



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

**El uso de aberraciones cromosómicas y
micronúcleos como biomonitores del
efecto genotóxico de plaguicidas en
personas ocupacionalmente expuestas**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIÓLOGO

P R E S E N T A:

FRANCISCO JAIME CRUZ ESQUIVEL

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. SANDRA LUZ GÓMEZ ARROYO

2011





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

| | |
|---|---|
| 1. Datos del alumno | 1. Datos del alumno |
| Apellido paterno | Cruz |
| Apellido materno | Esquivel |
| Nombres | Francisco Jaime |
| Telefono | 54 89 19 53 |
| Universidad Nacional Autonoma de México | Universidad Nacional Autonoma de México |
| Facultad de Ciencias | Facultad de Ciencias |
| Carrera | Biología |
| Número de cuenta | 8139581-3 |
| 2. Datos del Tutor | 2. Datos del tutor |
| Grado | Dra. |
| Nombres | Sandra Luz |
| Apellido paterno | Gómez |
| Apellido materno | Arroyo |
| 3. Datos del sinodal 1 | 3. Datos del sinodal 1 |
| Grado | Dr. |
| Nombre | Rafael |
| Apellido paterno | Villalobos |
| Apellido materno | Pietrini |
| 4. Datos del sinodal 2 | 4. Datos del sinodal 2 |
| Grado | Dr. |
| Nombres | Luis Felipe |
| Apellido paterno | Jiménez |
| Apellido materno | García |
| 5. Datos del sinodal 3 | 5. Datos del sinodal 3 |
| Grado | Dra. |
| Nombres | María Elena |
| Apellido paterno | Calderón |
| Apellido materno | Segura |
| 6. Datos del sinodal 4 | 6. Datos del sinodal 4 |
| Grado | Dra. |
| Nombre | Josefina |
| Apellido materno | Cortés |
| Apellido paterno | Eslava |
| 7. Datos del trabajo escrito | 7. Datos del trabajo escrito |
| Título | El uso de aberraciones cromosómicas y micronúcleos como biomonitores del efecto genotóxico de plaguicidas en personas ocupacionalmente expuestas |
| Número de páginas | 46 p |
| Año | 2011 |

Dedicatorias y agradecimientos.

A mi pequeña Nancy:
Con mucho amor y cariño y porque
este esfuerzo sirva de aliciente para su
preparación a futuro.

A Paty mi esposa:
Por ser parte fundamental en mi vida y por su
impulso a la realización del presente trabajo
para así concluir éste ciclo profesional.

A mis padres:
Por su gran amor y enseñanzas.

A mis Hermanos:
Laura y Edgar con cariño.

A familiares y amigos.

Un agradecimiento especial a la Dra. Sandra Luz Gómez Arroyo por su orientación
y apoyo desinteresado para la realización de este trabajo.

ÌNDICE

Datos del Jurado

Dedicatorias y agradecimientos

Índice

| | | |
|------------|---|-----------|
| | Resumen | 1 |
| 1.- | Introducción | 3 |
| | 1.1 Objetivo | 5 |
| | 1.2 Clasificación de los plaguicidas | 5 |
| | 1.2.1 Organoclorados | 6 |
| | 1.2.2 Organofosforados | 7 |
| | 1.2.3 Carbamatos | 8 |
| | 1.2.4 Piretroides | 9 |
| | 1.2.5 Otros | 10 |
| 2. | Uso de plaguicidas en México | 11 |
| 3. | Marcadores utilizados en el biomonitorio citogenético de poblaciones expuestas a plaguicidas | 14 |
| | 3.1 Aberraciones cromosómicas | 15 |
| | 3.2 Micronúcleos | 17 |
| 4. | Análisis de resultados | 20 |
| 5. | Discusión y Conclusiones | 21 |

| | | |
|-----------|--------------------|-----------|
| 6. | Referencias | 24 |
| 7. | Tabla 1 | 38 |

RESUMEN

El uso de biomarcadores como aberraciones cromosómicas y micronúcleos para evaluar el daño citogenético causado por plaguicidas en trabajadores expuestos a ellos, ha sido una herramienta útil para evaluar el riesgo potencial de las diferentes exposiciones ambientales.

Desde el siglo XIX el uso de plaguicidas ha motivado la estimación del daño que ocasionan en personas expuestas debido a los síntomas y signos manifestados. Existen diferentes tipos de plaguicidas en el mercado siendo los más representativos los organoclorados, los organofosforados, los piretroides y los carbamatos.

Diferentes estudios realizados en varias partes del mundo, así como sus resultados han sido publicados en revistas científicas y demuestran que el uso de plaguicidas produce daño citogenético en los individuos expuestos a ellos así como también a personas que viven en zonas cercanas a las áreas donde se utilizan, contaminándose por agua de uso común (ríos y arroyos) así como por la reutilización en el hogar por desconocimiento o indiferencia de recipientes que contenían estas sustancias y que son empleados para el almacenamiento de alimentos o agua para consumo humano, lo que ha provocado la aparición de cáncer, enfermedades vasculares y envejecimiento prematuro, entre otras alteraciones.

Lo anterior es considerado actualmente en México como un problema de salud laboral donde intervienen diferentes secretarías gubernamentales como son la Secretaria del Trabajo, la Secretaria del Medio Ambiente y Recursos Naturales, principalmente y quienes establecen medidas a tomar durante el manejo de los plaguicidas, sin embargo cabe citar que una de las primordiales recomendaciones es el uso de equipo adecuado para la aplicación y el manejo de plaguicidas observándose en la practica que estas sugerencias no son tomadas en cuenta por lo que hay contacto directo con los plaguicidas ya sea por inhalación y/o absorción por piel y mucosas.

Por todo lo anterior se ha realizado el presente trabajo que tiene como objetivo el presentar y analizar los resultados de una serie de estudios desarrollados en los últimos 20 años en los que se evalúa el riesgo citogenético de exposición ocupacional a plaguicidas mediante la evaluación de aberraciones cromosómicas y micronucleos como biomarcadores de exposición.

1. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS 1990), un plaguicida es cualquier sustancia o mezcla de sustancias, orgánicas o inorgánicas, que está destinada a combatir insectos, ácaros, roedores y otras especies indeseables de plantas y animales que son perjudiciales para el hombre o que interfieren de cualquier otra forma en la producción, elaboración, almacenamiento, transporte, comercialización o manufactura de alimentos, productos agrícolas, madera y sus derivados o alimentos para animales, también aquellos que pueden administrarse a los animales para combatir insectos arácnidos u otras .

Plaguicida es el nombre genérico que recibe cualquier sustancia o mezcla de éstas, usadas para controlar las plagas que atacan los cultivos o los insectos que son vectores de enfermedades. Los plaguicidas son el resultado de un proceso industrial de síntesis química y se han convertido en la forma dominante del combate de plagas después de la Segunda Guerra Mundial gracias al desarrollo de la industria química y al tipo de agricultura dependiente de estos insumos (Karam 2004).

La mayor parte de los plaguicidas son empleados principalmente en la agricultura y en la horticultura; o bien, en programas de salud pública para combatir los vectores, como es el caso del paludismo, en trabajos forestales y de producción animal. Sin embargo el uso de estos compuestos no solo brinda beneficios, sino que también conlleva diversos riesgos para el medio, así como para la salud, tanto en los trabajadores expuestos como en la población en general. Entre los efectos adversos a la salud, se consideraban principalmente los de tipo agudo, debido a los aspectos médicos que representan y por su impacto directo en la morbi-mortalidad (Karam 2004).

En las dos últimas décadas han tomado gran importancia los efectos crónicos, lo que ha favorecido el desarrollo de investigaciones, principalmente epidemiológicas, para evaluar la posible asociación entre la exposición a bajos niveles de plaguicidas durante periodos prolongados y efectos adversos a la salud. Dichos estudios han demostrado la ocurrencia de alteraciones tales como daños en el sistema nervioso central, teratogénesis, mutaciones, cáncer, daños en piel, pulmones y trastornos respiratorios, ojos, sistema inmunológico y esterilidad masculina, entre otros (Karam 2004, Kamel et al. 2007, Hoppin et al. 2008).

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud cada año se intoxican con plaguicidas entre 500,000 y un millón de personas y de 5,000 a 20,000 mueren. Al menos la mitad de los intoxicados y el 75 % de los que fallecen son trabajadores agrícolas, el resto se debe a envenenamientos por consumo de alimentos contaminados. En total entre los dos grupos la mortalidad alcanza la cifra de 220 mil defunciones al año (OMS 1990, Eddleston *et al.* 2002).

