,4%	5	12,8%
gafas	78*	98,7%	12	30,8%
completo	69*	87,3%	14	35,9%

Tabla V.33. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador y tipo protección

*estadísticamente significativo ($p < 0,01$).

Incluso desagregando por tipo de equipo de protección personal se sigue observando al mismo nivel de significación (0,01) mayor utilización por parte de los FAR, excepto en el caso del pañuelo y del peto que son más usados por los FRM.

V.4. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS:

V.4.1. Glucemia basal:

GLUCOSA	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
< 60 mg/dl	2	2,5%	1	2,5%
60 a 115 mg/dl	66	83,5%	36	46,0%
> 115 mg/dl	5	6,3%	2	5,1%

Tabla V.34. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador y glucemia

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	90,76	1,04	24,59	82,00	55,00	286,00
F. Riesgo Moderado	91,86	1,20	19,91	85,00	46,00	242,00

Tabla V.35. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador
Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN (*)			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	92,39	1,11	19,91	88,55	1,94	29,69
F. Riesgo Moderado	93,85*	1,64	20,85	89,08	1,70	18,24

Tabla V.36. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición
*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

La glucosa presenta diferencias estadísticamente significativas en:

- los FMR entre las fases de alta y baja exposición.
- las fases de alta y baja exposición consideradas globalmente entre si.

El riesgo de hiperglucemia se asocia significativamente a la fAE respecto a la fBE (OR = 51,76 ; IC = 48,78 ; 54,73). La OR para el tipo de fumigador no es estadísticamente significativa.

V.4.2. Urea:

UREA	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>	<i>n</i>	<i>frec. (%)</i>
< 10 mg/dl	0	0,0%	0	0,0%
10 a 50 mg/dl	72	91,1%	34	87,2%
> 50 mg/dl	7	8,8%	5	12,8%

Tabla V.37. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador y uremia

	media	error std.	desv. std.	moda	minimo	máxlmo
F. Alto Riesgo	38,54	0,38	9,03	37,00	19,00	68,00
F. Riesgo Moderado	38,23	0,63	10,50	39,00	15,00	69,00

Tabla V.38. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	38,29	0,52	9,24	38,88	0,57	8,75
F. Riesgo Moderado	37,83	0,80	0,12	38,94	1,03	11,02

Tabla V.39. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

La urea no presenta diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones realizadas entre fumigadores y fases de exposición.

V.4.3. Creatinina:

CREATININA	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec.(%)
< 0,7 mg/dl	1	1,3%	1	2,5%
0,7 a 2,2 mg/dl	78	98,7%	38	97,5%

Tabla V.40. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador y creatininemia

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	1,17*	0,006	0,15	1,20	0,20	1,60
F. Riesgo Moderado	1,14	0,010	0,16	1,10	0,60	1,60

Tabla V.41. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN (*)			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	1,16	0,008	0,15	1,19	0,01	0,16
F. Riesgo Moderado	1,14	0,012	0,15	1,15	0,02	0,18

Tabla V.42. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

La creatinina presenta diferencias estadísticamente significativas en:

- los FAR y los FRM considerados globalmente entre si.
- las fases de alta y baja exposición consideradas globalmente entre si.

El riesgo de elevación de la creatinina es ligeramente más alto en la fBE, un 2%, respecto a la fAE (OR = 0,98 ; IC = 0,96 ; 0,99).

V.4.4. Ácido Úrico:

ÁCIDO ÚRICO	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
< 2,8 mg/dl	77	97,4%	0	0,0%
2,8 a 7,9 mg/dl	1	1,3%	35	89,4%
> 7,9 mg/dl	1	1,3%	4	10,2%

Tabla V.43. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador y uricemia

	media	error std.	desv.std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	5,16	0,26	2,49	5,00	0,67	13,50
F. Riesgo Moderado	4,75	0,15	2,59	4,20	1,10	10,00

Tabla V.44. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	4,97	0,15	2,72	5,43	0,59	9,01
F. Riesgo Moderado	4,72	0,11	1,42	4,80	0,34	3,61

Tabla V.45. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

El ácido úrico no presenta diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones realizadas entre fumigadores y fases de exposición.

V.4.5. Triglicéridos:

TRIGLICÉRIDOS	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
< 40 mg/dl	0	0,0%	0	0,0%
40 a 160 mg/dl	62	78,5%	27	69,2%
>160 mg/dl	17	21,5%	12	30,8%

Tabla V.46. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador y trigliceridemia

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	147,30	4,84	113,98	120,00	88,000	689,00
F. Riesgo Moderado	136,57	4,56	75,73	80,00	54,00	490,00

Tabla V.47. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	141,75	5,26	93,92	154,83	8,90	136,44
F. Riesgo Moderado	134,12	5,50	69,81	140,02	7,79	83,52

Tabla V.48. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fase de exposición

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

Los triglicéridos no presentan diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones realizadas entre fumigadores y fases de exposición.

V.4.6. Colesterol:

COLESTEROL	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
< 150 mg/dl	4	5,0%	1	2,5%
150 a 260 mg/dl	66	83,5%	34	87,2%
>260 mg/dl	9	11,4%	4	10,3%

Tabla V.49 Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador y colesterolemia

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	210,32	1,69	39,78	217,00	106,00	397,00
F. Riesgo Moderado	214,91	2,43	40,41	237,00	131,00	419,00

Tabla V.50. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN (*)			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	211,39*	2,21	39,42	208,88	2,63	40,31
F. Riesgo Moderado	220,27*	2,93	37,16	207,42	4,07	43,62

Tabla V.51. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

El colesterol presenta diferencias estadísticamente significativas en:

- los FRM entre las fases de alta y baja exposición.
- las fases de alta y baja exposición consideradas globalmente entre si.
- la fase de alta exposición entre los FAR y los FRM.

En la fAE se produce un mayor riesgo de aumento del colesterol, casi 29 veces, (OR = 28,83; IC = 28,32 ; 29,34)

V.4.7. Bilirrubina Total:

BILIRRUBINA TOTAL	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
0,1 a 1,0 mg/dl	69	87,4%	36	92,3%
> 1,0 mg/dl	10	12,6%	3	7,7%

Tabla V.52. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador y bilirrubina total.

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	0,61	0,015	0,349	0,32	0,13	2,93
F. Riesgo Moderado	0,65	0,016	0,273	0,55	0,20	1,84

Tabla V.53. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	0,62	0,021	0,351	0,59	0,023	0,346
F. Riesgo Moderado	0,59	0,020	0,273	0,63	0,026	0,274

Tabla V.54. Estimadores estadísticos por tipo de fumigador y fases de exposición

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

La bilirrubina total no presenta diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones realizadas entre fumigadores y fases de exposición.

V.4.8. Bilirrubina Directa:

BIRRUBINA DIRECTA	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec. (%)	n	frec. (%)
0 a 0,2 mg/dl	75	94,9%	39	100,0%
> 0,2 mg/dl	4	5,1%	0	0,0%

Tabla V.55. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador y bilirrubinemia

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	0,20	0,006	0,146	0,10	0,00	2,14*
F. Riesgo Moderado	0,19	0,006	0,093	0,55	0,30	0,65

Tabla V.56. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

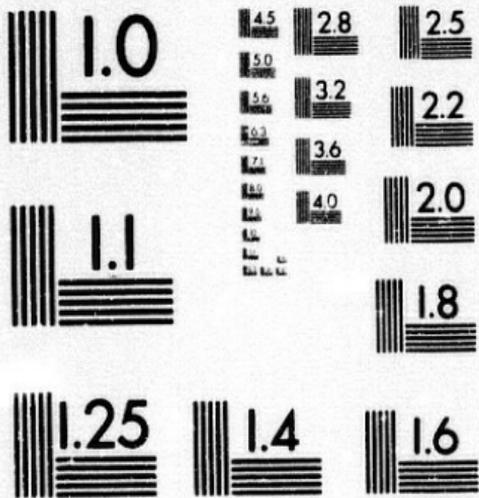
Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	0,21*	0,008	0,138	0,19	0,010	0,156
F. Riesgo Moderado	0,18	0,007	0,083	0,20	0,010	0,106

Tabla V.57. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

La bilirrubina directa presenta diferencias estadísticamente significativas en las fAE entre los FAR y los FRM. Sin embargo, la diferencia desde un punto de vista clínico es tan baja que el riesgo comparado no resulta valorable.



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART
 NATIONAL BUREAU OF STANDARDS
 STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a
 (ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

V.4.8. Bilirrubina Directa:

BIRRUBINA DIRECTA	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
0 a 0,2 mg/dl	75	94,9%	39	100,0%
> 0,2 mg/dl	4	5,1%	0	0,0%

Tabla V.55. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador y bilirrubinemiaD

	media	error std.	desv. std.	moda	minimo	máximo
F. Alto Riesgo	0,20	0,006	0,146	0 10	0,00	2,14*
F. Riesgo Moderado	0,19	0,006	0,093	0,55	0,30	0,65

Tabla V.56. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	0,21*	0,008	0,138	0,19	0,010	0,156
F. Riesgo Moderado	0,18	0,007	0,083	0,20	0,010	0,106

Tabla V.57. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

La bilirrubina directa presenta diferencias estadísticamente significativas en las fAE entre los FAR y los FRM. Sin embargo, la diferencia desde un punto de vista clínico es tan baja que el riesgo comparado no resulta valorable.

V.4.9. Aspartato-Amino Transferasa (AST - GOT):

AST - GOT	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
5 a 35 U/l	74	93,7%	37	94,9%
> 37 U/L	5	6,3%	2	5,1%

Tabla V.58. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador y GOT.

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	18,91	0,32	7,51	16,00	1,00	91,00
F. Riesgo Moderado	21,05*	0,48	8,07	22,00	1,00	59,00

Tabla V.59. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN (*)			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	19,81*	0,43	7,69	17,70	0,46	7,10
F. Riesgo Moderado	22,13*	0,65	8,21	19,53	0,71	7,64

Tabla V.60. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

La **Aspartato-amino transaminasa-(GOT)** presenta **cambios estadísticamente significativos** en todas las comparaciones entre los dos grupos de fumigadores entre sí y consigo mismos en las fases de alta y baja exposición.

El riesgo de elevación de la GOT-AST es más alto, **5%**, en los FRM que en los FAR ($OR = 0,95$; $IC = 0,12$; $1,18$) y mayor en la fAE, casi **10 veces**, respecto a la fBE ($OR = 9,74$; $IC = 8,72$; $10,76$).

V.4.10. Alanin-Amino Transferasa (ALT - GPT):

ALT - GPT	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
0 a 40 U/l	74	93,7%	33	34,6%
> 40 U/l	5	6,3%	6	15,4%

Tabla V.61. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador y GPT.

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	22,33	0,53	12,406	18,00	4,00	124,00
F. Riesgo Moderado	25,26*	0,87	14,544	15,00	2,00	143,00

Tabla V.62. Estimadores estadísticos por tipo de fumigador

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN (*)			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	23,35*	0,73	13,06	19,95	0,74	11,33
F. Riesgo Moderado	26,57*	1,17	14,85	23,43	1,30	13,96

Tabla V.63 Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

La GPT-ALT presenta diferencias estadísticamente significativas en:

- los FAR y los FRM considerados globalmente entre si.
- los FAR entre las fases de alta y baja exposición.
- las fases de alta y baja exposición consideradas globalmente.
- la fase de alta exposición entre los FAR y los FRM.

El riesgo de elevación de la GPT-ALT es superior en los FRM, un 23,5% respecto a los FAR (OR = 0,81 ; IC = 0,63 ; 0,93). Sin embargo el riesgo de aumento es muy superior en la fAE, más de 13 veces, respecto a la fBE para los FAR (OR=13,25; IC = 11,55 ; 14,95).

V.4.11. Fosfatasa Alcalina:

FOSFATASA ALCALINA	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
< 39 U/l	22	27,8%	26	66,7%
39 a 117 U/l	54	68,3%	12	30,8%
> 117 U/l	3	3,8%	1	2,5%

Tabla V.64 Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	62,35	1,03	24,22	42,00	19,00	192,00
F. Riesgo Moderado	89,27*	8,09	134,37	57,00	23,00	273,00

Tabla V.65. Estimadores estadísticos por tipo de fumigador

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	63,38	1,27	22,79	60,96	1,69	26,02
F. Riesgo Moderado	90,85*	10,77	136,66	87,06*	12,27	131,66

Tabla V.66. Estimadores estadísticos por tipo de fumigador y fases de exposición

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

La fosfatasa alcalina presenta diferencias estadísticamente significativas en:

- los FAR y los FRM considerados globalmente entre si.
- la fase de alta exposición entre los FAR y los FRM.
- la fase de baja exposición entre los FAR y los FRM.

El riesgo de elevación de la fosfatasa alcalina es significativamente mayor en los FRM, 3,6 veces más, (OR = 0,28; IC = 0,18 ; 0,30).

V.4.12. Gamma-Glutamil Transferasa (GGT):

GGT	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
0 a 49 U/l	73	92,4%	35	89,8%
>49 U/l	6	7,6%	4	10,2%

Tabla V.67. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador y GGT

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	24,40	1,09	25,76	15,00	7,00	223,00
F. Riesgo Moderado	27,69	1,75	29,05	15,00	7,00	257,00

Tabla V.68. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	23,28	1,31	23,39	25,923	1,878	28,64
F. Riesgo Moderado	28,15	2,41	30,57	27,03	2,51	26,90

Tabla V.69. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

La gamma-glutamyl-transferasa no presenta diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones realizadas entre fumigadores y fases de exposición.