Los principales productores y exportadores de plaguicidas a nivel mundial son Alemania, Estados Unidos de América, Inglaterra, Suiza, Francia, Japón e Italia, que surten todas las importaciones del tercer mundo y que según las agencias de regulación, alrededor del 30 % de los plaguicidas comercializados en los países en desarrollo con destino a la agricultura y a la salud pública, con un valor de 900 millones de dólares EUA, no cumplen las normas de calidad aceptadas internacionalmente. Estos plaguicidas contienen con frecuencia compuestos o impurezas que han sido restringidos en otros países por su peligrosidad pues constituyen una amenaza para la salud humana y para el ambiente (OMS 1990, Bolognesi 2003). De acuerdo con la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer 56 plaguicidas han sido clasificados como carcinógenos en animales de laboratorio. También se ha asociado con cáncer en seres humanos por el uso de ácido 2,4,5 triclorofenoxiacético, lindano, metoxicloro, toxafeno y varios insecticidas organofosforados (IARC 2002).

La Red Internacional de Acción Contra el Uso de Plaguicidas informa que los países en vías de desarrollo utilizan la quinta parte del consumo mundial de estos compuestos y se estima que la verdadera cifra de intoxicaciones por dichas sustancias asciende a 25 millones de casos, siendo el 99 % de las defunciones atribuibles a los plaguicidas en estos países (PAN Internacional 1990).

1.1. Objetivo

El objetivo de este trabajo es presentar una serie de estudios llevados a cabo en los últimos 20 años, en los que se analiza el riesgo citogenético de exposición ocupacional a plaguicidas mediante la evaluación de aberraciones cromosómicas y micronúcleos como biomarcadores de exposición.

1.2 Clasificación de los plaguicidas

Debido a la amplia cantidad de sustancias y combinaciones de compuestos los plaguicidas se han clasificado, por su uso, en insecticidas, acaricidas, herbicidas, nematocidas, fungicidas, molusquicidas y rodenticidas. La organización Mundial de la Salud (OMS) propone la clasificación en función de su riesgo para la salud, basándose en su comportamiento tóxico en ratas u otros animales de laboratorio administrando por vía oral y dérmica y estimando la dosis letal media (LD_{50}) que produce muerte en el 50 % de los animales expuestos (OMS 1990). Esta clasificación ordena de menor a mayor la toxicidad en números del I al IV, siendo extremadamente tóxicos, muy tóxicos, moderadamente tóxicos y ligeramente tóxicos, respectivamente (CICOPLAFEST 1998, WHO 2004). Sin embargo la manera más frecuente de clasificarlos es con base en su estructura química, identificándose cuatro grupos principales:

1.2.1 Organoclorados

Estos plaguicidas se absorben por la piel y los aparatos digestivo y respiratorio, el mayor riesgo se deriva de la absorción cutánea. La intoxicación aguda rara vez se presenta por exposición durante periodos cortos, pero por su gran solubilidad en los lípidos se acumula en los tejidos grasos, incluyendo el componente graso de la leche materna, por lo que constituye un serio problema para la salud por acumulación (WHO/ENEP 1990, Reigart y Roberts 1999, Romero et al. 2000, Waliszewski et al. 2002, 2003 a,b, 2004).

Su uso principal es en la erradicación de los vectores de enfermedades como paludismo, malaria y dengue. También son empleados en cultivos de uva, lechuga, jitomate, alfalfa, maíz, arroz, sorgo, algodón y en madera, para su preservación. Su forma de exposición sobre los insectos es principalmente por contacto o por ingestión (Ferrer 2003). En los seres humanos uno de los órganos blanco de estas sustancias o sus metabolitos lo constituye el sistema nervioso central, alteran las propiedades electrofisiológicas y enzimáticas de las membranas de las neuronas, primordialmente a nivel del axón, específicamente causan alteración en la cinética del flujo de Na^+ y K^+ a través de la membrana de la célula nerviosa (Narahashi *et al.* 1992), dando como resultado la propagación de múltiples potenciales de acción para cada estímulo (Kamrin 1997, Ferrer 2003), provocando síntomas como convulsiones y en intoxicaciones agudas la muerte por paro respiratorio (Tordoir y Van Sittert 1994).

Se ha comprobado que varios insecticidas organoclorados inhiben la comunicación intercelular y actúan como promotores de tumores. En varios estudios epidemiológicos de grupos ocupacionalmente expuestos, principalmente a los insecticidas, se ha observado exceso, reducido pero uniforme, de casos de cáncer de pulmón (menos del doble entre trabajadores con exposición probable a insecticidas organoclorados) (Wigle et al. 1990, Fleming et al. 1999, Burkhart y Burkhart 2000).

Investigaciones epidemiológicas han sugerido que existe asociación entre exposiciones a concentraciones altas de plaguicidas organoclorados o sus metabolitos y anormalidades reproductoras en poblaciones humanas debido a su potencial como alteradores del sistema endócrino (Cole et al. 1998). En el hombre disminuye la cantidad de espermatozoides y aumenta la posibilidad de desarrollar cáncer testicular (Toft et al. 2004).

1.2.2 Organofosforados

Son muy tóxicos debido a que inhiben a la enzima acetilcolinesterasa que modula la cantidad y/o los niveles del neurotransmisor acetilcolina, interrumpiendo el impulso nervioso a nivel de la sinapsis nerviosa de vertebrados (Fukuto 1971, Keith 2001, Sorgob y Vilanova 2002).

El cuadro clínico derivado de la intoxicación aguda por organofosforados ocasiona un cuadro de tipo muscarínico, con salivación, excitabilidad del sistema nervioso central, miosis, alteraciones urinarias, diarrea, diaforesis y lagrimeo. Los organofosforados pueden inducir bradicardia aguda y ocasionar vértigo y síncope. El diagnóstico de una intoxicación aguda por organofosforados se basa en la historia clínica de la exposición y el análisis clínico de la colinesterasa plasmática y en glóbulos rojos (Minton y Murray 1988, Lacayto et al. 2000, Blain 2001).

Los síntomas típicos de envenenamiento son agitación, debilidad muscular, fasciculaciones musculares, miosis, salivación excesiva, sudoración (WHO 1986a, b). Las intoxicaciones graves pueden causar insuficiencia respiratoria, pérdida del conocimiento, confusión, convulsiones y/o la muerte. Los insecticidas organofosforados pueden ejercer otro efecto tóxico en el sistema nervioso central y periférico, el cual se conoce como "neuropatía retardada inducida por organofosforados". Los síntomas de la neuropatía (parálisis y ataxia) se hacen

evidentes entre 14 y 24 días después de que el individuo ha estado en contacto con estas sustancias (Lotti 1992, Sogorb y Vilanova 2002).

Tienen propiedades alquilantes (Preussman *et al.* 1969, Fest y Schmidt 1973), lo cual desde el punto de vista de la mutagénesis es de suma importancia, puesto que actúan directamente sobre el ácido desoxirribonucleico (ADN) añadiendo grupos alquilo principalmente metilo y etilo a las bases nitrogenadas que tienen grupos nucleofílicos capaces de reaccionar con electrófilos (Wild 1975).

Los compuestos organofosforados son los más utilizados en la agricultura, la mayoría son insecticidas y también acaricidas, su forma de ingreso a estos organismos es por ingestión y por contacto. Se utilizan en cultivos de hortalizas, árboles frutales, granos, algodón, caña de azúcar, entre otros. Son menos persistentes en el ambiente y en los alimentos que los organoclorados. Algunos ejemplos de ellos son el azinfos metílico, clorpirifos, dimetoato, fosfamidón, foxim, malatión, oxidemetón metílico, paratión metílico y etílico, triazofos, etc., que causan aneuploidia en espermatozoides humanos y alteran la fertilidad (Padungtod *et al.* 1999), producen aberraciones cromosómicas y micronúcleos en células de la medula ósea de ratón (Jayashree *et al.* 1994) y modifican la estructura de la cromatina en células expuestas (Sánchez *et al.* 2004).

1.2.3 Carbamatos

Los carbamatos son otro grupo de insecticidas importantes y ampliamente usados en los jardines y en los hogares. Por su composición química son ésteres derivados del ácido carbámico. Algunos ejemplos de carbamatos usados en la región de América Latina son el lannate, metomilo (sumamente tóxicos) y el carbarilo (moderadamente tóxico). Los carbamatos son relativamente inestables y no persisten por largo tiempo en el ambiente (Hayes 1982, OPS/OMS 1993, Blain 2001).

Los carbamatos son poco penetrables por la piel, sin embargo, los vapores son rápidamente absorbidos por las mucosas del aparato respiratorio. Sus efectos son prontamente reversibles y de corta duración; los síntomas de intoxicación son los mismos que los producidos por los compuestos organofosforados. Sin embargo, en este caso la acción es reversible y la enzima se regenera (Hayes 1982, OPS/OMS 1993).

Son ésteres derivados de los ácidos N–metil ó dimetil carbámico y comprende más de 25 compuestos que se emplean como insecticidas, herbicidas, fungicidas y nematocidas, como son los insecticidas aldicarb, bendiocarb, carbarilo, metomilo, propoxur, tiocarb, carbofurán y los herbicidas molinato, butilato, asulam, eptam, terburcab, cicloato, pebulato, vernolato, dialato, trialato y tiobencarb. Son menos persistentes que los organoclorados y los organofosforados y de igual manera que estos últimos inhiben a la acetilcolinesterasa. Sin embargo, en el caso de los carbamatos la acción es rápida y la cinética de bloqueo es a través de la carbamilación de la enzima mediante la unión covalente de los grupos electrofílicos carbamoil en los sitios estéricos de la enzima (Moutschen–Dahmen *et al.* 1984). Asimismo, provocan efectos citogenéticos y mutaciones en varios organismos (WHO 1988, Pintér *et al.* 1990).

1.2.4 Piretroides

Inicialmente fueron elaborados de manera natural a partir de las flores del crisantemo, de compuestos llamados piretrinas, posteriormente fueron obtenidos sintéticamente alcanzando más de 1000 productos comerciales (Sorgob y Vilanova 2002).

Los piretroides sintéticos se basan en la molécula de piretrina modificada para brindar mayor estabilidad. Entre algunos efectos tóxicos en el ser humano han

sido reportadas convulsiones (Hayes 1982, OPS/OMS 1993, Reigart y Roberts 1999).

El piretrum es un extracto refinado de la flor del crisantemo que ha sido utilizado como plaguicida por más de 60 años. En adición, los piretroides pueden contener lactonas de sesquiterpeno, las cuales son ampliamente reconocidas por ocasionar alteraciones inmunológicas como la dermatitis de contacto y las rinitis alérgicas (Hayes 1982, OPS/OMS 1993).

Los piretroides ingresan a los insectos por contacto o ingestión (Perry et al. 1998) También actúan en el sistema nervioso central causando modificaciones en la dinámica de los canales de Na^+ de la membrana de la célula nerviosa tanto de insectos como de vertebrados (He 1994, Perry et al. 1998). Estos eventos pueden causar hiperexcitación neuronal (Narahashi et al. 1992, He 1994, Narahashi 1996, Perry et al. 1998). Diversas investigaciones han demostrado que los piretroides inducen efectos genotóxicos en células germinales humanas (Xia et al. 2004).

1.2.5 Otros

Además se encuentran otros plaguicidas como los herbicidas triazínicos, ureícos, hormonales, amidas, compuestos nitrados, benzimidazoles, ftalamidas, compuestos biperidílicos, dibromuro de etileno, compuestos que contienen azufre, cobre o mercurio, entre otros (Martínez-Valenzuela y Gómez-Arroyo 2007).

2. USO DE PLAGUICIDAS EN MÉXICO

En México se han empleado plaguicidas agrícolas desde fines del siglo XIX; hasta mediados del siglo pasado se utilizaban cerca de 40 compuestos de tipo botánico o inorgánico, entre éstos, arseniato de plomo, aceto-arseniato de cobre (verde de París) y una mezcla de sulfato de cobre y cal conocida como Caldo Bordelés (Albert 2005).

La aplicación intensa de plaguicidas sintéticos se inició en México hacia 1948, con la introducción del DDT y, posteriormente, de otros plaguicidas organoclorados. Después se agregaron diversos organofosforados, carbamatos y gran variedad de herbicidas y fungicidas, todo lo cual estuvo relacionando con la llegada de la Revolución Verde, que México fue uno de los primeros países en adoptar (Albert 2005).

En 1980 el consumo de plaguicidas en México, fue de 2.8 millones de toneladas, y en 1990 de 3.8 millones de toneladas, lo que representó un incremento de 34.5 %. De este consumo, en promedio, 80 % se destina a cubrir las demandas del ciclo agrícola primavera-verano y el 20 % restante al ciclo otoño-invierno (Ortega-Ceseña et al. 1994)

En la República Mexicana se utiliza 60 % de los 22 plaguicidas clasificados como perjudiciales para la salud y el ambiente, el 42 % de los cuales se fabrican en el país. Asimismo, se emplean 30 plaguicidas de 90 que han sido cancelados o restringidos en EUA (INEGI 1998). La regulación de los plaguicidas en México se realiza a través de diferentes dependencias federales: el transporte por la Secretaría de Comunicaciones y Transportes, el impacto sobre el ambiente por la Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales, la eficiencia biológica para uso agrícola por la Secretaría de Agricultura, Ganadería y Pesca y los aspectos sanitarios por la Secretaría de Salud (SEMARNAP 1996, Rosales Castillo 2001).

Además de las grandes cantidades de plaguicidas importadas por México, existen plantas industriales en Coahuila, Chihuahua, Guanajuato, Estado de México, Querétaro, Tlaxcala y Veracruz. Los productos para su venta se clasifican de acuerdo a su toxicidad en: 57 % ligeramente tóxicos, 25 % moderadamente tóxicos, 9 % muy tóxicos, 9 % extremadamente tóxicos (Perea 2006).

En México, los cultivos a los que se aplica el mayor volumen de estos productos son: maíz, algodón, papa, chile, jitomate, frijol, trigo, aguacate, café y tabaco, en cantidades que van desde 395 hasta 13,163 toneladas de plaguicidas al año (AMIPFAC 1995).

Además de la gran cantidad de productos que se utilizan, existe el problema de la recolección, tratamiento y disposición final de más de 12 mil envases vacíos de plaguicidas, que se está tratando de solucionar a través del programa de "Conservemos un Campo Limpio", intentando crear conciencia, acerca del manejo seguro y la disposición adecuada de los residuos generados. Este programa se está llevando a cabo en el Estado de México a través de folletos informativos y por mensajes transmitidos por radio en Sonora, Sinaloa, Querétaro, Nayarit y Guanajuato (AMIPFAC 2001, INE 2005).

Es a fines de la década de los noventa cuando las autoridades mexicanas empezaron a reconocer los riesgos que representan para el ambiente y para la salud de aplicadores y consumidores el uso de estos productos.

Inicialmente, todos los plaguicidas sintéticos se importaban en el país, pero poco a poco se fue obteniendo la tecnología para fabricar los más sencillos.

El gobierno mexicano llegó a tener una de las industrias más fuertes de plaguicidas, pero ésta se especializó en insecticidas organoclorados, que ya están prohibidos en casi todo el mundo, y organofosforados de primera generación que van por el mismo camino. En este momento, la industria propiamente nacional está formada por empresas relativamente pequeñas, cuyos productos en general son ya obsoletos o están en vías de desaparecer del mercado mundial, mientras

que en la industria de plaguicidas prevalecen las compañías multinacionales, las cuales dominan más del 80 % del mercado, en especial, de productos tecnológicamente complejos o relativamente recientes (Albert 2005)

Según la Secretaría de Salud, el 80 % de los casos de intoxicación por plaguicidas registrados cada año en el mundo ocurren en países en vías de desarrollo. En México se emplean 260 marcas, de las cuales 24 están prohibidas y 13 restringidas, siendo las principales causas de intoxicación las deficientes medidas de control y previsión. De acuerdo con la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud, la cantidad de casos de intoxicación por empleo de plaguicidas decreció de forma significativa de ocho mil a 2,532, entre 1995 y 2001. No obstante, el registro también menciona que al siguiente año la cifra aumentó ligeramente para ubicarse en 2,802, mientras que 2003 se elevó nuevamente a 3,849 casos y en 2005 fue de 3,898. Sin embargo, las propias autoridades reconocen que existe un subregistro o "cifra negra" en el número de casos de intoxicación por el uso de agroquímicos (Perea 2006). El empleo indiscriminado y exhaustivo de plaguicidas ha creado serios problemas tanto para el ambiente como para los organismos "no blanco", así como para el hombre (CICOPLAFEST 1998).

Los estados con mayor uso de plaguicidas son Sinaloa, Veracruz, Jalisco–Nayarit–Colima, Sonora–Baja California, Tamaulipas, Michoacán, Tabasco, Estado de México y Puebla–Oaxaca, siendo aproximadamente el 80 % de los plaguicidas totales lo que se aplica en estas regiones (Albert 2005).