V.4.13. Colinesterasa Plasmática:

COLINESTERASA PLASMÁTICA	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
< 5.400 U/l	3	3,8%	2	5,1%
5.400 a 13.200 U/l	65	82,3%	32	82,1%
>13.200 U/l	11	13,9%	5	12,8%

Tabla V.70. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	10.948	102,7	2.417,0	9.366	5.290	19.706
F. Riesgo Moderado	10.791	156,8	2.604,8	6.090	1.184	17.238

Tabla V.71. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	10.823,8	132,3	2.362,5	11.117,2	162,0	2.484,2
F. Riesgo Moderado	10.825,8	198,8	2.522,4	10.882,9	254,0	2.724,5

Tabla V.72. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

La colinesterasa plasmática no presenta diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones realizadas entre fumigadores y fases de exposición.

V.4.14. Colinesterasa Eritrocitaria:

COLINESTERASA ERITROCITARIA	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
< 1.900 U/I	34	43,1%	8	20,5%
1.900 a 3.800 U/I	35	44,3%	27	69,2%
>3.800 U/I	10	12,6%	4	10,2%

Tabla V.73 Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	4.955,6*	78,6	1.849,9	4.750	1.790	16.298
F. Riesgo Moderado	5.274,4	104,4	1.735,5	4.890	1.510	15.980

Tabla V.74. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN (*)			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	4.838,1*	83,0	1.482,7	5.494,7	146,1	2.339,5
F. Riesgo Moderado	5.012,1	132,7	1.684,1	5.120,1	167,8	1.799,6

Tabla V.75. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

La colinesterasa eritrocitaria presenta diferencias estadísticamente significativas en:

- los FAR y los FRM considerados globalmente entre sí.
- los FAR entre las fases de alta y baja exposición.
- las fases de alta y baja exposición consideradas globalmente.

El riesgo de presentar un descenso de la colinesterasa eritrocitaria es mayor en los FAR, un 91% más, respecto a los FRM (OR = 1,91 ; IC = 1,86 ; 1,96) y decididamente más elevado en la fAE, más de 34 veces, respecto a la fBE (OR=34,51 ; IC = 24,39 ; 41,20).

V.5. HEMOGRAMA:

V.5.1. Hematíes:

HEMATIES	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
< 4,2 x 10 ⁶ /ml	3	3,8%	1	2,5%
4,2 a 5,4 x 10 ⁶ /ml	72	92,2%	37	95,9%
> 5,4 x 10 ⁶ /ml	4	5,0%	1	2,5%

Tabla V.76 Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	4,88*	0,02	0,46	4,74	2,13	9,37*
F. Riesgo Moderado	4,77	0,39	6,50	5,90	3,30	8,90*

Tabla V.77. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN (*)			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	5,93*	0,02	0,47	4,81	0,03	0,45
F. Riesgo Moderado	4,83*	0,03	0,38	4,68	0,03	0,35

Tabla V.78. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Los hematíes presentan cambios estadísticamente significativos en todas las comparaciones entre grupos y fases.

El riesgo de aumento de las cifras de hematíes circulantes es mayor en los FAR, un 36%, (OR = 1,36 ; IC= 1,14 ; 1,55) y en las fAE, un 45%, (OR= 1,45; IC=1,18 ; 1,77).

V.5.2. Hemoglobina:

HEMOGLOBINA	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
< 12 gr/dl	2	2,5%	2	5,1%
12 a 16 gr/dl	61	77,2%	32	82,1%
> 16 gr/dl	16	20,3%	5	12,8%

Tabla V.79 Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	14,70	0,06	1,47	15,10	8,80	17,70
F. Riesgo Moderado	14,62	0,09	1,51	13,70	7,90	19,50

Tabla V.80. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN (*)			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	14,94*	0,08	1,45	14,38	0,09	1,43
F. Riesgo Moderado	14,92*	0,11	1,41	14,20	0,14	1,54

Tabla V.81. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

La hemoglobina presenta diferencias estadísticamente significativas en:

- los FAR entre las fases de alta y baja exposición.
- los FMR entre las fases de alta y baja exposición.
- las fases de alta y baja exposición consideradas globalmente entre sí.

En las fAE existe un riesgo más alto, un 86%, de aumento de las cifras de hemoglobina (OR =1,86 ; IC= 1,71 ; 2,01).

V.5.3. Hematocrito:

HEMATOCRITO	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
< 38 %	6	7,6%	2	5,1%
38 a 47 %	53	67,1%	29	69,4%
> 47 %	20	25,3%	8	20,5%

Tabla V.82. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	44,29	0,17	4,10	43,50	30,80	53,70
F. Riesgo Moderado	43,80	0,24	4,08	46,80	27,30	53,30

Tabla V.83. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN (*)			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	44,94*	0,22	4,04	43,42	0,26	4,03
F. Riesgo Moderado	44,58*	0,30	3,80	42,71	0,39	4,23

Tabla V.84. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

El hematocrito presenta diferencias estadísticamente significativas en:

- los FAR entre las fases de alta y baja exposición.
- los FMR entre las fases de alta y baja exposición.
- las fases de alta y baja exposición consideradas globalmente entre sí.

El incremento del hematocrito es más probable en los FAR, un 56%, (OR=1,56 ; IC = 1,16 ; 2,07) y en las fAE, más de 5 veces superior, (OR = 5,31; IC=4,89 ; 5,72).

V.5.4. Volumen Corpuscular Medio (VCM):

VCM	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
< 80 fl	4	5,0%	1	2,5%
80 a 98 fl	64	81,1%	34	87,2%
> 98 fl	11	13,9%	4	10,3%

Tabla V.85. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	90,58	0,30	7,17	89,20	59,30	104,80
F. Riesgo Moderado	91,45*	0,32	5,29	89,50	61,10	103,10

Tabla V.86. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN (*)			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	91,06*	0,31	5,61	89,94	0,57	8,84
F. Riesgo Moderado	92,01*	0,35	4,44	90,66	0,58	6,23

Tabla V.87. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

El volumen corpuscular medio presenta diferencias estadísticamente significativas en:

- los FAR y los FRM considerados globalmente entre sí.
- los FMR entre las fases de alta y baja exposición.
- las fases de alta y baja exposición consideradas globalmente entre sí.
- la fase de alta exposición entre los FAR y los FRM.

No obstante, el riesgo de elevación del VCM se produce de forma estadísticamente significativa en las FAE, más de 3 veces, (OR= 3,39; IC=2,52;4,27).

V.5.5. Hemoglobina Corpuscular Media (HCM):

HCM	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
< 27 pg	4	5,0%	0	0,0%
27 a 33 pg	72	92,2%	39	100,0%
> 33 pg	3	3,8%	0	0,0%

Tabla V.88. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	30,21	0,09	2,20	30,50	19,30	38,80
F. Riesgo Moderado	30,63*	0,11	1,91	30,10	19,60	38,50

Tabla V.89. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN (*)			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	30,32	0,12	2,18	30,06	0,14	2,24
F. Riesgo Moderado	30,89*	0,13	1,70	30,28	0,20	2,19

Tabla V.90. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

La hemoglobina corpuscular media presenta diferencias estadísticamente significativas en:

- los FAR y los FRM considerados globalmente entre sí.
- los FRM entre las fases de alta y baja exposición.
- las fases de alta y baja exposición consideradas globalmente entre sí.
- la fase de alta exposición entre los FAR y los FRM.

El aumento de la HCM se asocia con los FAR, un riesgo de 49% más alto, (OR = 1,49 ; IC = 1,36 ; 1,97) y con las fAE, un 45% más de riesgo, (OR= 1,45 ; IC=1,18 ; 1,73).

V.5.6. Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHCM):

CHCM	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec. (%)	n	frec. (%)
< 32 gr/dl	8	10,1%	1	2,5%
32 a 36 gr/dl	71	89,9%	38	96,5%

Tabla V.91. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	33,18	0,04	1,07	32,40	28,50	36,60
F. Riesgo Moderado	33,48	0,20	3,39	33,80	15,00	83,90

Tabla V.92. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN (*)			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	33,25	0,06	1,02	33,10	0,07	1,13
F. Riesgo Moderado	33,74	0,32	4,10	33,11	0,18	1,97

Tabla V.93. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

La concentración de hemoglobina corpuscular media presenta diferencias estadísticamente significativas en:

- las fases de alta y baja exposición consideradas globalmente entre sí.

Sin embargo, el riesgo de aumento de la CHCM es superior en los FAR, casi un 59% (OR = 1,58 ; IC = 1,32 ; 1,87) y en las fAE, más de un 36% de posibilidades, (OR = 1,36 ; IC = 1,07 ; 1,66).

V.5.7. Plaquetas:

PLAQUETAS	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
< 150 x 10 ³ /ml	4	5,0%	2	5,1%
150 a 450 x 10 ³ ml	75	95,0%	37	94,9%

Tabla V.94. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	225,55	2,17	51,09	185,00	30,40	468,00
F. Riesgo Moderado	223,30	3,42	56,79	190,00	20,50	389,00

Tabla V.95. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

*estadísticamente significativo (p<0'05).

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN (*)			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	233,14*	2,88	51,45	215,25	3,18	48,85
F. Riesgo Moderado	231,72*	4,49	57,04	211,50	5,08	54,52

Tabla V.96. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición

*estadísticamente significativo (p<0'05).

Las plaquetas presentan diferencias estadísticamente significativas en:

- los FAR entre las fases de alta y baja exposición.
- los FMR entre las fases de alta y baja exposición.
- las fases de alta y baja exposición consideradas globalmente entre sí.

El riesgo de presentar una elevación del número de plaquetas es más alto en las fAE, 87%, (OR = 1,87 ; IC = 1,16 ;4,54).

V.5.8. Leucocitos:

LEUCOCITOS	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
4 a 11 x 10 ³ /ml	77	96,5%	38	97,5%
> 11 x 10 ³ /ml	2	2,5%	1	2,5%

Tabla V.97. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	7,41	0,21	4,99	5,60	3,10	61,00
F. Riesgo Moderado	7,63	0,39	6,49	5,90	4,30	89,00

Tabla V.98. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	7,16	0,21	3,80	7,73	0,41	6,26
F. Riesgo Moderado	8,15	0,65	8,34	6,92	0,17	1,84

Tabla V.99. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

Los leucocitos no presentan diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones realizadas entre fumigadores y fases de exposición.

V.5.8.1. Neutrófilos:

NEUTRÓFILOS	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
< 45 %	12	15,2%	1	2,5%
45 a 70 %	64	81,0%	37	95,0%
> 70 %	3	3,8%	1	2,5%

Tabla V.100. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	54,52	0,35	8,266	54,30	28,40	99,00
F. Riesgo Moderado	56,36*	0,44	7,30	62,30	19,90	77,80

Tabla V.101. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	54,32	8,80	0,49	54,79	0,48	7,46
F. Riesgo Moderado	56,72*	6,72	0,53	55,87	0,75	8,05

Tabla V.102. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Los neutrófilos presentan diferencias estadísticamente significativas en:

- los FAR y los FRM considerados globalmente entre sí.
- la fase de alta exposición entre los FAR y los FRM.

El riesgo de incremento en la proporción de neutrófilos es superior en un 55%, para los FRM especialmente cuando se encuentran en las FAE, (OR = 0,69, IC=0,64 ; 0,98).

V.5.8.2. Linfocitos:

LINFOCITOS	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
< 23 %	5	12,8%	2	5,1%
23 a 45 %	33	84,6%	36	72,3%
>45 %	1	2,6%	1	1,6%

Tabla V.103. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	33,70	0,303	7,128	40,60	11,30	54,20
F. Riesgo Moderado	32,32*	0,391	6,504	34,00	4,50	47,90

Tabla V.104. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	33,888	0,409	7,300	33,445	0,450	6,894
F. Riesgo Moderado	32,319*	0,475	6,028	32,323	0,666	7,145

Tabla V.105. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Los linfocitos presentan diferencias estadísticamente significativas en:

- los FAR y los FRM considerados globalmente entre sí.
- la fase de alta exposición entre los FAR y los FRM.

Sin embargo, el riesgo asociado al tipo de fumigador al pertenecer el sujeto y el riesgo debido a la fase de exposición en que se encuentre no alcanzan significación estadística para ser incluidas en el modelo de factores de riesgo ($p < 0,07$). En este caso el riesgo de descenso del número de linfocitos, casi 12 veces superior, corresponde a los trabajadores que no se protegen adecuadamente mientras fumigan (OR= 11,88 ; IC=10,60 ; 13,17).

V.5.8.3. Monocitos:

MONOCITOS	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
< 3 %	3	3,8%	2	5,1%
3 a 11 %	74	93,7%	34	87,2%
> 11 %	2	2,5%	3	7,7%

Tabla V.106. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	6,92	0,12	2,90	5,80	2,70	60,00*
F. Riesgo Moderado	6,92	0,27	4,47	7,20	2,30	75,00*

Tabla V.107. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN (*)			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	7,21*	0,20	3,56	6,53	0,10	1,57
F. Riesgo Moderado	7,06	0,45	5,68	6,73	0,16	1,71

Tabla V.108. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Los monocitos presentan diferencias estadísticamente significativas en:

- los FAR entre las fases de alta y baja exposición.
- las fAE y fBE consideradas globalmente entre sí.

El riesgo de aumento de monocitos en sangre periférica es superior, 76%, en las fAE (OR = 1,76 ; IC = 1,28 ; 2,24). También es más alto el riesgo de aumento en los FAR, 79%, (OR= 1,79 ; IC = 1,38 ; 2,09) pero no al nivel de significación estandarizado para este estudio ($p < 0,09$).

V.5.8.4. Eosinófilos:

EOSINÓFILOS	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec. (%)	n	frec. (%)
0 a 4 %	67	84,8%	36	92,3%
> 4 %	12	15,2%	3	7,7%

Tabla V.109. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	2,66*	0,10	2,38	1,60	0,00	43,00*
F. Riesgo Moderado	2,24	0,07	1,12	2,30	0,30	6,60

Tabla V.110. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador

*estadísticamente significativo ($p < 0'05$).