Independientemente del uso de plaguicidas en la agricultura, otro punto importante de la problemática ambiental a tomar en cuenta es el empleo de plaguicidas en los hogares en contra de insectos y roedores, en los que se utiliza hoy en día principalmente insecticidas derivados de piretroides que se activan mediante la combustión y a través de laminillas que liberan el insecticida mediante el calentamiento vía electricidad, en ambos casos se presentan alteraciones en la

función respiratoria, en mayor grado en quienes recibieron el plaguicida que requiere de combustión (Rico-Méndez et al. 2000). A pesar de los beneficios derivados de su uso, cada día hay mayor preocupación acerca de los efectos agudos y crónicos que sobre la salud causa el empleo indiscriminado de estos productos. Se conocen, sobre todo, las características de la intoxicación aguda, en especial de los organofosforados, pero poco sobre la intoxicación crónica, reportándose sólo la posibilidad de estar relacionado con el cáncer, daños al sistema reproductor o alteraciones neurológicas (Yamashita et al. 1979, O'Malley 1997).

3. MARCADORES UTILIZADOS EN EL BIOMONITOREO CITOGÉNICO DE POBLACIONES EXPUESTAS A PLAGUICIDAS

Los marcadores biológicos o biomarcadores son cambios bioquímicos, fisiológicos o morfológicos medibles que se producen en un sistema biológico y se interpretan como reflejo o marcador de la exposición a un agente tóxico (Garte y Bonassi 2005), constituyen una herramienta útil para evaluar el riesgo potencial de las diferentes exposiciones ambientales.

Los estudios de biomonitoreo en poblaciones agrícolas muestran resultados diferentes debido a que se han empleado diversos biomarcadores citogénicos y distintas poblaciones (Paldy et al. 1987, Rupa et al. 1989, De Ferrari et al. 1991, Carbonell et al. 1993, Bolognesi et al. 2002). Asimismo es importante considerar que en los estudios de exposición a plaguicidas y de evaluación de efecto genotóxico es indispensable considerar la confiabilidad de los resultados con relación al tiempo de la exposición, la solidez de los estudios, la similitud con el grupo testigo y los protocolos usados para determinar el daño (Bull et al. 2006). Muchos de los efectos adversos a la salud son el resultado del daño genético inducido por agentes genotóxicos tanto en células somáticas como en células germinales, si el daño ocurre puede derivar en cáncer, contribuir al envejecimiento

premature, causing vascular diseases, among other alterations (Norppa 2004). For these reasons a large number of investigations have been devoted to the task of determining toxicological biomarkers that allow the detection of different substances because the people currently are more exposed than in past decades. The cytogenetic damage has been evaluated through biomarkers such as chromosomal aberrations and micronuclei.

3.1 Aberraciones cromosómicas

The number of chromosomes is fixed for all individuals of the same species. The chromosomal set of an individual is called karyotype. In the human being, the normal karyotype is composed of 46 chromosomes: 22 pairs of autosomes and a pair of sex chromosomes (which are XX in the female and XY in the male).

Chromosomal aberrations are anomalies in the chromosomal set, which can be numerical (variations in their number) or structural (modifications of the form).

The study of chromosomal aberrations produced by environmental physical and chemical agents has taken interest in occupational medicine. It has been described an increasing number of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after acute accidental exposure to ionizing radiation, as well as in individuals with chronic occupational exposure to low doses of radiation, both in the field of medicine and in the industry. Groups with higher exposures tend to present higher rates of chromosomal aberrations (Bonassi et al. 2008).

Some environmental and/or occupational substances, such as arsenic, lead, organic and inorganic mercury, cadmium, vinyl chloride and pesticides, have

demostrado que inducen aberraciones cromosómicas en seres humanos y en animales de experimentación (Bolognesi 2003).

Aún se desconoce en gran parte las implicaciones biológicas que los hallazgos de tasas elevadas de aberraciones cromosómicas tienen en los grandes procesos de carcinogénesis y mutagénesis, sin embargo, este ensayo puede ser usado como biomarcador de daño celular cuyo incremento en linfocitos puede predecir riesgo de cáncer en seres humanos (Hagmar et al. 1998, Bonassi et al. 2008). Se han realizado diversos estudios sobre el efecto de pesticidas utilizando las aberraciones cromosómicas, en algunos se han encontrado resultados positivos y correlación con el tiempo de exposición (De Ferrari et al. 1991, Carbonell et al. 1993, Mohammad et al. 1995, Josksić et al. 1997, Kaioumova y Khabutdinova 1998, Falck et al. 1999, Garaj-Vrhovac y Zeljezic 2002, Cuenca y Ramírez 2004, Zeljezic et al. 2009). Otros resultados positivos pero que no tienen correlación con el tiempo de exposición (Rupa 1991, Kuroakis et al. 1996, Amr 1999, Antonucci y de Sylos Colus 2000, Paz-y-Miño 2002, Sailaja et al. 2006). Algunos autores aunque también encuentran resultados positivos en la frecuencia de aberraciones cromosómicas no determinan la correlación con el tiempo de exposición (Carbonell et al. 1995, Kuroakis et al. 1996, Au et al. 1999, Lander et al. 2000, Garaj-Vrhovac y Zeljezic 2001, 2002, Ascarrunz et al. 2006, Ergene et al. 2007, Mañas et al. 2009). También varios trabajos reportan resultados negativos (Hoyos et al. 1996, Scarpato et al. 1996, D'Arce y de Syllos Colus 2000, Lander et al. 2000, Costa et al. 2006).

3.2 Micronúcleos

Este ensayo es un método de biomonitorio genotóxico ampliamente utilizado para la evaluación del riesgo de exposición a plaguicidas. Son cuerpos citoplasmáticos de naturaleza nuclear, que corresponden a material genético no incorporado correctamente a las células hijas durante la división celular, reflejan aberraciones cromosómicas y se originan por rupturas cromosómicas, por errores durante la replicación y posterior división celular del ADN y/o por la exposición a agentes genotóxicos tales como plaguicidas (Zalacain et al. 2005, Bolognesi et al. 2011).

Existen numerosos factores capaces de influir o modificar el número de micronúcleos presentes en una célula tales como edad, género, deficiencia en vitaminas, tratamientos médicos, exposición diaria a agentes genotóxicos, etc. (Zalacain et al. 2005).

La prueba de micronúcleos está considerada como un ensayo práctico, universalmente validado y accesible tecnológicamente, útil para evaluar la inestabilidad genética inducida por agentes genotóxicos, tales como el estilo de vida, los cambios climáticos (debido al progresivo debilitamiento de la capa de ozono), los tratamientos médicos, algunos polimorfismos genéticos, etc. Es importante por todo ello determinar lo que se conoce como un nivel “aceptable” de daño genético en una población concreta, realizar ensayos de genotoxicidad de manera rutinaria y monitorear aquellos individuos, que por su ocupación o estilo de vida, se encuentran más expuestos o con mayor riesgo de sufrir alteraciones capaces de modificar su estabilidad genética (Fenech 1993). La técnica de micronúcleos por bloqueo de la citocinesis en linfocitos de sangre periférica, aporta una metodología sólida para el monitoreo de poblaciones humanas, cuyo fundamento es la utilización de un agente químico: la citocalasina-B, que es una molécula aislada del hongo *Helminthosporium dematoideum*, que inhibe la polimerización de la actina, impidiendo la citocinesis al imposibilitar la creación del anillo contráctil, constituido por microfilamentos de actina y miosina, necesario para la división celular en telofase mitótica. Esta molécula no afecta a las fibras del

huso ni a la división del núcleo, por lo que origina células binucleadas que han sufrido una sola división (Fenech 1993, 2000). El ensayo citogenético de micronúcleos, detecta indirectamente rotura o pérdida cromosómica. Actualmente se encuentra en gran auge dado su empleo en líneas de investigación sobre mutagénesis, para conocer tanto *in vitro* como en poblaciones expuestas el efecto genotóxico de nuevos agentes químicos a nivel ambiental como en el caso de los plaguicidas (Kirsch-Volders y Fenech 2001).

El uso de la técnica del análisis de micronúcleos como medida de daño cromosómico sobre cultivos de linfocitos humanos fue propuesta por primera vez por Countryman y Heddle (1976), cuyo único requisito era la elección de tipos celulares con gran actividad mitótica.