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	2,74*	0,16	2,80	2,57	0,10	1,66
F. Riesgo Moderado	2,23	0,08	1,04	2,27	0,11	1,23

Tabla V.111. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición

*estadísticamente significativo ($p < 0'05$).

Los eosinófilos presentan diferencias estadísticamente significativas en:

- los FAR y los FRM considerados globalmente entre sí.
- la fase de alta exposición entre los FAR y los FRM.

Existe un mayor riesgo de aumento de eosinófilos, 52%, en los FAR (OR=1,52; IC = 1,22 ; 1,82). Aunque el incremento de riesgo, casi 3 veces superior, también se asocia en este tipo de fumigadores a las fAE (OR = 2,78; IC = 2,06 ; 2,81) no se puede afirmar para un nivel de error inferior al 5% ($p < 0'08$).

V.5.8.5. Basófilos:

BASÓFILOS	F. Alto Riesgo		F. Riesgo Moderado	
	n	frec.(%)	n	frec. (%)
0 a 2 %	73	92,4%	37	94,9%
> 2 %	6	7,6%	2	5,1%

Tabla V.112. Distribución de los individuos de la muestra por tipo de fumigador

	media	error std.	desv. std.	moda	mínimo	máximo
F. Alto Riesgo	0,68	0,01	0,34	0,70	0,10	2,90
F. Riesgo Moderado	0,63	0,02	0,37	0,60	0,10	2,60

Tabla V.113. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador
Diferencias no significativas para $p < 0,05$

	FASE: ALTA EXPOSICIÓN (*)			FASE: BAJA EXPOSICIÓN		
	media	error std.	desv. std.	media	error std.	desv. std.
F. Alto Riesgo	0,74*	0,02	0,34	0,60	0,02	0,31
F. Riesgo Moderado	0,70*	0,03	0,42	0,53	0,02	0,27

Tabla V.114. Estimadores estadísticos descriptivos por tipo de fumigador y fases de exposición
*estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Los basófilos presentan diferencias estadísticamente significativas en:

- los FAR entre las fases de alta y baja exposición.
- los FMR entre las fases de alta y baja exposición.
- las fases de alta y baja exposición consideradas globalmente entre sí.

El aumento de basófilos tiene mayor riesgo, 16%, en las fAE respecto a las fBE (OR = 1,16; IC=1,11 ; 1,21). También aumenta este riesgo en los FAR respecto a los FRM pero a un nivel de significación menor ($p < 0,08$).

RESUMEN DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

A) SÍNTOMAS QUE PRESENTAN DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS.

SINTOMAS	FUMIGADORES DE ALTO RIESGO	FUMIGADORES DE RIESGO MODERADO
Anorexia	menos frecuente	más elevada
Vértigos	menos frecuente	más elevada
Temblores	más elevada	menos frecuente
Insomnio	más elevada	menos frecuente
Parestesias	más elevada	menos frecuente
Opresión Torácica	menos frecuente	más elevada
Dolor Abdominal	más elevada	menos frecuente

Tabla V.115. Gradiente de los síntomas con significación estadística entre los dos grupos de fumigadores. Prueba estadística: CHI-CUADRADO ($p < 0,05$).

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS: significación estadística de cada variable entre grupos y categorías de exposición.

PARAMETROS	Tipos de fumigador entre sí	Tipos de fumigador entre sí según la fase de exposición		Fases de exposición entre sí	Fases de exposición entre sí según el tipo de fumigador	
	FUMIGADOR FAR vs FRM	fAE FAR vs FRM	fBE FAR vs FRM	FASES fAE vs fBE	FAR fAE vs fBE	FRM fAE vs fBE
GLUCOSA	ns	ns	ns	ES	ns	ES
UREA	ns	ns	ns	ns	ns	ns
CREATININA	ES	ns	ns	ES	ns	ns
AC. URICO	ns	ns	ns	ns	ns	ns
TRIGLICERIDOS	ns	ns	ns	ns	ns	ns
COLESTEROL	ns	ES	ns	ES	ns	ES
BILIRRUBINA TOTAL	ns	ns	ns	ns	ns	ns
BILIRRUBINA DIRECTA	ns	ES	ns	ns	ns	ns
GOT- AST	ES	ES	ES	ES	ES	ES
GPT - ALT	ES	ES	ns	ES	ES	ns
FOSFATASA ALCALINA	ES	ES	ES	ns	ns	ns
GGT	ns	ns	ns	ns	ns	ns
COLINESTERASA PLASMÁTICA	ns	ns	ns	ns	ns	ns
COLINESTERASA ERITROCITARIA	ES	ns	ns	ES	ES	ns

Tabla V.116. Parámetros bioquímicos que presentan significación estadística al comparar*:

- fumigadores de alto riesgo (FAR) con fumigadores de riesgo moderado (FRM)
- FAR con FRM en las fases de alta exposición (fAE) y en las fases de baja exposición (fBE)
- fAE con fBE

- fAE con fBE en cada tipo de fumigador

* Prueba estadística: t de STUDENT ($p < 0,05$)

ES: estadísticamente significativo

ns: no (estadísticamente) significativo

HEMOGRAMA: significación estadística de cada variable entre grupos y categorías de exposición.

PARAMETRO	Tipos de fumigador entre sí	Tipos de fumigador entre sí según la fase de exposición		Fases de exposición entre sí	Fases de exposición entre sí según el tipo de fumigador	
	FUMIGADOR FAR vs FRM	FAR fAE vs fBE	FRM fAE vs fBE	FASES fAE vs fBE	fAE FAR vs FRM	fBE FAR vs FRM
HEMATIES	ES	ES	ES	ES	ES	ES
HEMOGLOBINA	ns	ES	ES	ES	ns	ns
HEMATOCRITO	ns	ES	ES	ES	ns	ns
VCM	ES	ns	ES	ES	ES	ns
HCM	ES	ns	ES	ES	ES	ns
CHCM	ns	ns	ns	ES	ns	ns
PLAQUETAS	ns	ES	ES	ES	ns	ns

LEUCOCITOS	ns	ns	ns	ns	ns	ns
NEUTROFILOS	ES	ns	ns	ns	ES	ns
LINFOCITOS	ES	ns	ns	ns	ES	ns
MONOCITOS	ns	ES	ns	ES	ns	ns
EOSINOFILOS	ES	ns	ns	ns	ES	ns
BASOFILOS	ns	ES	ES	ES	ns	ns

Tabla V.117. Parámetros hematológicos que presentan significación estadística al compararse:

- fumigadores de alto riesgo (FAR) con fumigadores de riesgo moderado (FRM)
- FAR con FRM en las fases de alta exposición (fAE) y en las fases de baja exposición (fBE)
- fAE con fBE
- fAE con fBE en cada tipo de fumigador

* Prueba estadística: t de STUDENT ($p < 0,05$).

ES: estadísticamente significativo

ns: no (estadísticamente) significativo

B) ANÁLISIS MULTIVARIANTE: REGRESIÓN LOGÍSTICA

Valores de la OR y del Intervalo de Confianza al 95% en relación a tipo de fumigador.

Variable Predictora: TIPO DE FUMIGADOR, categoría de referencia: FAR: valor 1

<u>VARIABLE</u>	<u>OR</u>	<u>IC al 95%</u>	
Muerte anteparto	0,942	0,917	0,967
Anorexia	0,907	0,874	0,941
Vertigos	0,858	0,800	0,915
Temblores	1,084	1,026	1,491
Insomnio	1,074	1,023	1,125
Parestesias	1,925	1,864	2,996
Opresion Torácica	0,893	0,889	0,897
Dolor Abdominal	1,113	1,078	1,184
GOT-AST	0,952	0,128	1,184
GPT-ALT	0,815	0,638	0,936
Fosfatasa Alcalina	0,287	0,188	0,308
Colinesterasa Eritrocitaria	1,907	1,857	1,958
Hematies	1,358	1,142	1,547
Hematocrito	1,551	1,159	2,071
HCM	1,489	1,360	1,971
CHCM	1,585	1,317	1,873
Neutrofilos	0,692	0,643	0,987
Eosinófilos	1,520	1,225	1,816

Valores de la OR y del intervalo de confianza al 95% en relación a fase de exposición

Variable Predictora: FASES, categoría de referencia: fAE: valor 1

<u>VARIABLE</u>	<u>OR</u>	<u>IC al 95%</u>	
Glucosa	51,758	48,783	54,733
Creatinina	0,978	0,959	0,996
Colesterol	28,831	28,319	29,342
GOT-AST	9,742	8,725	10,759
GPT-ALT	13,251	11,550	14,952
Colinesterasa Eritrocitaria	34,513	24,392	41,205
Hematies	1,456	1,184	1,775
Hemoglobina	1,865	1,718	2,012
Hematocrito	5,308	4,894	5,721
VCM	3,393	2,518	4,269
HCM	1,454	1,181	1,727
CHCM	1,367	1,075	1,659
Plaquetas	1,869	1,163	4,542
Monocitos	1,758	1,277	2,239
Basófilos	1,162	1,115	1,209

Variable Predictora:GRADO DE PROTECCIÓN, categoria de referencia: UTILIZA
HABITUALMENTE: valor 1

<u>VARIABLE</u>	<u>OR</u>	<u>IC al 95%</u>	
Bajo peso	1,111	1,072	1,151
Abortos	1,316	1,239	1,392
Prematuros	1,117	1,080	1,155
Linfocitos	11,885	10,599	13,170

VI. Discusión

VI.1. CONSIDERACIONES GENERALES : METODOLOGÍA

En primer lugar hay que señalar la dificultad que implica intentar evaluar, o cuantificar, los efectos a largo plazo de la exposición continuada a plaguicidas. Atribuirle un riesgo, en el sentido epidemiológico, supone afrontar serias dificultades técnicas y metodológicas.

El término riesgo atribuible carece de justificación si no existe una relación definida causa-efecto entre la exposición y la enfermedad. Si la exposición provoca un cambio en la incidencia del efecto ese cambio puede atribuirse a la exposición (Rothman, 1987), pero habría que atar muchos otros "cabos sueltos" antes de hablar de causalidad.

Asumiendo lo anterior, el diseño de este estudio ha procurado asegurar la validez interna y externa del mismo adoptando todos los mecanismos de control del diseño que fueron posibles.

Estos procedimientos de control efectivos comienzan aplicandose en la aproximación intuitiva a la realidad y en la observación como métodos de evaluación clínica que son la base de la práctica médica cotidiana. En si mismas implican un sesgo de observador que se ha intentado minimizar confrontando las apreciaciones de varios observadores y aceptando solo aquellas en las que no existían disparidades (Tyroler, 1989). Otro posible sesgo de información vendría dado porque al ser los entrevistadores los propios médicos de la zona, los entrevistados orientasen sus respuestas a lo que se supone que el entrevistador desea (o no desea) oír. Para evitarlo se contrastó con lo recogido en las historias clínicas y se comentó, en su caso, con el médico de cabecera correspondiente.

Por la naturaleza observacional de este estudio no cabía la asignación aleatoria de los sujetos en casos y controles, por lo cual, controlar el sesgo de confusión, o error por presencia de otras variables con influencia sobre las variables dependientes, solo era posible en la fase de análisis estadístico mediante un modelo

de regresión múltiple que incluyese tales variables (edad, sexo, consumo de alcohol y tabaco, años fumigando y utilización de equipo de protección personal)

Otra cuestión a considerar es la representatividad de la muestra respecto a la población de la que se ha extraído (sesgo de selección). Como ya hemos comentado, no procedía la aleatorización de la muestra en cuanto a la asignación de caso y control puesto que no se trata de un estudio experimental, en el cual podamos asignar a cada individuo la cantidad de tóxico que va a recibir o no. Este es, a nuestro entender, el principal punto débil del estudio: el establecimiento de un grupo de comparación al cual poder referir los resultados.

Para solventarlo se adoptó la solución aplicada por la mayor parte de los autores que han realizado estudios semejantes (Saito et al., 1987; Srisvastava, 1991; Perez de Ciriza et al., 1988; Parrón y Gonzalez, 1989): tomar como controles a los propios componentes del grupo de estudio en la que podríamos denominar "situación basal" y comparar con otro grupo de menor grado de exposición. En nuestro caso "fases de baja exposición" y "fumigador de riesgo moderado". Lo cual resolvía, además, el problema de la gran variabilidad personal de algunos de los parámetros investigados, sobre todo los bioquímicos (Mucht et al., 1992).

La constitución de un grupo control de individuos "no expuestos" a plaguicidas implicaba también numerosas dificultades metodológicas, puesto que hubieran debido pertenecer a un ambiente urbano, para asegurar que no colaboraban en ninguna tarea agrícola, y no sufrir ningún tipo de contaminación ambiental. Una extracción tan alejada geográficamente introduciría una serie de variables confundentes que no siempre se podrían controlar.

Por otra parte, en los análisis clínicos ya existen valores de referencia homologados y para los antecedentes y síntomas se tomó como referencia los individuos de menor categoría de exposición.

El Censo Municipal de Agricultores y Ganaderos recoge a la práctica totalidad de los trabajadores del sector en la zona de Níjar puesto que la inscripción en el mismo

es imprescindible para tener acceso a las subvenciones económicas o a las prestaciones por desempleo. Al tomarlo como fuente de datos probablemente quedan excluidos los manipuladores ocasionales de plaguicidas que los utilizan en huertos para consumo exclusivamente familiar (proporción anecdótica), y sobre todo los trabajadores no filiados (inmigrantes ilegales magrebies y subsajarianos). Este grupo de población ha empezado a constituir un problema de salud en la zona pero no es objeto de este estudio dado que la tendencia es integrarlos en un sistema de producción desarrollado y no reproducir las condiciones de trabajo de sus países de origen.

En lo que se refiere al contraste de los datos recogidos, es evidente que no toda la población del Campo de Níjar utiliza la red asistencial del Servicio Andaluz de Salud. Sin embargo, comparando el padrón municipal de Níjar con el censo de titulares de cartillas de prestaciones sanitarias de la Seguridad Social adscritos a médicos de la zona, se puede comprobar que la proporción de usuarios de asistencia sanitaria privada es ínfima en el sector agrícola de la zona. Además, los conciertos asistenciales del Servicio Andaluz de Salud con las compañías privadas contribuyen a extender "de facto" la cobertura pública en toda el área.

Para evitar el sesgo de selección que hubiera supuesto la inclusión de voluntarios en la muestra, hubo que sacrificar el tamaño de la misma. Ante la disyuntiva entre representatividad (selección aleatoria) y significación (tamaño adecuado de la muestra) se optó por la primera, puesto que un nivel de "significación estadística" siempre puede obtenerse aumentando el tamaño de la muestra, pero no ocurre lo mismo si los resultados no son extrapolables.

La distribución homogénea de los sexos en las dos categorías de fumigador, y en todos los grupos de edad, nos garantiza que, al menos en este aspecto, no ha existido sesgo de selección.

VI. 2. RESULTADOS

VI. 2. 1. ANAMNESIS

VI. 2. 1. 1. Datos caracterización personal y profesional:

Los FAR son más jóvenes, llevan menos tiempo en el oficio y se dedican exclusivamente a los cultivos de invernadero; en consecuencia fumigan más horas y más temporadas cada año. Los FRM tienen más edad y mayor número de años trabajando en la aplicación de plaguicidas. Esta situación responde al cambio de explotación familiar a empresarial que se ha producido en el Campo de Nijar en los últimos años (A.E.A., 1995; C.A.P., 1996) y coincide con lo observado en Almería por otros autores (Martin-Rubi, 1989; Yélamos, 1991; Parrón, 1994).

No existe relación entre haber sufrido una intoxicación por plaguicidas en el transcurso de la vida laboral y el sexo y los años como aplicador. Cabría pensar que la periodicidad y la intensidad de las fumigaciones son un factor predisponente para sufrir una intoxicación. Sin embargo la pertenencia al grupo de FRM implica un riesgo mayor (51%) de sufrir una intoxicación aguda. Lo cual habla a favor de una hipótesis que toma cuerpo a lo largo del estudio: los fumigadores más profesionales se protegen más adecuadamente y tienen más conciencia del riesgo. Por ejemplo: el grupo de riesgo moderado no suele emplear los equipos de protección adecuados (usa el poco o nada eficaz pañuelo); en cambio, los FAR utilizan habitualmente protección ocular, máscara y mascarilla. Otro ejemplo: existe una asociación inversa, con un elevado nivel de significación ($p < 0.003$), entre la utilización del traje de protección y la edad; a más edad menos utilización.

Los FRM conocen, sin duda, las técnicas de manejo y aplicación de plaguicidas por llevar años empleándolos con asiduidad, pero la experiencia no siempre es un factor positivo; puede conducir a un exceso de confianza. En cambio, la conciencia del riesgo de los FAR, traducida en la adopción de medidas protectoras, puede invertir el grado de exposición que teóricamente les corresponde. No es la primera vez que se observa esta circunstancia (Ullmann et al., 1979).

VI. 2. 1. 2. Antecedentes Personales:

Al no encontrarse entre los fumigadores diferencias estadísticamente significativas referidas a los antecedentes personales, se puede considerar con cierta seguridad que dichos antecedentes no han influido en la presentación de signos y síntomas. De hecho su nivel de significación ha sido tan bajo ($p < 0,20$) que no se ha requerido controlar sus posibles efectos de interacción y confusión en el análisis estadístico.

El consumo de tabaco y alcohol es más elevado en los FRM. Y si bien está descrita la potenciación interactiva, entre tabaco y plaguicidas, en el árbol respiratorio, en nuestra muestra no parecen incrementar la tasa de enfermedades respiratorias. Si bien hay que recordar que para considerar un antecedente patológico como tal, a efectos de ser incluido en la historia clínica, se requería que existiera alguna constancia objetivable; y dado que estos grupos de población demandan menos asistencia sanitaria por procesos autolimitados, no es posible descartar que esta asociación exista realmente.

Con el alcohol cabe hacer las mismas suposiciones. Por esa razón, se los incluyó en el análisis multivariante para controlar que su influencia como posible factor de riesgo no interfiriera en la valoración del riesgo de exposición a plaguicidas.

Sin embargo, sorprende el bajo nivel de consumo de alcohol y tabaco que declaran los integrantes de la muestra. Una de las causas puede ser la alta proporción de mujeres, cercana al 50% de la muestra. El consumo de alcohol y tabaco sigue estando muy ligado al sexo masculino en el medio rural y así se observa en el análisis estadístico ($p < 0,0001$). Otra posible explicación es que los entrevistados hayan disimulado en sus respuestas, consciente o inconscientemente, su consumo real. Incluso cabe una tercera posibilidad: que el consumo de alcohol y tabaco que declaran sea cierto y esté por debajo de lo esperado.

En cualquier caso, ambas variables se controlaron en el modelo y todos los resultados se consideran a igualdad de consumo.

VI. 2. 1. 3. Antecedentes reproductivos de la pareja:

Las repercusiones de cualquier tóxico sobre la historia reproductiva es uno de los aspectos que más sensibiliza al público y a los profesionales sanitarios. Por tanto, hay que contar con un sesgo de memoria en todas las preguntas que aborden este tema. Una persona que presente algún tipo de problema en el embarazo, el parto o el producto reproductivo tenderá a recordar, con más precisión que otra en circunstancias normales, todos los hechos acaecidos en los meses anteriores por lejana que pueda parecer su relación con la posible causa; en este caso con los plaguicidas.

Sin embargo, en la muestra, el sexo del entrevistado no influyó en el riesgo de padecer complicaciones en el embarazo, independientemente de la categoría de fumigador a la que perteneciera el sujeto. Y son precisamente los que reconocen protegerse menos (FRM) los que presentan el único riesgo reproductivo significativamente elevado (sufrir muertes anteparto). Ambos argumentos junto a la constatación de los antecedentes obstétricos con los registros clínicos desmontan el sesgo de información debido al recuerdo. Queda en pie saber cual es el peso debido a cada sexo en función de la exposición que ha sufrido, es decir, si el incremento de alteraciones en la reproducción es debido a los efectos de la toxicidad crónica en el hombre o en la mujer embarazada.

El riesgo de sufrir abortos en nuestra muestra (32%) no es significativo para un error del 5%, sin embargo, la coincidencia con los hallazgos de otros autores (Repetto, 1985), permite aventurar la proposición de "causas similares para efectos semejantes". La asociación con los abortos se ha establecido con anterioridad ligada a la exposición de uno o ambos componentes de la pareja puesto que se atribuye a alteraciones en la espermatogénesis (abortos por embriopatía causada por alteración del DNA de los espermatozoides (Wharton, 1977 y 1979; Pearn, 1983) y a la toxicidad en las primeras semanas del embarazo (Jeyaratnam, 1982; Kaloyanova, 1983; Friedman, 1984; Repetto, 1985; Rupa, 1991).

En la muestra no se produjo la circunstancia de que dos de sus miembros

formasen pareja de hecho o de derecho. No cabe, pues, considerar la sumación de efectos.

Los riesgos de bajo peso, parto prematuro y muerte anteparto, se sitúan en un nivel de significación ($p \leq 0,09$) que obliga a tenerlos en cuenta. Aunque no están descritos en relación con los plaguicidas, no resultan incoherentes, desde un punto de vista teórico, con la posibilidad de una "toxicidad subliminal" (Cunningham et al., 1993). Tanto más cuanto que no es posible descartar exposiciones no laborales como, por ejemplo, el consumo de productos contaminados con plaguicidas durante largos periodos de tiempo cuando el control no era exhaustivo (MMWR, 1986).

Desde un punto de vista toxicológico, es igual de congruente la asociación de complicaciones gestacionales y pertenencia al grupo de FAR, por el mayor número de horas y días de fumigación que conlleva. Sin embargo, también es coherente la "no utilización" de protección adecuada durante las tareas de fumigación y el mayor riesgo de muertes anteparto en los FRM. Además, es la única complicación cuyo riesgo alcanza significación estadística.

No obstante, hay que tener en cuenta la asistencia sanitaria al embarazo, cuyo desarrollo en la provincia de Almería data de los últimos diez años con la puesta en marcha del hospital Torrecardenas y el aumento del número de médicos por habitante.

Puesto que los FRM tienen una media de edad más avanzada, su etapa reproductiva tuvo lugar en circunstancias sanitarias menos favorables. Cabría la posibilidad de que el grado de asistencia médica al embarazo hubiera actuado como un factor de confusión. Sin embargo, controlando la influencia del factor "edad" en el modelo de regresión, el riesgo de muerte anteparto sigue siendo significativo para los FRM.

Si bien la muestra no tiene el tamaño que requiere un estudio sobre repercusiones reproductivas, se puede afirmar que no se han encontrado incrementos en las tasa de malformaciones congénitas y morbilidad-mortalidad perinatal de otros autores (Jeyaratnam, 1982; Kaloyanova, 1983; Friedman, 1984; Rupa, 1991). Es más,

la tasa de mortalidad perinatal en Almería es ligeramente inferior a la de España y Andalucía (I.E.A.,1996). En definitiva, creemos que para producir esos efectos son necesarios niveles de exposición que no se alcanzan en países desarrollados (Warig, 1988; Airriam, 1991).

Sin embargo, llama la atención el elevado porcentaje de problemas reproductivos. Bién es cierto que estamos reflejando esos problemas en 236 personas, 118 parejas, puesto que las alteraciones pueden producirse en el hombre o la mujer, pero aun así, supone un más de un 38% en una muestra pequeña.

VI. 2. 1. 4. SÍNTOMAS

Pese a que un síntoma sea por definición una sensación subjetiva, en este estudio han sido contrastados con otras fuentes de datos o registros clínicos para evitar, en lo posible, sesgos de información. Como se recordará, otros dos requisitos exigidos para incluir un síntoma en el estudio eran la demanda de asistencia sanitaria y/o que hubiese interferido con el trabajo habitual. Esta rigurosidad en los criterios ha mermado notablemente el número de síntomas que han obtenido significación estadística y resta brillantez a los resultados, en tanto que disminuye los hallazgos positivos. A cambio, confiere solidez a los restantes aunque el peso específico con que aparecen pueda parecer pequeño.

Ningún tipo de síntoma muestra preferencia significativa por la demanda de asistencia sanitaria. Esto garantiza que se han desechado los procesos leves (o menos graves) de forma homogénea sin primar una entidad sobre otra.

Haber sufrido una intoxicación por plaguicidas no se asocia significativamente con la manifestación de síntomas en los dos últimos años. Ni siquiera el sexo, pese a las connotaciones fisiológicas y culturales que conlleva, influye en la percepción de problemas de salud secundarios a una intoxicación aguda por plaguicidas. Ambos hechos admiten dos explicaciones no necesariamente excluyentes:

1ª. - Que, efectivamente, no aparecieran síntomas secundarios, como se manifiesta en algún estudio de prevalencia de síntomas tras haber sufrido una intoxicación aguda (Whorton y Obrinsky, 1983).

2º. - Que los síntomas no hayan tenido la suficiente intensidad para ser apreciados. Cosa bastante plausible dado que el concepto de salud-enfermedad depende en gran medida de los condicionamientos individuales y culturales de cada persona. Por ejemplo, las parestesias tras los periodos de alta exposición, ("acorchamientos", "hormigueos" en el argot), se consideran "inherentes a la profesión" y algo que "padece todo el mundo". Entrarían pues, en los rangos de normalidad aceptados en el entorno cultural de los invernaderos.

En este sentido es destacable que los síntomas que nuestros agricultores asocian con la utilización de plaguicidas son los que también se producen habitualmente en las intoxicaciones agudas (cefaleas, dolor abdominal, rinitis y vómitos). En cambio todos los síntomas que son propios de la intoxicación crónica (astenia, anorexia, insomnio, alteraciones de la micción, opresión torácica, calambres, parestesias, vertigos, diarreas, conjuntivitis, dermatitis y disnea), no presentan una relación intuitiva tan directa y no se asocian con la exposición a largo plazo. Probablemente porque la intoxicación crónica es una entidad nosológica prácticamente desconocida para la población general.

En cuanto a la influencia de las categorías de exposición en la presentación de síntomas, es lógico que no se produzcan cambios entre la fase de alta exposición y la fase de baja exposición para ninguno de los dos grupos de fumigadores al ser entidades más estables y de más lenta evolución que los parámetros analíticos. Esta circunstancia es común a estudios muy amplios en los que tampoco se observa una correlación significativa entre los síntomas y las alteraciones analíticas (Richter et al., 1986; Srisvastava, 1991). No obstante, comparando la anamnesis y la exploración entre ambos grupos de fumigadores se observan diferencias interesantes.

Los temblores, insomnio, parestesias y dolor abdominal en los FAR coinciden con los que otros autores atribuyen a la neurotoxicidad (Fokina, 1984; Savage et

al.,1988). En ese mismo cuadro pueden incluirse las cefaleas porque prácticamente alcanzan el nivel de significación ($p < 0,08$), y el riesgo de padecerlas siendo FAR es bastante elevado (más del doble que los FRM). Sigue siendo alto sobre todo porque dolores de cabeza, cansancio muscular, etc, a menudo se atribuyen a otras causas (Sharp et al.,1986), incluso cuando la relación con plaguicidas es evidente.