En 1999 el ensayo de micronúcleos fue validado a nivel mundial y considerado como un biomarcador efectivo de daño en el ADN. Para la validación se creó un programa internacional de micronúcleos humanos (HUMN: Human Micronucleus Project), diseñado por Michael Fenech y Stefano Bonassi con el fin de recopilar las frecuencias basales de micronúcleos obtenidas en diferentes laboratorios y poblaciones del mundo. El principal objetivo consistió en identificar las fuentes y niveles de variabilidad capaces de influir en la frecuencia basal de micronúcleos en linfocitos humanos, comparar las distintas técnicas utilizadas para definir un protocolo estándar y realizar así un estudio prospectivo por parte de todos los grupos implicados e incluso intentar establecer una asociación entre la frecuencia de MN y enfermedades como el cáncer (Fenech et al. 1999, Bonassi et al. 2001)

Los estudios en poblaciones expuestas a plaguicidas en linfocitos de sangre periférica muestran resultados positivos con correlación entre la frecuencia de micronúcleos y el tiempo de exposición (Bolognesi et al. 1993, 2002, Pasquini et al. 1996, Joksić et al. 1997, Calvert et al. 1998, Falck et al. 1999, Bhalli et al. 2006, Costa et al. 2006); resultados positivos sin relación con el tiempo de exposición (Márquez et al. 2005, Kehdy et al. 2007, Da Silva et al. 2008); positivos pero no determinan esta correlación (Garaj- Vrhovac y Zeljezic 2002, Vlastos et al. 2004,

Ascarrunz et al. 2006, Tope et al. 2006, Bolognesi et al. 2009, Rohr et al. 2010) y resultados negativos (Barbosa y Bonin 1994, Scarpato et al. 1996, Titenko-Holland et al. 1997, Calvert et al. 1998, Venegas et al. 1998, Windham et al. 1998, Holland et al. 2002, Pastor et al. 2002a, Bolognesi et al. 2004, Vlastos et al. 2006).

La prueba de micronúcleos también ha sido desarrollada en células de exfoliación de epitelio bucal, la cual constituye un método poco invasor para el monitoreo de poblaciones expuestas a plaguicidas (Bonassi et al. 2009). El ensayo de micronúcleos en células exfoliadas fue inicialmente utilizado a principio de la década de los 80 por Stich et al. (1982) y Stich y Rosin (1983). Los micronúcleos se forman por daño cromosómico en las células basales del epitelio y cuando estas células se dividen los fragmentos de cromosomas o los cromosomas completos que no se unen a las fibras del huso acromático son excluidas del núcleo principal en las células hijas y aparecen como micronúcleos en el citoplasma, posteriormente estas células maduran y son exfoliadas (Rosin 1992). El análisis de micronúcleos en células exfoliadas es relevante puesto que alrededor del 92 % de los cánceres tienen un origen epitelial (Rosin y Gilbert 1990) y ha sido considerada como una herramienta útil para el biomonitoreo de daño al ADN (Holland et al. 2008). Este ensayo de micronúcleos, recientemente ha sido utilizado para estimar el riesgo de exposición a plaguicidas (Bolognesi et al. 2011). Los estudios realizados han revelado resultados positivos (Gómez-Arroyo et al. 2000, Sailaja et al. 2006, Ergene et al. 2007, Bortoli et al. 2009, Martínez-Valenzuela et al. 2009, Remor et al. 2009, Carbajal-López 2010). En ninguno de los casos se encontró correlación entre la frecuencia de micronúcleos y el tiempo de exposición o no se determinó. Otros autores han descrito resultados negativos para el análisis de micronúcleos tanto en linfocitos de sangre periférica como en células exfoliadas de epitelio bucal realizados al mismo tiempo (Lucero et al. 2000, Pastor et al. 2001a,b, 2002a,b, 2003).

4. ANALISIS DE RESULTADOS

El presente trabajo consistió en la revisión bibliográfica de 57 artículos que comprende el periodo de 1990 a 2010, de los cuales 19 corresponden a aberraciones cromosómicas (AC), en 31 se analiza la presencia de micronúcleos (MN) y en 7 artículos son considerados ambos ensayos (AC y MN) con la finalidad de emplear las AC y los MN como biomonitores del efecto genotóxico de plaguicidas en personas ocupacionalmente expuestas y establecer si hay relación entre la presencia de AC y/o MN con el tiempo de exposición en trabajadores ocupacionalmente expuestos a plaguicidas. En 48 de los artículos se refieren trabajadores agrícolas y floricultores que son asperjadores generalmente de mezclas plaguicidas, mientras que en 8 se menciona que son trabajadores que están en contacto con estas sustancias durante la manufactura de diversas mezclas de plaguicida y únicamente en un artículo se menciona la exposición de trabajadores sanitarios. Los estudios se realizaron en diferentes sitios del mundo encontrándose resultados diversos como se puede apreciar en la tabla 1.

Con respecto a la evaluación de AC se encontraron 7 resultados positivos que están relacionados con el tiempo de exposición, 6 con resultados positivos que no están relacionados con el tiempo de exposición, 10 con resultado positivo cuya correlación con el tiempo de exposición no fue determinado y en 5 se obtienen resultados negativos (Tabla 1).

Con relación a los artículos en los que se analizan MN, 8 de ellos mencionan resultados positivos correlacionados con el tiempo de exposición, 9 con resultados positivos sin correlación con el tiempo de exposición, 7 con resultados positivos no determinando si hay correlación con el tiempo de exposición y 14 muestran resultados negativos. De éstos 26 fueron examinados en linfocitos de sangre periférica, 5 en células exfoliadas de mucosa bucal y 7 en ambos tipos celulares (Tabla 1).

Al analizar la tabla 1, se nota que de 38 artículos donde se hacen ensayos de MN, 8 muestran resultados positivos en los que se observa relación con el tiempo de

exposición, contra 7 de 28 trabajos en los que se realizan ensayos de AC que presentan resultados positivos y correlación con el tiempo de exposición, esto aparentemente evidencia que el ensayo de MN es más sensible, sin embargo hay que considerar que el número de artículos analizados es mayor (38 de MN vs 28 de AC), por lo que proporcionalmente es posible considerar que el ensayo de AC es más preciso.

5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

A través de esta revisión, es posible confirmar el hecho de que en la mayoría de los estudios realizados, los trabajadores expuestos a los diferentes plaguicidas presentan aumento de AC ó de MN con relación a los testigos independientemente del tiempo de exposición, lo que indica que los plaguicidas son capaces de producir en mayor o menor grado daños sobre los individuos expuestos a ellos. Es importante hacer notar que en la mayoría de estudios se menciona la carencia de medidas de protección en los trabajadores en contacto con estas sustancias.

Estudios de biomonitorio en individuos expuestos a plaguicidas, en diversas partes del mundo, evidencian la presencia de aberraciones cromosómicas y micronúcleos (De Ferrari et al. 1991, Gómez-Arroyo et al. 2000, Pastor et al., 2003, Ergene et al. 2007). Sin embargo, resulta difícil comparar estos resultados, pues los periodos, niveles de exposición, tipo de plaguicidas, mezclas o cocteles utilizados en el campo y características geográficas y meteorológicas de las zonas agrícolas donde se aplican, difieren enormemente, encontrando personal que elabora las mezclas en campo, pilotos fumigadores y poblaciones que colindan con lotes asperjados, bodegas de almacenamiento, invernaderos y campos abiertos (Bolognesi et al. 2002, Bolognesi 2003, Pastor et al. 2003).

Las pruebas con agentes químicos para los posibles efectos cancerígenos implica muchos enfoques, el uso de ensayos de mutagenicidad/genotoxicidad son una

forma común para la identificación de carcinógenos genotóxicos. Con referencia a los estudios genotóxicos la atención especial está enfocada en los ensayos citogenéticos, puesto que las aberraciones cromosómicas pueden ser usadas como un signo temprano de peligro para desarrollar cáncer (Carbonell et al 1995, Hagmar et al. 1998, Bonassi et al. 2008). El biomonitoreo de poblaciones humanas indica que el incremento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas está relacionado con la exposición de agentes genotóxicos y pueden ser usados para la estimación de riesgo de cáncer y enfermedades genéticas (Hagmar et al. 1998, Bolognesi et al. 2003, Bonassi et al. 2008, 2009).

A pesar de los efectos benéficos asociados con el uso de plaguicidas, muchos de estos agentes químicos activos biológicamente, representan un peligro potencial para la salud humana y un peligro para la naturaleza. Evidencias toxicológicas de carcinogenicidad de muchos plaguicidas en animales junto con el hecho de que una gran población de trabajadores está expuesta a estos compuestos, han atraído la atención de numerosos investigadores. Así, diversos estudios epidemiológicos han mostrado que la exposición ocupacional a algunos plaguicidas puede estar relacionada a diversos tipos de cáncer (IARC 2002). En particular, se encontró un incremento significativo en el riesgo de leucemia y mieloma múltiple y también en estómago, hígado, cáncer de páncreas y de vejiga, asociado con la exposición a plaguicidas (Blair et al. 1983)

El uso de datos de estudios de biomonitoreo citogenético para ensayos de riesgo tiene muchas desventajas potenciales, como la dificultad para establecer relaciones causales exposición-enfermedad, problema para obtener información confiable sobre niveles de exposición en casos de estudios retrospectivos, la exposición a productos químicos distintos a los plaguicidas y/o los inconvenientes de poblaciones incomparables entre estas exposiciones a diferentes niveles de carcinógenos.