Aunque no haya diferencias entre los grupos de la muestra respecto a la astenia, la frecuencia de presentación es bastante elevada en ambos y se debe recordar que las parestesias y temblores típicos de la toxicidad crónica desembocan con el tiempo en una importante debilidad motora (Chapman et al.,1991) que puede provocar el diagnóstico de astenia (Sharp et al.,1986). De cualquier forma quizá sea éste, junto con la anorexia, el síntoma más difícil de objetivar y por tanto, de evaluar.

El incremento de los riesgos de padecer vértigo, anorexia y sensación de opresión torácica en los FRM contradice parcialmente los hallazgos de otros autores (Fokina,1984; Savage et al.,1988; Branch y Jaqz,1986) que los asocian a los niveles más elevados de exposición. No pueden explicarse por la influencia de las variables cuyos efectos de confusión e interacción se han controlado en el modelo de regresión múltiple (edad, sexo, años fumigando, alcohol, tabaco, grado de protección personal). Así pues, hay que admitir que, al menos en nuestra muestra, existen otras variables de confusión y/o interacción distintas a las mencionadas.

El resto de los síntomas, que no alcanzan significación estadística ni siquiera al 10% de error, merecen, sin embargo, un breve comentario. La reflexión es similar a la que se proponía en el caso de las alteraciones reproductivas. Las frecuencias que presentan ambos grupos conjuntamente son, cuando menos, llamativas. Especialmente curiosa la proporción de depresiones, 24,5% del total de la muestra, (casi un 25% en los FAR y más de un 26% entre los FRM). Sobre todo si se considera que, como en el resto de los síntomas, solo están reflejados los procesos documentados. Podríamos estar ante un fenómeno "iceberg" y cuadraría con lo descrito por multitud de autores (Tabershaw y Cooper,1966; Gunn y Stevens,1976; Durham et al., 1982; Richter et al., 1984; O.M.S., 1986b; Lenox,1987; Maizlish et al.,1987; Akiskal,1988; Ezkenazi y Maizlish, 1988; Berger,1988; Parrón, 1994).

VI. 2. 2. EXPLORACIÓN FÍSICA

La disminución de reflejos aparece igualmente en FAR y FRM, pero la presencia de temblor no intencional mucho más elevado en los FAR. Ninguna de las dos entidades es habitual en personas sanas en edad laboral; y su aparición corrobora la existencia de una intoxicación crónica (Fokina, 1984; Savage et al., 1988; Chapman et al., 1991; Ecobichon, 1991).

En muchos trabajadores manuales las dermatitis de contacto son atribuibles a la causticidad de los productos que manejan y en las labores agrícolas intervienen otros productos además de los plaguicidas (Adams, 1983). Sin embargo, el aumento de riesgo de dermatitis en los FAR coincide con los hallazgos de otros autores (Franklin et al., 1981; Bainova, 1982; Franklin, 1984), y podría muy bien responder a las mismas causas puesto que organofosforados y carbamatos son los más utilizados en la zona (Kraus et al., 1981; Adams, 1983; Delgado et al., 1993).

La mayor tendencia a padecer conjuntivitis y faringitis en los FRM cuadra perfectamente con los deficientes sistemas de protección que utiliza esta categoría de fumigador. Recordemos que, mientras fumigan, en lugar de protegerse con máscara o mascarilla, tienden a emplear un pañuelo. Nuevamente, la escasa protección aparece como causa, y explicaría la discrepancia de este resultado, con lo referido por otros investigadores que encuentran mayor prevalencia en los FAR (Morgan, 1982; Mishra, 1985; Huber et al., 1990).

Otra explicación, mencionada anteriormente, es la "no percepción subjetiva" de la enfermedad por motivos idiosincráticos (p.e.: umbral doloroso) o culturales (no es algo por lo que merezca la pena perder horas de trabajo consultando al médico). Así se explicaría que conjuntivitis y faringitis tengan entidad en la exploración, puesto que se buscan alteraciones patológicas, pero no en la anamnesis donde si el sujeto no la considera digna de mención no quedará consignada.

VI. 2. 3. ANALÍTICA

VI. 2. 3. 1. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS:

Uno de los aspectos más importantes relacionados con la exposición laboral crónica a plaguicidas es la evaluación de la toxicidad por medio de marcadores bioquímicos como señal de alarma previa a la aparición de las manifestaciones clínicas (O.M.S., 1986b).

Los cambios en las manifestaciones clínicas, como ya hemos observado, se asocian al patrón de evolución más lento, correspondiente a la categoría de fumigador a la que se pertenezca. Por el contrario, las pruebas de laboratorio se muestran más dinámicas y se modifican en función del nivel de exposición de cada momento.

La glucosa es uno de los parámetros que más se modifica en nuestra muestra. En los periodos de máxima exposición se multiplica casi 52 veces el riesgo de hiperglucemia respecto a los periodos de reposo. Es un hecho observado en otros estudios aunque sus autores no cuantifiquen el riesgo (Morgan et al., 1980). Una especulación fisiológica permitiría suponer una similitud estructural a nivel de receptores con hormonas esteroideas para explicar este aumento de la glucemia basal (Tilton et al., 1992).

Nuestros resultados coinciden también en señalar el paralelismo del aumento de la glucemia basal con el incremento de GOT y lípidos y con el descenso de las colinesterasas (Owczarzy et al., 1982; Bhatnagar, 1982) aunque en nuestro caso de la fracción lipídica solo se eleva el colesterol, y de las colinesterasas solo es significativo el descenso de la Aco. Es decir, nuestros resultados son más específicos, de acuerdo a lo publicado por otros autores, respecto al aumento de lípidos en sangre (Carlson y Kolodin, 1972 y 1977; Rashad et al., 1976; Wasserman et al., 1978; Morgan y Lin, 1978; Kreiss et al., 1981; Nakagawa et al., 1982). Excepto en el incremento de triglicéridos (Kreiss et al., 1981) que en nuestra muestra no se elevan significativamente.

El incremento de las enzimas GOT-AST y GPT-ALT en los FRM, y especialmente en las fAE, responde al proceso de inducción de enzimas hepáticas ampliamente conocido (Hunter et al.,1972; O.M.S.,1979; Morgan, 1982; Dossing, 1984).

El riesgo de elevación de la Fosfatasa Alcalina ligado a la categoría de fumigador, en lugar de asociarse a la fase de exposición como la mayoría de los parámetros bioquímicos (Morgan, 1982; Dossing, 1984), es difícilmente interpretable, ya que la normalidad de la GGT descarta un proceso agudo de afectación hepática por el tóxico.

La Bco en nuestro estudio no se modifica significativamente y el moderado comportamiento de la Aco contradice el marcado descenso que encuentran algunos autores (Areekul et al.,1981; Bhatnagar,1982; Chu,1985; Dellinger,1935; Coye et al.,1987). Por el contrario nuestras observaciones coinciden con aquellos otros que encontraron descensos no tan marcados, y a veces dentro de límites normales, si bien más bajos en los individuos con mayor grado de exposición.(Ritcher y Levy, 1984; Gruener,1986; Rhyanen et al.,1984; Siniski et al.,1989). Lo que nos vuelve a llevar a que, cuando los trabajadores se atienen a las medidas de seguridad protocolizadas, no se producen casos de intoxicación y sólo un reducido número de sujetos presenta una pequeña depresión de la actividad de la ACo (Ullmann et al.1979; Duncan,1986).

Pese a que la Aco no cae muy por debajo del nivel inferior del rango de normalidad, este descenso hay que considerarlo siempre en función de las cifras basales que presentaba el sujeto. Lo importante no es el valor absoluto, dada la intensa variación interindividual en población (Goldfrank, 1990; Perold,1990) sino riesgo de descenso, que, en nuestro caso, es muy elevado, más de 34 veces en los momentos de máxima exposición y un 91% más elevado en los FAR.

Sin embargo, nuestros resultados sobre el riesgo de descenso de la Aco no se corresponden con la intensidad y la frecuencia de los síntomas. Es un hecho en el que coinciden varios autores (Duncan y Griffith,1985; Kundiev et al.,1986; Franklin,1984).

Tampoco es despreciable la proporción de FAR con Aco elevada en nuestro estudio (más del 12%). Esta aparente contradicción es compartida por otros autores (Kraus,1981; Ando y Wakamatsu,1982; Thompson, 1991) que la atribuyen a un fenómeno de adaptación, más acusado en las personas más expuestas, al que contribuye la contaminación ambiental. Se podría hablar de un proceso de "entrenamiento fisiológico" que se potencia en la exposición laboral (Mutch et al.,1992).

Las variaciones de la creatinina en las fases de exposición, aunque sean estadísticamente significativas, son tan pequeñas que no tienen relevancia desde un punto de vista clínico. Además la urea y el ácido úrico permanecen estables y garantizan la normalidad función renal.

Sucede lo mismo con las concentraciones plasmáticas de bilirrubina directa, que también alcanzan significación estadística en las fAE para los FAR, pero las diferencias con los FRM no son considerables clínicamente.

En ambos casos la capacidad de detección de esas diferencias habla a favor del rigor metodológico pero no aportan nada al estudio.

VI. 2. 3. 2. HEMOGRAMA:

Los valores hemáticos cambian más lentamente que los bioquímicos. Esto puede explicar porqué los riesgos de alteración de estos parámetros se producen en los cambios de fase de exposición y según la categoría de fumigador.

El riesgo de descenso del número de hematies, del hematocrito y de la hemoglobina en las fBE puede interpretarse cambiando el sentido del análisis como un incremento en las fAE lo que concordaría con lo encontrado por otros autores y que se atribuye a la hemoconcentración (Glukhova y Gig,1987; Maddy et al.,1990). Aunque también pueda interpretarse como un desfase del efecto tóxico de los plaguicidas sobre la médula debido a la vida media de los hematies. Provocaría el descenso de células rojas en las fBE por incapacidad de la médula para reponerlas

(Ziemen, 1984; Huang y Detwiler, 1986). El mecanismo sería igual para las plaquetas (Bates, 1982; Machamer, 1982; Krug y Berndt, 1985; Zermalov y Garkin, 1990).

La elevación proporcional de eosinófilos y basófilos es de nula relevancia clínica y de difícil explicación. Si bien pudiera estar implicada en posibles mecanismos "alérgicos" ante antígenos extraños.

El descenso del volumen corpuscular medio, la hemoglobina corpuscular media y la concentración de hemoglobina corpuscular media observados en los FAR en las fBE podría implicar un defecto en la hemoglobinopoyesis producido durante la fAE y manifestado con posterioridad dada la elevada vida media de los hematíes.

Este hallazgo, mencionado en algunos estudios (Wysocki et al., 1987), respondería también al mencionado nivel de toxicidad subclínica, con afectación medular y de los órganos linfoides, que se manifiesta en el descenso de neutrófilos y linfocitos en sangre periférica. Como la vida media de estas células supera el tiempo de la exposición, los efectos se manifiestan cuando el sujeto expuesto ya se encuentra en otra fase.

Resulta muy llamativo el elevado riesgo de disminución de los linfocitos, (casi 12 veces más alto), asociado al menor grado de utilización de equipos de protección personal, independientemente de todos los demás factores: tipo de fumigador, fases de exposición, edad, sexo, años fumigando y consumo de alcohol y tabaco. Es un hecho que se ha observado en otros estudios, y puede reflejar la mayor sensibilidad de los órganos linfoides a determinados tóxicos (Kashyap, 1986; Smith y Elcombe, 1989; Somesudaran et al., 1990).

Para terminar, un breve comentario sobre las bases para el desarrollo de un programa de prevención que debe apoyarse en acciones de educación sanitaria y medidas de seguridad. La programación de estas actividades contribuirá a neutralizar los riesgos laborales. Los accidentes laborales (p.e. intoxicación aguda) o las enfermedades profesionales (p.e. intoxicación crónica) pueden y deben evitarse a

través de la aplicación y desarrollo del llamado "*control del riesgo*", evitando actos inseguros y condiciones inseguras en el medio laboral.

Las enfermedades profesionales están ligadas íntimamente a la exposición prolongada a agentes o condiciones peligrosas del ambiente ocupacional. Hemos comprobado que los trabajadores de invernadero, al menos en la zona de Níjar, poseen un nivel de conocimientos bastante adecuado sobre los peligros que entraña la manipulación de plaguicidas y observan, en general, unas normas correctas de seguridad.

Es necesario ayudarles a subir un peldaño más y alcanzar el grado de asimilación del riesgo a largo plazo para que integren en su comportamiento las medidas de prevención adecuadas.

El primer paso es conseguir que los médicos pensemos en la toxicidad crónica como posibilidad en el diagnóstico etiológico. Si los profesionales no consideramos la exposición laboral como un factor de riesgo, malamente podremos transmitir a la población a nuestro cargo la necesidad de protegerse en su trabajo.

VII.- Conclusiones

PRIMERA.

La información más efectiva para evaluar el grado de afectación de un individuo expuesto laboralmente a plaguicidas es la historia clínica. Del estudio de los análisis clínicos no se puede concluir nada en concreto. Aisladamente son inespecíficos y de la combinación de algunos de ellos, que tienden a alterarse, tampoco puede extraerse un indicador fiable del grado de afectación y de la capacidad de respuesta funcional.

No obstante, una vez establecida la sospecha diagnóstica por los datos de la historia clínica, puede ayudar en la evaluación del paciente el hallazgo conjunto, aun dentro de límites normales, de elevación de la glucemia basal, colesterol, transaminasas hepáticas (GOT, GPT), fosfatasa alcalina, hematies, hemoglobina y hematocrito, con descenso del número de plaquetas, monocitosis y linfopenia. Al tratarse de pruebas rutinarias resultan económicamente rentables y son operativas por la rapidez de los resultados.

SEGUNDA.

De la historia clínica se deduce que los síntomas más característicos de la intoxicación crónica por plaguicidas son en primer lugar: temblores, parestesias, insomnio y dolor abdominal. Y en segundo lugar: anorexia, vértigos y sensación de opresión torácica.

TERCERA.

Ante un trabajador de invernadero que en la exploración física presente signos de rinitis, conjuntivitis, faringitis o dermatitis inespecíficas se debe descartar que se trate de manifestaciones de sensibilización por intoxicación crónica.

CUARTA.

La presencia de temblores, parestesias y disminución de los reflejos sugiere igualmente la necesidad de descartar que exista un cierto grado de neurotoxicidad por intoxicación crónica.

QUINTA.

El riesgo de presentar síntomas se asocia al grado de exposición, bien por la categoría de fumigador bien por nivel de protección que se adopta al fumigar.

Las posibles alteraciones de parámetros analíticos, si se producen, lo hacen en relación con las fases de exposición.

SEXTA.

No se puede hacer ninguna afirmación, con criterios científicos, sobre los efectos a largo plazo de la exposición a plaguicidas en la reproducción humana.

SÉPTIMA.

El grado de protección personal que adopta un individuo mientras manipula plaguicidas puede disminuir, e incluso hacer que prácticamente desaparezca, el riesgo de la exposición. Por tanto, es necesario implantar programas coordinados de prevención y educación para la salud entre los médicos y la población de las zonas donde se trabaja con plaguicidas y tranquilizar a la opinión pública sobre los efectos adversos a largo plazo.

VIII.- Bibliografía

Abou-Donia MB. The cytoskeleton as a target for organophosphorus ester induced delayed neurotoxicity (OPIDN). *Chem Biol Interact* 1993; 87: 383-393.

Adams RM. *Occupational skin diseases*. Nueva York: Grune y Stratton, 1983.

Airiian AP, Sebastian KA. A reproductive study of women living in areas of intensive pesticides use. *Gig Tr Prof Zabol* 1991; 4: 14-16.

Almeida WF, Pereira F, Gibel GP, Gaines T. Influence of nutritional status on the toxicity of food additives and pesticides. En: Galli CL ed. *Chemical Toxicology of Food*. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press; 1978: 169-184.

Alonso Aragón F. Embarazo normal y estado de nutrición: Modificaciones y evolución de los parámetros que lo definen. Tesis Doctoral. Granada: Facultad de Medicina de Granada, 1995.

Alonso Díaz A. *Legislación Internacional sobre Residuos de Plaguicidas en Productos Vegetales*. Madrid: Soivre, 1990.

Ando M, Wakamatsu K. Inhibitory effect of acephate (N-acetyl O, S-dimethyl thiophosphoramidate) on serum cholinesterase-effect of acephate on cholinesterase. *J Toxicol Sci* 1982; 7 (3) :185-92.

Areekul S, Srichairat S, Kirdudom P. Serum and red cell cholinesterase activity in people exposed to organophosphate insecticides. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1981; 12 (1) :94-98.

Atlas Económico de Andalucía (AEA). Málaga: Ed Unicaja, 1995.

Bainova A. Dermal absorption of pesticides. En: O.M.S.: *European Cooperation on Environmental Health Aspects of the Control of Chemicals. Toxicology of pesticides*. Copenhagen, 1982; (9):41-53.

Balarajan R, Acheson ED. Soft tissues sarcomas in agriculture and forestry workers. *Lancet* 1984; 1:1112-1113.

Balk F, Koeman JH. Future hazards from pesticide use. *Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza y sus Recursos. Com Ecol* 1984; 6:16-17.

Baloch UK. Problems associated with the use of chemicals by agricultural workers. *Basic Life Sci* 1985; 34: 63-78.

Bartual Sánchez J. *Toxicología Laboral Básica*. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 1989.

Bates J. Safe practice in pesticide use: pesticide residues in food and the environment. En: O.M.S.: European Cooperation on Environmental Health Aspects of the Control of Chemicals. *Toxicology of pesticides*. Copenhagen, 1982; (9):195-213.

Becker FF, Janowsky V, Overath H, Sletter D. The removability of pesticides during the production of dialysis. *Biomed Tech* 1989;34: 215-220.

Berger LR. Suicides and pesticides in Sri Lanka. *Am J Pub Health* 1988; 78: 826-828.

Bette A, Maranelli G, Dal Ric. Pesticide immunotoxicity. *Med Lav* 1989;90: 381-389.

Bhatnagar VK, Saigal S, Singh SP, Khemani LD, Malviya AN. Survey amongst workers in pesticide factories. *Toxicol Lett* 1982; 10 (2-3) :129-132.

Boletín Informativo del Ministerio de Agricultura (BIMA). Productos fitosanitarios: peligrosidad 1984; 3.

Botham P. Are pesticide immunotoxic. *Adver Drug React Acute Poisoning* 1990;9:91-101.

Boyd EM, Wasserman DO, Green VA, Wise GN. Endosulfan toxicity and dietary protein. *Arch Environ Health* 1981; 21: 15-19.

Brackley M, Carro-Ciampi G, Stewart DJ, Lowden JA, Ray AK, Karlow W. Stability of the paraoxonase phenotyping ratio in collections of human sera with differing storage times. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1983; 41 (1) :65-78.

Branch RA, Jacqz E. Subacute neurotoxicity following long-term exposure to carbaryl. *Am J Med* 1986; 80 :741-745.

Buesching DP, Wolltadt L. Cancer mortality among farmers. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72:503 - 506.

Bull D, A Growing Problem: Pesticides and the Third World Poor. Oxford Committee for Famine Relief (OXFAM). Oxford, 1982.

Burmeister LF . Selected cancer mortality and farm practices in Iowa. Am J Epidemiol 1983, 118:72-77.

California Department of Food and Agriculture (CDFA). Summary of reports from physicians of illnesses that were reported in California as potentially related to pesticides. Sacramento, California, 1986.

Cancer risk of pesticides in agricultural workers. Report by the Council on Scientific Affairs (CSSA). J Am Med Ass, 1988; 260: 959-966.

Capel Molina J. El Clima de la Provincia de Almería. Almería: Unicaja, 1987.

Carlson LA, Kolmodin-Hedman B. Hyper-alpha-lipoproteinemia in men exposed to pesticides. Acta Med Scand 1972; 192:29-32.

Carlson LA, Kolmodin-Hedman B. Decreased in alpha-lipoprotein cholesterol in men after cessation to exposure to pesticides. Acta Med Scand 1977; 201:375-376.

Carro-Ciampi G, Gray S, Kalow W. Paraoxonase Phenotype distribution in Canadian Indian and Inuit populations. Can J Physiol Pharmacol 1983; 61 (4) :336-340

Chapman LJ, Sauter SL, Henning RA, Levine RL, Matthews CG, Peters HA. Finger tremor after Carbon Disulfide based pesticide exposure Arch. Neurolog 1991; 48: 860-870.

Chu SY. Depression of serum cholinesterase activity as an indicator for insecticide exposure-consideration of the analytical and biological variations. Clin biochem 1985; 18: 323-326.

Chursin IG, Aleksey GI, Rybalko VM, Kuposov ES. Therapeutic effectiveness of correcting potassium metabolism in acute poisoning by pesticides. Voen Med Zh 1985; 6 :56-58.

Conrad R, Reinhardt R. Inhibition of cholinesterase activity in human blood plasma by organophosphate insecticides and their metabolites using the delta-pH method. *Z Gesamte Hyg* 1981; 27 :747-750.

Copplestone JF. Pesticide exposure and health in developing countries. En: Turnbull GJ. ed. *Occupational hazards of pesticide use*. Londres: Taylor and Francis, 1985.

Consejería de Agricultura y Pesca (CAP). *La agricultura y pesca de Andalucía*. Anuario de la Consejería de Agricultura y Pesca 1995. Junta de Andalucía, 1996.

Consejo de Europa (CE). *Pesticides-advice and recommendations to be used by national and other authorities as well as manufacturers concerned with the registration of agricultural and non-agricultural pesticides*, 6ª ed., Estrasburgo, 1994.

Coye MJ, Lowe JA, Maddy KT. Biological monitoring of agricultural workers exposed to pesticides: I. Cholinesterase activity determinations. *J Occup Med* 1986, 28 :619-627.

Coye MJ, Barnett PG, Midtling JE, Velasco AR, Romero P, Ciements CL, Rose TG. Clinical confirmation of organophosphate poisoning by serial cholinesterase analyses. *Arch Intern Med* 1987; 147: 438-442.

Costa LG, Kaylor G, Murphy SD. Carbachol and norepinephrine stimulated phosphoinositide metabolism in rat brain; effect of chronic cholinesterase inhibition. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1986; 239 :32-37.

Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ and Gilstrap LC. Diseases and Injuries of the Fetus and Newborn Infant. En: Cunningham FG, ed. *Williams Obstetrics*, 19 ed. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice Hall, 1993; 991-1030.

Das YT, Taskar PK, Brown HD, Chattopadhyay SK. Exposure of professional pesticides control operator to dichlorvos (DDVP) and residue on house structures. *Toxicol Lett* 1983; 17: 95-99.

Davies JE, Barquet A, Morgade C, Raffonelli A. Minimizing occupational exposure to pesticides: epidemiological overview. *Residue Rev* 1980; 75: 7-20.

Davies JE, Thomas hf, Manson O. Bladder tumors among rodent operative handling. *Br Med J* 1982; 285:927-931.

Davies JE, Doon R. Neurotoxic concerns of human pesticide exposures. *Am J Ind Med* 1990; 18: 327-331.

Delgado Cobos P, Amaro Garcia M, Viguera Rubio JM. Valoración de la exposición Dérmica a Plaguicidas. *Salud y Trabajo* 1993; 99: 4-10.

Dellinger JA. Monitoring the chronic effects of anticholinesterase pesticides in aerial applicators. *Vet Hum Toxicol* 1985; 27 :427-430.

Delzell E, Grufferman S. Mortality among whitw and non-white farmers in North Carolina 1976-1978. *Am L Epidemio* 1985; 121:391-402.

Desi I, Palotas M, Vetro G, Csolle I, Nehez M, Zimanyi M. Biological monitoring and health surveillance of a group of greenhouse pesticide sprayers. *Toxicol Lett* 1986; 33:91-105.

Díaz Álvarez J R. Atlas Geográfico Provincial Comentado de Almería. Granada: Ed. Andaiucia, 1.984.

Dirección General de Producción Agraria (DGPA). Manual de Productos fitosanitarios. Madrid:Ministerio de Agricultura , Pesca y Alimentación. 1990.

Dossing M. Non-invasive assessment of microsomal enzyme activity in occupational medicine: present state of knowledge and future perspectives. *Int Arch Occup Environ Health* 1984; 53: 205-218.

Drevenkar V, Stengl B, Tkalcevic B, Vasilic Z. Occupational exposure control by simultaneous determination of N-methylcarbamates and organophosphorus pesticide residues in human urine. *Int J Environ Anal Chem* 1983; 14 :215-230.

Duck BJ, Woolias M. Reversed-phase high performance liquid chromatographic determination of carbaryl in postmortem specimens. *J Anal Toxicol* 1985; 9 :177-179.

Dulout FN, Pastori MC, Olivero OA, Gonzalez-Cid M, Loria D, Matos E. Sister-chromatide exchanges and chromosomal aberrations in a population exposed to pesticides. *Mutation Research* 1985; 143: 237-244.

Duncan RC, Griffith J. Monitoring study of urinary metabolites and selected symptomatology among Florida citrus workers. *J Toxicol Environ Health* 1985; 16: 509-521.

Duncan RC, Griffith J, Konefal J. Comparison of plasma cholinesterase depression among workers occupationally exposed to organophosphorus pesticides as reported by various studies. *J Toxicol Environ Health* 1986; 18: 1-11.

Durá Navarro E, Tarazona Llacer A. Plaguicidas químicos. Manual para la utilización de productos fitosanitarios. Valencia: Cons. d'Agricul. y Pesca, 1989.

Durham WH, Wolfe HR, Quinby GE. Organophosphorus insecticides and mental alertness. *Arch Environ Health* 1965; 10:55-66.

Durham WH, Wolfe HR. Measurement of the exposure of workers to pesticides. *Bull. WHO* 1982; 26: 75-91.

Ellenhorn MJ y Barceloux DG. *Medical Toxicology*. New York: Elsevier, 1988: 985-986.

Eckerson HW; La Du BN. A mathematical model for evaluating the reaction of paraoxon with human serum cholinesterase and with polymorphic forms or paraoxonase. *Drug Metab Dispos* 1984; 12 : 57-62.

Ecobichon DJ. Toxic effect of pesticides. En Cassaret and Doulls *Toxicology*. MO Amdur, J Doull, CD Klaasen (Eds), 4a ed, New York: Pergamon Press, 1991: 565-622.

Edwards CA. Agrochemicals as environmental pollutants. En: Van Hofsteijn B. y Ekström G Eds. *Control of pesticide applications and residues in food. A guide and directory*. Upsala: Swedish Science Press. , 1986: 1-19.

Edwards CA, Domanski JJ, Nelson LA, Bennet B. Pesticide residues in human and work environment. *Bull Environ Contamin Toxicol* 1986; 36: 644-650.

Egan H, Goulding R, Roburn J, Tatton J. Organochlorine pesticide residues in human fat and human milk. *Br Med J* 1965; 2: 66-69.

Environmental Protection Agency (E.P.A.). *Pesticide Assessment Guidelines*. Subdivision U, Applicator Exposure Monitoring, 1987.