Por todo lo anterior, es posible concluir que los plaguicidas constituyen un serio problema de riesgo beneficio, cuyos efectos adversos en los individuos expuestos

podrían minimizarse a través del uso de medidas de protección, utilizar los menos tóxicos, así como con la orientación y capacitación del empleo de este tipo de compuestos y la manera en que deben ser almacenados y eliminados los envases que los contienen para evitar mayor contaminación ambiental. Asimismo, es importante la introducción de prácticas agrícolas que reduzcan el empleo de plaguicidas e incrementen el control biológico de plagas y la búsqueda de métodos de inactivación para estas sustancias

Los estudios citogenéticos son muy importantes puesto que constituyen un método de detección temprano de daño al ADN que deberían utilizarse como parte integral de una buena vigilancia médica, que permita evaluar el riesgo potencial de las exposiciones ocupacionales para poder tomar las medidas necesarias sobre identificaciones tempranas de riesgo genético

6. REFERENCIAS

- Albert L. (2005). Panorama de los plaguicidas en México. Rev. Toxicol. en Línea (retel) No. 8, octubre 2005. <http://www.sertox.com.ar/retel/n08/01.pdf>. Consultada el 29/09/2010
- AMIPFAC. (1995). Asociación Mexicana de la Industria de Plaguicidas y Fertilizantes. Los plaguicidas en México, monografía. <http://www.monografias.com/trabajos14/losplaguicidas.shtml#que>. Consultada el 22/09/2010.
- AMIPFAC. (2001). Asociación Mexicana de la Industria de Plaguicidas y Fertilizantes. <http://amifac.org.mx/contra.html>. Consultada el 22/09/2010.
- Amr M. M. (1999). Pesticide monitoring and its health problem in Egypt, a Third World country. Toxicol. Lett. 107,1-13.
- Antonucci G.A. y de Syllos Colus I.M. (2000). Chromosomal aberrations analysis in a Brazilian population exposed to pesticides. Teratogen. Carcinogen. Mutagen. 20, 265-272.
- Ascarrunz M.E., Tirado N., González A.R., Cuti M., Cervantes R., Huichi O. y Jors E. (2006). Evaluación de riesgo genotóxico: biomonitorización de trabajadores agrícolas de Caranavi, Guanay, Palca y Mecapaca, expuestos a plaguicidas. Cuadernos Hospital de Clínicas 51, 1-15.
- Au W.W., Sierra-Torres C.H., Cajas-Salazar N., Shipp B.K. y Legator S. (1999). Cytogenetic effects from exposure to mixed pesticides and the influence from genetic susceptibility. Environ. Health Perspects. 107, 501-507.
- Barbosa A. y Bonin A.M. (1994). Evaluation of phosphine genotoxicity at occupational levels of exposure in New South Wales, Australia. Occup. Environ. Med. 51, 700-705.
- Bhalli J., Khan Q., Haq M., Khalid A. y Nasim A. (2006). Cytogenetic analysis of Pakistani individuals occupationally exposed to pesticides in a pesticide production industry. Mutagenesis 21, 143–148.
- Blain P.G. (2001). Adverse health effects after low-level exposure to organophosphates. Occup. Environ. Med. 58, 689-693.

Blair A., Grauman D.J., Lubin H.J. y Fraumeni J.F. (1983). Lung cancer and other causes of death among licensed pesticide applicators. *J. Nat. Cancer Inst.* 71, 31-37.

Bolognesi C., Parrini M., Bonassi S., Lanello G. y Salanitto A. (1993). Cytogenetic analysis of human population occupationally exposed to pesticides. *Mutat. Res.* 285, 239-249.

Bolognesi C., Perrone E. y Landini E. (2002). Micronucleus monitoring of a floriculturist population from western Liguria, Italy. *Mutagenesis* 17, 391-397.

Bolognesi C. (2003). Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies. *Mutat. Res.* 543, 251-272.

Bolognesi C., Landini E., Perrone E. y Roggeri P. (2004). Cytogenetic biomonitoring of a floriculturist population in Italy: micronucleus analysis by fluorescence *in situ* hybridization (FISH) with an all-chromosome centromeric probe. *Mutat. Res.* 557, 109-107.

Bolognesi C., Carrasquilla G., Volpi S., Solomon K.R. y Marshall E.J.P. (2009). Biomonitoring of genotoxic risk in agricultural workers from five Colombian regions: association to occupational exposure to glyphosate. *J. Toxicol. Environ. Health, Part A* 72, 986-997.

Bolognesi C., Creus A., Ostrosky-Wegman y Marcos R. (2011). Micronuclei and pesticide exposure. *Mutagenesis* 26, 19-26.

Bonassi S., Fenech M., Lando C., Lin Y.P., Ceppi M., Chang W.P., Holland N., Kirsch-Volders M., Zeiger E., Ban S., Barale R., Bigatti M.P., Bolognesi C., Jia C., Di Giorgio M., Ferguson L. R., Fucic A., Garcia-Lima O., Hrelia P., Krishnaja A. P., Lee T. K., Migliore L., Mikhalevich L., Ekaterina M., Mosesso P., Mueller W. U., Odagiri Y., Scarfo M.R., Szabova E., Vorobtsoba I., Vral A. y Zijno A. (2001). Human MicroNucleus project: international database comparison for results with the cytokinesis-block micronucleus assay in human lymphocytes: I. Effect of laboratory protocol, scoring criteria, and host factors on the frequency of micronuclei. *Environ. Mol. Mutagen.* 37, 31-45.

Bonassi S., Norppa H., Ceppi M., Strongberg U., Vermeulen R., Znaor A., Cebulska-Wasilewska A., Fabianova E., Fucic A., Gundy S., Hansteen I.L., Knudsen L.E., Lutzka J., Rossner P., Sram R.J. y Boffeta P. (2008). Chromosomal aberrations frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22,358 subjects in 11 countries. *Carcinogenesis* 29, 1178-1183.

Bonassi S., Biasotti B., Kirsch-Volders M., Knasmueller S., Zeiger E., Burgaz S., Bolognesi C., Holland N., Thomas P. y Fenech M. (2009). State of the art of the buccal micronucleus assay- a first stage in the HUMAN_{XL} project initiative. *Mutagenesis* 24, 295-302.

Bortoli de Moura, G.M., Barbieri de Azevedo, M. y Basso da Silva, L. (2009). Cytogenetic biomonitoring of Brazilian workers exposed to pesticides: micronucleus analysis in buccal cells of soybean growers. *Mutat. Res.* 675, 1-4.

Bull S., Fletcher K., Boobis A.R. y Battershill J.M. (2006). Evidence for genotoxicity of pesticides in pesticide applicators: a review. *Mutagenesis* 21, 93-103.

Burkhart C.A. y Burkhart C.N. (2000). Melanoma and insecticides: is there a connection. *J. Am. Dermatol.* 42, 302-303.

Calvert G.M., Talaska G., Mueller CH., A. Ammenheuser M. M., Au W. W., Fajen J. M., Fleming L.E., Briggie T. y Ward E. (1998). Genotoxicity in workers exposed to methyl bromide. *Mutat. Res.* 417, 115-128.

Carbajal-López Y. (2010). Biomonitoring citogenético en personas expuestas a plaguicidas en la región de Tierra Caliente, en el estado de Guerrero. Tesis de Doctorado en Ciencias Ambientales. Universidad Autónoma de Guerrero y Universidad Nacional Autónoma de México, 93 p.

Carbonell E., Xamena N., Creus A. y Marcos R. (1993). Cytogenetic biomonitoring in a Spanish group of agricultural workers exposed to pesticides. *Mutagenesis* 8, 511-517.

Carbonell E., Valbuena A., Xamena N., Creus A. y Marcos R. (1995). Temporary variations in chromosomal aberrations in a group of agricultural workers exposed to pesticides. *Mutat. Res.* 344, 127-134.

CICOPLAFEST (1998). Catálogo oficial de plaguicidas. Comisión Intersecretarial para el Control del Proceso y Uso de Plaguicidas, Fertilizantes y Sustancias Tóxicas. SEMARNAP, SECOFI, SAGAR y SSA, México D.F.