Eskenazi B, Maizlish NA. Effects of occupational exposure to chemicals on neurobehavioral functioning. En: Tarter RE Eds. Neuropsychological disorder in mental illness. Nueva York: Plenum Press , 1988: 223-264.

FAO/OMS. Residuos de plaguicidas en los alimentos. Informe de la Reunión Conjunta de 1975 del Grupo de Trabajo de Expertos de la FAO sobre Residuos de Plaguicidas y del Comité de Expertos de la OMS en Residuos de Plaguicidas. FAO/OMS, 1976. Serie de Informes Técnicos Nº 592; FAO: Colección sobre Producción y Protección Vegetal Nº1.

FAO. Directrices sobre buenas prácticas de etiquetado para plaguicidas. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Roma, 1985.

FAO. Código Internacional de Conducta para la Distribución y Utilización de Plaguicidas. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Roma, 1986.

Fenske RA. Nonuniform dermal deposition patterns during occupational exposure to pesticides . Arch Environ Contam Toxicol 1990; 19: 332-337.

Fernandez-Soriano MA. Estudio epidemiológico y analítico sobre la exposición medioambiental a pesticidas y su repercusión materno fetal durante el embarazo y parto. Tesis Doctoral. Granada: Facultad de Medicina de Granada, 1994.

Fokina KV. Nervous system disorders in those working with copper-containing and other pesticides. Vrach Delo 1984; 9 :113-115.

Franklin CA. Estimation of dermal exposure to pesticides and its use in risk assessment. Can J Physiol Pharmacol 1984; 62 :1037-1039.

Franklin CA, Fenske RA, Greenhalgh R, Mathieu L, Denley HV, Leffingwell JT, Spear RC. Correlation of urinary pesticide metabolite excretion with estimated dermal contact in occupational exposure to pesticides. J Toxicol Environ Health 1981; 7 :715-731.

Friedman JM. Does Agent Orange cause birth defects?. Teratology 1984; 29: 193-221.

Gartrel M, Craun J, Podrebarac D, Gunderson EL. Pesticides selected elements and others chemicals in adult total diet samples. J Assoc Off Anal Chem 1980-82; 69: 123-145.

George ST, Varghese M, John L, Balasubramanian AS. Aryl acylamidase activity in human erythrocyte, plasma and blood in pesticide (organophosphates and carbamates) poisoning. *Clin Chim Acta* 1985; 145 :1-7.

GIFAP. Pictograms for agrochemical labels: an aid to the safe handling of pesticides. Bruselas, Grupo Internacional de Asociaciones Nacionales de Fabricantes de Productos Agroquímicos. 1988.

Glukhova LG, Gig S. Hematological aspect of contact with poisonous organochlorine and organophosphate chemicals. *Arch Intern Med* 1987; 147 :438-442.

Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA; Weisman RS, Howland MA. Goldfrank's Toxicology Emergencies. London: Prentice-Hall International (Eds) , 1990.

Gonzalez Lopez MC. Agricultura sin venenos- Estudio de seguimiento en aplicadores de plaguicidas. Ed. Junta de Andalucía - Consejería de Cultura y Medio Ambiente AMA, Febrero de 1990: 83-88.

Goodman A. Rall TW, Nies AS, Taylor P y Gilman G. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 8ª. Mexico: Hershel-Panamericana, 1991.

Green MA, Brinton LA, Fraumeni JF, O'Amico R. An outbreak of watermelon-borne pesticide toxicity. *Am J Pub Health* 1987; 77: 1431-1434.

Griffith J, Duncan RC. Grower reported pesticide poisoning among Florida citrus fieldworkers. *J Environ Sci Health* 1985; 20: 61-72.

Gunathakurta S, Bhettecharye S. In vitro inhibition of goat brain acetylcholinesterase by pure and comercial anticholinesterase pesticides. *Ecotoxicol Environ Safety* 1989; 17: 16-20.

Gunn DL, Stevens JGR. Pesticides and human welfare. Oxford: Oxford University Press, 1976.

Guzelian PS, Vranian G, Boyland JJ, Chon WJ, blaak RV. Liver structure and function in patients poisoned with chlordecone. *Gastroenterology* 1980; 78: 206-213.

International Agency for Research on Cancer (IARC). Long-term and short-term screening assays for carcinogens: a critical appraisal. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (IARC). 1980, vol 22, suppl. 2.

International Agency for Research on Cancer (IARC). "Monograph on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemical to Human: Some Halogenated Hydrocarbon and Pesticide Exposures". (IARC) 1986, vol 41.

International Agency for Research on Cancer (IARC). Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs.. Lyon. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, (IARC) 1988, vol 42 suppl. 7

Iyaniwoora TT. Mamalian toxicity and combined exposure to pesticides. *Vet Hum Toxicol* 1990; 32: 58-62.

Jenicek M, Cleroux R. *Epidemiologia: Principios, Técnicas, Aplicaciones*. Barcelona: Salvat., 1980.

Jensen AA. Chemical contaminants in human milk. *Res Rev* 1983; 89:1-12.

Jeyaratnam J, DeAlvis SRF, Copplestone JF. Survey of pesticide poisoning in Sri Lanka. *Bulletin of the World Health Organization-Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé* 1982; 60: 615-619.

Jeyaratnam J, Lun KC, Phoon WO. Blood Cholinesterase levels among agricultural workers in four Asian countries. *Toxicol Lett* 1986; 33:195-201

Johnson MK. The target for initiation of delayed neurotoxicity by organophosphorus esters: biochemical studies and toxicological applications. *Rev in Biochem Toxicol* 4; 1982: 141-212.

Joubert J, Joubert H. Chorea and psychiatric changes in organophosphate poisoning. *SAMJ* 1988; 74: 32-34.

Kahn E. Pesticide-related illness in California farm workers. *J Occup Med* 1976; 18: 693-696.

Kahn PC, Gochfeld M, Nyguen M et al. Dioxins and benzofurans in blood and adipose tissue of Agent-Orange exposed Vietnan veterans and matched controls. JAMA J Am Med Assoc 1988; 259:1661-1667.

Kaloyanova F. Evaluation of pesticide toxicity for sanitary registration. Oficina Regional de la OMS para Europa. European Toxicology of pesticides. Cooperation on Environmental Health Aspects of the Control of Chemicals. Copenhagen, 1982; (9): 265-274.

Kaloyanova F. Interactions of pesticides. En: Health effects of combined exposures to chemicals in work and community environments. Oficina Regional de la OMS para Europa. European Cooperation on Environmental Health Aspects of the Control of Chemicals. Copenhagen, 1983; (11):165-195.

Karlsen RL, Sterri S, Lyngas S, Fonnum F. Reference values for erythrocyte acetylcholinesterase and plasma cholinesterase activities in children, implications for organophosphate intoxication. Scand J Clin Lab Invest 1981; 41 :301-302.

Kashyap SK .Health surveillande and biological monitoring of pesticide formulators in India. Toxicol Lett 1986; 33 :107-114.

Kenneth P, Cantor PD, Charles F, Booze Jr. Mortality among aerial pesticide applicators and flight instructors: a reprint (corrected and republished article originally printed in Arch Environ Health 1990; 45: 295-302.

Kentor PM. Urticaria for contact with pentachlorophenate. JAMA J Am Med Assoc 1986, 256:3350-3351.

Knapp LW. Safety of pesticide applicators. En: Copenhagen Oficina Regional de la OMS para Europa. European Cooperation on Environmental Health Aspects of the Control of Chemicals. Toxicology of pesticides. Copenhagen, 1982; (9):253-264.

Kolmodin-Hedman B, Palmer L, Gotell P, Skerfving S. Plasma levels of lindane and pp-DDT in occupationally exposed persons. Work Environ Health 1973; 10:638-642.

Komeichok EP, Datsenko II, Petrus US. Determining the toxicity of biologically active chemical substances. Gig Sanit 1988; 4: 38-39.

Kossmann S, Konieczny B, Panek E. Immuno-electrophoretic data and serum immunoglobulin G, A and M levels in workers engaged in the production of organophosphate pesticides. *Med Pr* 1985; 36 :27-30.

Kraus JF, Mull R, Kurtz P, Winterlin W, Franti CE, Borhani N, Kilgore W. Epidemiologic study of physiological effects in usual and volunteer citrus workers from organophosphate pesticide residues. *J Toxicol Environ Health* 1981; 8 :169-184.

Kreiss K, Zack MM, Kimbrough RD et al. Cross-sectional study of a community with exceptional exposure to DDT. *J Am Med Assoc* 1981; 245:1926-1930.

Krug HF, Berndt J. Inhibition by pesticides of prostaglandin formation in blood platelets. *Blut* 1985; 51 :19-23.

Kundiev Y, Krasnyuk EP, Viter VP. Specific features of the changes in the health status of female workers exposed to pesticides in greenhouses. *Toxicol Lett* 1986; 33 :85-89.

Kundiev Y, Chusova VN, Karakashyan AN. Health effects of pesticide on female beet growers. *Med Lav* 1990; 81 : 513-516.

La Du BN, Piko JI, Heckerson HW, Vincent-Viry M, Siest G. An improved method for phenotyping individuals for the human serum paraoxonase arylesterase polymorphism. *Ann Biol Clin* 1986; 44 :369-372.

Last JM. A dictionary of Epidemiology. 2^a ed. Oxford, International Epidemiological Association. Oxford: Oxford University Press, 1988.

Lauwerys RR, Hoet P. Industrial chemical exposure. Guidelines for biological monitoring. 2^a Ed., London: Lewis Publishers Boca Ratón 1993: 256-260.

Lenox RH. Role of receptor coupling to phosphoinositide metabolism in the therapeutic action of lithium. *Adv Exp Med Biol* 1987;221: 515-530.

Liñán V y Valverde C. *Vademecum de Productos Fitosanitarios y Nutricionales* 1993. Madrid: Carlos de Liñán y Vicente, 1993.

Litovitz TL, Veltri JC. 1984 Report of the American Association of Poison Control Centers. National Data Collection System. *Am J Emerg Med* 1985; 4: 427-458.

Loevinsohn ME. Insecticide use and increased mortality in rural central Luzon, Filipinas. *Lancet* 1988; 1: 1359-1362.

Llamas Labella J, Arias Garcia M, Rodriguez Rodriguez JJ. Tratamientos Fitosanitarios en el Sector Agrario -Encuesta sobre peligrosidad y situación real de la prevención de accidentes . Servicio Social de Higiene y Seguridad del Trabajo. Instituto Territorial. Sevilla, 1995.

Machemer L, Lorke D. Household insecticides and blood diseases (letter). *Lancet* 1982; 2:381.

Machemer L. Education and Safe Handling in Pesticide Application.. Van Heemstra and Tordoir Ed: Amsterdam: Elsevier, 1982.

Maddy KT, Edimston S, Richmond D. Illness, injuries and deaths from pesticide exposures in California 1949-1988. *Rev Environ Contam Toxicol* 1990; 114: 57-123.

Magnotti RA, Eberly JP, Quarm DE, McConnell RS. Measurement of acetylcholinesterase in erythrocytes in the field. *Clin Chem* 1987, 33 :731-735 .

Maizlish N, Milham S, Fisher E, Potter JC. A behavioural evaluation of pesticides control workers with short term, low level exposure to the organophosphate diazinon. *Am J Ind Med* 1987; 12: 153-172.

Marín Rodríguez I. Intoxicaciones agudas por el uso de plaguicidas en los cultivos de costa Granadina. *Centro de Salud* 1994; 5 : 419-423.

Maroni M, Jarvisalo J, La Ferla F. The WHO-UNDP epidemiological study on the health effects of exposure to organophosphorus pesticides. *Toxicol Lett* 1986; 33: 115-123.

Martín Rubí C. Intoxicaciones agudas atendidas en U.C.I.: cinco años de experiencia. *Actas I Seminario Internacional sobre Residuos de Plaguicidas*. Almeria: Instituto de Estudios Almerienses, 1989; 55-64.

Martínez Montero E, Romanos Lezcano A, Praena Crespo M et al. Organochlorine compound: Blood levels in mother, newborn and breast and bottle fed babies. A study in the province of Huelva. *An Esp Pediatr* 1993; 39 : 46-52.

Midtling JE, Barnett PG, Coye MJ et al. Clinical management of field workerorganophosphate poisoning. *West J Med* 1985; 142 :514-518.

Miller S, Shah MA. Cholinesterase activities of workers esposed to organophosphorus insecticides in Pakistan and Haiti and a evaluation of the tintometric method. *J Environ Sci Health* 1982; 17 :215-242.

Misra UK, Nag D, Bhushan V, Ray PK. Clinical and biochemical changes in chronically exposed organophosphate workers. *Toxicol Lett* 1985; 24 :187-193.

Misra UK, Nag D, Misra NK, Mehra MK, Ray PK. Some observations on the macula of pesticide workers. *Hum Toxicol* 1985; 4 :135-145.

MMWR. Aldicarb food poisoning from contaminated melons-California. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 1986; 35 :254-258.

Morgan DP, Lin LI, Sakaly HH. Morbidity and Mortality in workers occupationally exposed to pesticides. *Arch Environ Contam Toxicol* 1980; 9:349-382.

Morgan DP. Minimizing occupational exposure to pesticides: acute and chronic effects of pesticides on human health. *Residue reviews* 1982; 75: 97-102.

Musicco M, Filippini G, Melotto A et al. Gliomas and proffesional exposure to carcinogens: Case-control study. *Amer J Epidemiol* 1982; 116:782-790.

Mutch E, Blain PG, Williams FM. Interindividual variations in enzymes controlling organophosphate toxicoty in man. *Hum. Exp. Toxicol* 1992; 11: 109-116.

Nakagawa M, Kobayashi H, Katsuya M et al. Effect of organophosphate pesticides on the activities of lecithin-cholesterol acyltransferase and cholinesterase in rat serum. *Chem Pharm Bull* 1982; 30 :214-218.