Cole D.C., Carpio F., Julian J. y León N. (1998). Assessment of peripheral nerve function in an Ecuadorian rural population exposed to pesticides. *J. Toxicol. Environ. Health* 55, 77-91.

Costa C., Texeira J.P., Silva S., Roma-Torres J., Coehlo P., Gaspar J., Alves M., Laffon B., Rueff J. y Mayan O. (2006). Cytogenetic and molecular biomonitoring of a Portuguese population exposed to pesticides. *Mutagenesis* 21, 343-350.

Countryman P.I. y Heddle J. A. (1976). The production of micronuclei from chromosome aberrations in irradiated cultures of human lymphocytes. *Mutat. Res.* 41, 321-332.

Cuenca P. y Ramírez V. (2004). Aberraciones cromosómicas en trabajadoras expuestas a plaguicidas. *Rev. Biol. Trop.* 52, 623-628.

Da Silva J., Moraes R., Heuser V.D., Andrade V.M., Silva F.R., Kvitko K., Emmel V., Rohr P., Bordin D.L., Andrezza C., Salvador M., Henriques J.A. y Erdtmann B. (2008). Evaluation of genetic damage in a Brazilian population exposed to pesticides and its correlation with polymorphisms in metabolizing genes. *Mutagenesis* 23, 415-422.

D'Arce L.P.G. y de Syllos Colus I.M. (2000). Cytogenetic and molecular biomonitoring of agricultural workers exposed to pesticides in Brazil. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 20, 161-170.

De Ferrari M., Artuso M., Bonassi S., Bonatti S., Cavalieri Z., Pescatore D., Marchini E., Pisano V. y Abbonddandolo A. (1991). Cytogenetic biomonitoring of an Italian population exposed to pesticides: chromosome aberration and sister-chromatid exchange analysis in peripheral blood lymphocytes. *Mutat. Res.* 260, 105-113.

Eddleston M., Karalliedde L., Buckley N., Fernando R., Hutchinson G., Isbister G., Konradsen F., Murray D., Piola J.C., Senanayake N., Sheriff R., Singh S., Siwach S.B. y Smit L. (2002). Pesticide poisoning in the developing world—a minimum pesticide list. *Lancet* 360, 1163–1167.

Ergene S., Celik A., Cavaş T. y Kaya F. (2007). Genotoxic biomonitoring study of population residing in pesticide contaminated regions in Gösku delta: micronucleus, chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges. *Environ. Int.* 33, 877-885.

Falck G.C.M., Hirvonen A., Scarpato R., Saarikoski S.T., Migliore L. y Norppa H. (1999). Micronuclei in blood lymphocytes and genetic polymorphism for GSTM1, GSTT1 and NAT 2 in pesticide-exposure greenhouse workers. *Mutat. Res.* 441, 225-237.

Fenech M. (1993). The *in vitro* micronucleus technique. *Mutat. Res.* 285, 35-44.

Fenech M., Holland N., Chang W.P., Zeiger E. y Bonassi S. (1999). The Human MicroNucleus Project—An international collaborative study on the use of the micronucleus technique for measuring DNA damage in humans. *Mutat. Res.* 428, 271-283.

Fenech M. (2000). The *in vitro* micronucleus technique. *Mutat. Res.* 455, 81-95.

Ferrer A. (2003). Intoxicación por plaguicidas, *Toxicol. Clín.* 26, 1–5.

Fest C. y Schmidt K.J. (1973). *The chemistry of organo-phosphorus pesticides*. Springer-Verlag. Nueva York, pp. 122-135

Fleming L. E., Bean J.A., Rudolph M. y Hamilton K. (1999). Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *J. Occup. Environ. Med.* 41, 279-295.

Fukuto T.R. (1971). Relationship between the structure of organophosphorus compounds and their activity as acetylcholinesterase inhibitors. *Bull. WHO* 44, 31.

Garaj-Vrhovac V. y Zeljezic D. (2001). Cytogenetic monitoring of Croatian population occupationally exposed to a complex mixture of pesticides. *Toxicology* 165, 153-162.

Garaj-Vrhovac V. y Zeljezic D. (2002). Assessment of genome damage in a population of Croatian workers employed in pesticide production by chromosomal aberration analysis, micronucleus assay and comet assay. *J. Appl. Toxicol.* 22, 249-255.

Garte S. y Bonassi S. (2005). Linking toxicology to epidemiology: biomarkers and new technologies-special issue overview. *Mutat. Res.* 592, 3-5.

Gómez-Arroyo S., Díaz-Sánchez Y., Meneses-Pérez M.A., Villalobos-Pietrini R. y De León-Rodríguez J. (2000). Cytogenetic biomonitoring in a Mexican floriculture worker group exposed to pesticides. *Mutat. Res.* 466, 117-124.

Hagmar L., Bonassi S., Stromberg U., Brogger A., Knudsen L.E., Norppa H., Reuterwall C. y European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health. (1998). Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH). *Cancer Res.* 58, 4117- 4121.

Hayes W. (1982). Pesticide studies in man. Wilkins y Wilkins Co., Baltimore.

He F. (1994). Synthetic pyrethroids. *Toxicology* 91, 43-49.

Holland N., Duramad P., Rothman N., Figgs L., Blair A., Hubbard A. y Smith M. (2002). Micronucleus frequency and proliferation in human lymphocytes after exposure to herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid *in vitro* and *in vivo*. *Mutat. Res.* 521, 165-178.

Holland N., Bolognesi C., Kirsch-Volders M., Bonassi S., Zieger E., Knasmueller S. y Fenech M. (2008). The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: The HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutat. Res.* 659, 93-108.

Hoppin J.A., Umbach D.M., London S.J., Henneberger P.K., Kullman G.J., Sandler D.P. (2008). Pesticides and atopic and nonatopic asthma among farm women in the agricultural health study. *Am. J. Resp. Crit. Care. Med.* 177, 11-18.

Hoyos L.S., Carvajal S., Solano L., Rodríguez J., Orozco L., López Y. y Au W. W. (1996). Cytogenetic monitoring of farmers exposed to pesticides in Colombia. *Environ. Health Perspects.* 104 (Suppl. 3), 535-538.

IARC (International Agency for Research on Cancer). (2002). Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 82, Lyon, France.

INE (2005). Instituto Nacional de Ecología. Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. México. <http://www.ine.gob.mx/dgicurg/plaguicidas/>. Consultada el 15/10/2010.

INEGI (1998). Informe 1997. Estadística del medio ambiente. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, México.

Jayashree I.V., Vijayalaxmi K.K. y Rahmin M.A. (1994). The genotoxicity of hinosan, an organophosphorus pesticide in the *in vivo* mouse. *Mutat. Res.* 322, 77-85.

Joksić G., Vidaković A. y Spasojevic-Tisma V. (1997). Cytogenetic monitoring of pesticide sprayers. *Environ. Res.* 75, 113-118.

Kaioumova D. y Khabutdinova L. (1998). Cytogenetics characteristics of herbicide production workers in Ufa. *Chemosphere* 37, 1755-1759.

Kamel F., Engel L.S. Gladen B.C., Hoppin J.A., Alavanja M.C.R. y Sandler D.P. (2007). Neurologic symptoms in licensed pesticide applicators in the agricultural health study. *Hum. Exp. Toxicol.* 26, 243-250.

Kamrin M.A. (1997). *Pesticides profiles toxicity. Environmental impact and fate.* Lewis Publishers, EUA, 676 p.

Karam M.A. (2004). Plaguicidas y salud de la población. *Ciencia Ergosum* 11, 246-254.

Kehdy F.S.G., Cerqueira E.M.M., Bonjardim M.B., Camelo R.M. y Castro M.C.L. (2007). Study of the cytogenetic effects of occupational exposure of pesticides on sanitation workers in Belo Horizonte, Brazil. *Gen. Mol. Res.* 6, 581-593.

Keith R.S. (2001). Ecotoxicological risk assessment of pesticides in the environment. En: *Handbook of pesticides. Toxicology principles* (R. Krieger, Ed.), Academic Press, Nueva York, pp. 353–374.

Kirsch-Volders M. y Fenech M. (2001). Inclusion of micronuclei in non-divided mononuclear lymphocytes and necrosis/apoptosis may provide a more comprehensive cytokinesis block micronucleus assay for biomonitoring purposes. *Mutagenesis* 16, 51-58.

Kourakis A., Mouratidou M., Kokkinos G., Barbouti A., Kotsis A., Mourelatos D. y Dozi-Vassiliades J. (1992). Frequencies of chromosomal aberrations in pesticide sprayers working in plastic green houses. *Mutat. Res.* 279, 145-148.