National Academy of Sciences (NAS). Regulating pesticides in food: the Delaney paradox. Washington: National Academy Press., 1987.

Noren K. Studies on organochlorine in human milk. *Acta Paediatr Scand* 1987; 18: 41-45.

Olszyna-Marzys AE. Contaminants in human milk. *Acta Paediatr Scand* 1973; 67: 571-576.

OMS. DDT and its Derivatives. Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) Ginebra, 1979. Criterios de Salud Ambiental, N° 9.

OMS. Límites recomendados por razones de salud en la exposición profesional a los plaguicidas. Informe de un Grupo de Estudio de la OMS. Organización Mundial de la Salud (OMS) Ginebra, 1982. Serie de Informes Técnicos, N° 677.

OMS. Empleo inocuo de plaguicidas. Noveno informe del Comité de Expertos en Biología de los Vectores y Lucha Antivectorial. Organización Mundial de la Salud (OMS) Ginebra, 1985. Serie de Informes Técnicos, N° 720.

OMS. Clasificación de plaguicidas conforme a su peligrosidad. Metepec, 1986a. ECO.

OMS. Field surveys of exposure to pesticides. Organización Mundial de la Salud (O.M.S.). Ginebra, 1986b. Standard Protocol. *Toxicol. Lett.* 33.

OMS. Organophosphorus insecticides: a general introduction. Organización Mundial de la Salud (O.M.S.). Ginebra, 1986c. Criterios de Salud Ambiental. N° 63.

OMS. Carbamate pesticides: a general introduction. Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) Ginebra, 1986d. Criterios de Salud Ambiental. N° 64.

OMS. Expert group on health hazards associated with exposure to PCBs, dioxins and related compounds in human milk. Oficina Regional de la OMS para Europa. (O.M.S.) Copenhagen, 1987. Serie de Informes Técnicos, N° 742.

OMS. Aldrin and dieldrin. Organización Mundial de la Salud (O.M.S.). Ginebra, 1989. Criterios de Salud Ambiental. N° 91.

Orecchio F, Rabello MN, Moretto A, Morelli MA. Surveillance of health status in an agrarian environment: proposal for a method. *Epidemiol Data Anal* 1989; 1: 983-999.

Ortigoza-Ferado J, Richter RJ, Homung SK, Rivet C and Seume S. Hydrolysis in human serum mediated by a genetically variable arylesterase and albumin. *Am J Hum Genet* 1984; 36 :259-305.

Owczarzy I, Wysocky J, Kalina Z. Blood glucose changes in persons occupationally exposed to organophosphate pesticides. *Pol Tyg Lek*, 1982; 37 :1429-1432.

Parrón Carreño T. Efectos nocivos de la exposición continuada a plaguicidas con especial incidencia en la depresión y el suicidio en la zona del Poniente Almeriense. Tesis Doctoral. Granada: Facultad de Medicina de Granada, 1994.

Parrón Carreño T, Gonzalez Lopez MC. "Estudio de los Riesgos ocasionados por el uso de Plaguicidas en la Zona del Poniente Almeriense". Libro de Publicaciones IV Jornadas de Salud Publica y Admon Sanitaria II Jornadas de Salud del Mediterráneo: "Nuevas Perspectivas en Promocion de Salud". Noviembre de 1989; 119-120.

Parrón Carreño T y Gonzalez Lopez MC. "Riesgos sanitarios derivados de la exposición crónica a plaguicidas" Ed. Consejería de Agricultura y Pesca (Dirección General de Investigación Agraria) 1995: 253-268.

Parron T, Hernandez AF, Pla A y Villanueva E. Clinical and Biochemical changes in greenhouse sprayers chronically exposes to pesticides. *Hum Exp Toxicol* 1996; 15:957-963.

Pearm JH. Teratogens and the male. *Med J Aust* 1983; 1:16-20.

Perez de Ciriza JA, Samanes A, Garisoain MV y Martinez de Lizarrondo C. Curso de prevención diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones por plaguicidas . Gobierno de Navarra. Departamento de Salud. Pamplona 1988, anexos "f" y "j".

Peroid JG, Bezuidenhout DJ. Chronic organophosphate poisoning. *S Afr Med J* 1980; 57: 7-9.

Piedrola Gil G, Amaro Lasheras J. Saneamiento en las enfermedades transmisibles. Desinsectación. *Medicina Preventiva y Social*. Madrid: Ed. Amaro, 1975: 232.

Polochenko VI, Mukhatarova ND, Baido LK; Zinchenko AV, Pugechev AT and Saniskaia NP. The effect of pesticides on health indices and the test indicators for their determination. *Vranch Delo* 1990; 20:121-124.

Rashad MN, Klemmer HV. Association between serum cholesterol and organochlorine residues. *Bull Environ Contam Toxicol* 1976; 15:475-477.

Repetto R. Paying the price: pesticide subsidies in developing countries. World Resources Institute. Washington, 1985. Research Report N° 2.

Rhyanen R, Liesivuori J, Narhi M, Keil PH, Ribbens O. Blood cholinesterase activities of flower garden workers after exposure to organophosphates. Bull Environ Contam Toxicol 1984; 32 :251-8.

Richter ED, Rosenvald Z, Kaspi L, Luger W, Klein W, Weger N. Sequential cholinesterase tests and symptoms for monitoring organophosphate absorption in field workers and in persons exposed to pesticide spray drift. Toxicol Lett 1986; 33 :25-35.

Richter ED, Kaspi L, Gordon M, Levy S, Prior PF, Olson K. Monitoring for neurotoxic effects from low level exposures to organophosphate pesticides. Scien I Total Environ 1984; 32:335-340.

Rothman KJ. Epidemiologia Moderna. Madrid:Diaz de Santos, 1987: 43-44.

Rupa DS. Reproductive preformance in population exposed to pesticides in cotton fields in India. Environ Res. 1991; 54: 123-128.

Saito I, Hisanaga N, Takeuchi Y, Ono Y, Iwata M, Masuda K. Assessment of the exposure of pesticides control operators to organophosphorus pesticides. Organophosphorus pesticides in blood and alkyl phosphate metabolites in urine. Environ Res, 1987; 44:1-5.

Saiyed HN, Gupta SK, Jani JP, Kashyap SK. Cardiac toxicity in pesticide formulators exposed to organophosphate insecticides. Indian J Med Res 1984; 80 :494-498.

Satoh T. Realase of liver microsomal beta-glucuronidase from hepctocytes in vitro and in vivo by organophosphates and heptotoxic agents. J Toxicol Sci 1991; 1:133-142.

Savage EP, Keefe TJ, Wheeler HV. Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. Arch Environ Health 1988; 43: 38-45.

See RM, Dunn BP, Sau RH. Clastogenie activity in urine of workers occupationally exposed to pesticides . Mutat Res 1990; 24: 251-259.

Senewiratne B, Thambipillai S. Pattern of poisoning in a developing agricultural country. *British J Prev Soc Med* 1974; 28: 32-36.

Shafie T, Sullivan H, Enos H. A multiresidue procedure for halo-and nitrophenols-measurement of exposure to biodegradable pesticides yielding these compounds as metabolites. *J Agri Ed Chem* 1973; 21: 295-305.

Shah PV, Guthrie FE. Percutaneous penetration of three insecticides in rats: a comparison of two methods for in vivo determination. *J Invest Dermatol* 1983; 80 :291-293.

Sharma P. Evaluation of pesticide immunotoxicity. *Toxicol Ind Health* 1988 ;4: 373-380.

Sharp DS, Ezkenazi B, Harrison R, Callas P, Smith AH. Delayed health hazards of pesticide exposure. *Annual review of Public Health* 1986; 7: 441-471.

Sharinov IK, Vishmevskaja SS, Nergembaeva KHS. Chromosoma aberrations in nothouse workers coming in contact with pesticides. *Toxicol Genet* 1989; 23: 60-63.

Shimada E, Yoshida M, Yamanaka S, Aoyama H, Yamamura Y. Erythrocyte and plasma cholinesterase activities on poisoning by disyston fenitrothion and malathion. *Environ Res* 1986; 28 :368-369.

Sierra Bravo R. *Técnicas de Investigación Social*. 4ª Ed. Madrid:Paraninfo, 1985: 278-279.

Siniski J, Dulizibavic D, Lupumerski M. Butiryl-cholinesterase activity in agricultural workers when pesticides are not used. *Arch Hig Rada Toxicol* 1989;40 :215-219.

Singh AK, Heweston DW, Jordon KC, Ashraf M. Analysis of organophosphorus insecticides in biological samples by selective ion monitoring gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr* 1986; 369 :83-96.

Sioblad BA.. Potential future requirements for immunotoxicology testing of pesticides *Toxicol Ind Health* 1988; 4: 91-95.

Smith LL, Elcombe CR. Mechanistic studies: their role in the toxicological evaluation of pesticides. *Food Addit Contam* 1989; 6: 57-65.

Somesundaram L, Coats JR, Racke KD, Stahr HM.. Application of the Microtox System to assess the toxicity of pesticides and their hydrolysis metabolites. Bull Environ Contam Toxicol 1990; 44 : 254-259.

Srivastava AK, Gupta BN, Mathur AK et al. The clinical and biochemical study of pesticide sprayers. Hum Exp Toxicol 1991; 10:279-283.

Steenland K, Matur N, Mahendra PN, Bharti RS et al. Cytogenic studies in humans after short-term exposure to ethylene dibromide. J Occup Med 1985; 27: 729-732.

Tabershaw IR, Cooper WC. Psychiatric sequelae of chronic exposure to organic phosphate poisoning. J. Occup Med. 1966; 8: 5-20.

Thompson HM, Mackness MI, Walker CH, Herdy AR. Species differences in avian serum B esterases revealed by chromatoforescencing and possible relationships of esterase activity to pesticide toxicity. Biochem Pharmacol 1991; 41: 135-140.

Tilston RC, Balows A, Hohnadel DC, Reiss RF. Eds Clinical Laboratory Medicine. St Louis Mosby-Year Book, 1992.

Trinius FP, Braver-Chernobul'skaia BS, Luik A. Noncholinesterase component in the molecular mechanism of action of the cholinesterase reactivator dipyrroxime. Biol Med 1982; 93 :66-68.

Tyroler HA. Methods in epidemiological studies: definition, ascertainment, measurement, analysis: overview. Int J Epidemiol 1989, 18 :164-165.

Ullmann L, Phillips J, Sachsse K. Cholinesterase surveillance of aerial applicators and allied workers in the Democratic Republic of Sudan. Arch Environ Contam Toxicol 1979; 8 :703-12.

Violante FS, Roberts DV. Electromyographic study of neuromuscular function in pesticide workers. Med Lav 1982; 73 :210-223.

Vneis P, Settiimi L, Seniori Costantini A. Exposure to agricultural chemicals and oncogenic risk. Med Lav 1990; 81: 363-372.

Wang HH, Grufferman S. Aplastic anemia and occupational pesticide exposure: A case-control study. *J Occup Med* 1981; 23:364-366.

Wasserman M, Wasserman D, Aronovski I et al. The effects of organochlorine pesticides on serum cholesterol level in people occupationally exposed. *Bull Environ Contam Toxicol* 1978; 5:368-372.

Warig GM. Regulatory decision making and the need for and the use of exposure data on pesticides determined to be teratogenic in test animals. *Teratog Carcinog Mutagen* 1988;8: 117-126.

Whittaker H. Cholinesterases. En: *Methods of enzymatic analysis*. HU Bergmeyer. Verlag Chemie, Weinheim 1984; 4 : 52-74.

Whorton MD, Krauss R, Milby TH. Infertility in male pesticide workers. *Lancet* 1977; 2: 1259- 1261.

Whorton MD, Milby TH, Krauss R, Stubbs HA. Testicular function in DBCP exposed pesticide workers. *J Occup Med* 1979; 21: 161-166.

Whorton MD, Obrinsky DL. Persistence of symptoms after mild to moderate acute organophosphate poisoning among farm field workers. *J Toxicol Environ Health* 1983; 11 :347-354.

Wiklund K, Dich J, Holm LE, Eklund G. Risk of cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture. *Br J Ind Med* 1989; 46, ISS 11: 809-814.

Worthing CR. *The Pesticide Manual*. London: British Crop Protection Council , 1987.

Wysocki J, Kalina Z, Owczarzy I. Effect of organophosphoric pesticides on the behaviour of NBT-dye reduction and E rosette formation tests in human blood. *Int Arch Occup Environ health* 1987; 59 :63-71.

Yélamos Rodríguez F. Insecticidas organofosforados: intoxicaciones agudas, frecuencia y características, intoxicaciones crónicas, incidencia de la neurotoxicidad retardada (OPIDN) en trabajadores de invernadero aparentemente sanos. *Prevención. Tesis Doctoral*. Granada:Universidad de Granada, 1990.

Yélamos Rodríguez F. Intoxicaciones agudas por insecticidas Organo Fosforados en la provincia de Almería y Neurotoxicidad retardada inducida por Organo Fosforados en trabajadores de invernadero asintomáticos; Almería Médica 1991; 12-18 y 11-14.

Yélamos F, Díez F, Martín C, Blanco JL, García MJ, Lardelli A, Peña JF. Intoxicaciones agudas por insecticidas Organofosforados en la provincia de Almería. Estudio de 187 casos. Med Clin (Barc) 1992; 98: 681-684.

Zeinalov TA,; Garkin VZ. . Characteristic of changes in amine oxidase activity during pesticide poisoning. Med Clin 1990; 36: 78-81.

Ziemen M. "Thrombocyte function and plasma coagulation following poisoning with organophosphates". Med Clin 1984; 62 : 814-822.