Kourakis A., Mouratidou M., Barbouti A. y Dimikiotou M. (1996). Cytogenetic effects of occupational exposure in the peripheral blood lymphocytes of pesticide sprayers. *Carcinogenesis* 17, 99-101.

Lacayto M., Dore J. y Cruz A. (2000) Concentrations of organochlorine pesticide in milk of Nicaragua mothers. *Arch. Environ. Health* 55, 274-278.

Lander F., Knudsen L.E. Gamborg M.O., Jarventaus H. y Norppa H. (2000). Chromosome aberrations in pesticide-exposed greenhouse workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 26, 436-442.

Lotti M., 1992. The pathogenesis of organophosphate polyneuropathy. *Crit. Rev. Toxicol.* 21, 465–487.

Lucero L., Pastor S., Suárez S., Durban R., Gómez C., Parron T., Creus A. y Marcos R. (2000). Cytogenetic biomonitoring of Spanish greenhouse workers exposed to pesticides: micronuclei analysis in peripheral blood lymphocytes and buccal epithelial cells. *Mutat. Res.* 464, 255-262.

Mañas F., Peralta L., Gorla N., Bosh B. y Aissa D. (2009). Aberraciones cromosómicas en trabajadores rurales de la provincia de Córdoba expuestos a plaguicidas. *J. Basic Appl.Gen.* 20, version en línea.

Márquez C., Villalobos C., Poblete S., Villalobos E., de Los Angeles García M. y Duk S. (2005). Cytogenetic damage in female Chilean agricultural workers exposed to mixtures of pesticides. *Environ. Mol. Mutagen.* 45, 1-7.

Martínez-Valenzuela C. y Gómez-Arroyo S. (2007). Riesgo genotóxico por exposición a plaguicidas en trabajadores agrícolas. *Rev. Int. Contam. Ambient.* 3, 185-200.

Martínez-Valenzuela C., Gómez-Arroyo S., Villalobos-Pietrini R., Waliszewski S., Calderón-Segura M.E., Félix-Gastélum R. y Álvarez-Torres A. (2009). Genotoxic biomonitoring of agricultural workers exposed to pesticides in the north of Sinaloa state, Mexico. *Environ. Int.* 35, 1155-1159.

Minton N.A. y Murray V.S. (1988). A review of organophosphate poisoning. *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.* 3, 350–375.

Mohammad O., Walid A. A. y Ghada K. (1995). Chromosomal aberrations in human lymphocytes from two groups of workers occupationally exposed to pesticides in Syria. *Environ. Res.* 70, 24-29.

Moutschen–Dahmen J., Moutschen–Dahmen H. y Degraeve N. (1984). Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of insecticides. En: *Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of industrial pollutants* (M. Kirsch–Volders, Ed.). Plenum Press, Nueva York, pp. 127–203.

Narahashi T., Frey J.M., Ginsburg K.S. y Roy M.L. (1992). Sodium and GABA–activated channels as the targets of pyrethroids and cyclodienes. *Toxicol. Lett.* 64/65, 420–436.

Narahashi T. (1996). Neural ion channels as target sites of insecticides. *Pharmacol. Toxicol.* 79, 1-14.

Norppa H. (2004). Cytogenetic biomarkers and genetic polymorphisms. *Toxicol. Lett.* 149, 309-334.

O'Malley M. (1997). Clinical evaluation of pesticides exposure and poisonings. *Lancet* 349, 1161-1166.

OMS (1990). Plaguicidas. Informe Técnico No. 12. Organización Mundial de la Salud. Ginebra.

OPS/OMS (1993). Plaguicidas y salud en las Américas. Washington, D. C.

Ortega-Ceseña J., Espinoza-Torres F. y López Carrillo L. (1994). El control de los riesgos para la salud generados por los plaguicidas organofosforados en México: Retos ante el T. L. C. *Salud Publica Mexicana* 36, 624-632.

Padungtod C., Hassold T.J., Ryan L.M., Savitz D.A., Christiana D.C. y Xu X. (1999), Sperm aneuploidy among Chinese pesticide factory workers: scoring by the FISH method. *Am. J. Ind. Med.* 36, 230-238.

Paiva J.C.G., Cabral I.O., Soares B.M., Sombra C.M.L., Ferreira R.O., Moares M.O., Cavalcanti B.C. y Pessoa C. (2011). Biomonitoring of rural workers exposed to complex mixtures of pesticides in the Municipality of Tianguá and Ubajara (Ceará state, Brazil): genotoxic and cytogenetic studies. *Environ. Mol. Mutagen.* (en prensa).

Paldy A., Puskás N., Vincze N. y Hadházi M. (1987). Cytogenetic studies on rural populations exposed to pesticides. *Mutat. Res.* 187, 127-132.

PAN International (1990). Consult Manual. Pesticide Action Network International. California, EUA.

Pasquini R., Scassellati-Sforzolini G., Angeli G., Fatigoni C., Monarca S., Beneventi L., DiGiulio A. M. y Bauleo F. A. (1996). Cytogenetic biomonitoring of pesticide- exposed farmers in central Italy. *J. Env. Pathol. Tox. Oncol.* 15, 29-39.

Pastor S., Gutiérrez S., Creus A., Cebulska-Wasilewska A. y Marcos R. (2001a). Micronuclei in peripheral blood lymphocytes and buccal epithelial cells of Polish farmers exposed to pesticides. *Mutat. Res.* 495, 147-156.

Pastor S., Gutiérrez S., Creus A., Xamena N., Piperakis S. y Marcos R. (2001b). Cytogenetic analysis of Greek farmers using the micronucleus assay in peripheral lymphocytes and buccal cells. *Mutagenesis* 16, 539-545.

Pastor S., Lucero L., Gutiérrez S., Durban R., Gómez C., Parrón T., Creus A. y Marcos R. (2002a). A follow up study on micronucleus frequency in Spanish agricultural workers exposed to pesticides. *Mutagenesis* 17, 79-82.

Pastor S., Creus A., Xamena N., Siffel C. y Marcos R. (2002b). Occupational exposure to pesticides and cytogenetic damage: results of a Hungarian population study using the micronucleus assay in lymphocytes in buccal cells. *Environ. Mol. Mutagen.* 40, 101-109.

Pastor S., Creus A., Parrón T., Cebulska-Wasilewska A., Siffel C., Piperakis S. y Marcos R. (2003). Biomonitoring of four European populations occupationally exposed to pesticides: use of micronuclei as biomarkers. *Mutagenesis* 18, 249-258.

Paz-y-Miño C., Bustamante G., Sánchez M.E. y Leone P.E. (2002). Cytogenetic monitoring in a population occupationally exposed to pesticides in Ecuador. *Environ. Health Perspects.* 110, 1077-1080.

Perea E. (2006). Plaguicidas, la peste de la ignorancia. *Teorema Ambiental*. Editorial 3w, México. http://teorema.com.mx/secciones.php?id_sec=0. Consultada 19/10/2010.

Perry A. S., Yamamoto T., Ishaaya I., Perry R. Y. (1998). *Applied agriculture. Insecticides in agriculture and environment. Retrospects and prospects.* Nueva York. Springer-Verlag, 261 p.

Pintér A., Csik M., Török G., Surján A., Kelecsényi Zs, Kocsis Z. (1990). Cytogenetic effect of the thiocarbamate herbicides butylate, molinate and vernolate in the mouse bone marrow micronucleus test. *Mutat. Res.* 242, 279-283.

Preussman R., Schneider H. y Eppele F. (1969). Untersuchungen sur wachweis alkylierender agentien. *Arzneimittel Forschung* 19, 1059–1073.

Reigart J. y Roberts J. (1999). *Recognition and management of pesticide poisonings.* EPA. 5a. Ed. U.S.A.

Remor A.L., Caprini Totti C., Alves Moreira D., Pimentel Dutra G., Dahlström Heuser V. y Boeira J.M. (2009). Occupational exposure of farm workers to pesticides: biochemical parameters and evaluation of genotoxicity. *Environ. Int.* 35, 273-278.

Rico-Méndez F., Ochoa-Jiménez L., Ocaña-Servin H., Escobedo Arenas G., Cabrera-Ruíz M., Jacobo Avila A. (2000). Efecto de dos plaguicidas intramuros en la función respiratoria de una población mexicana. *Alergia México XLVII*, 70-74.

Rohr P., da Silva J., Erdtmann B., Saffi J., Nikolova Guecheva T., Pegas Heriques J.A. y Kvitko K. (2010). BER gene polymorphisms (OGG1 Ser326Cys and XRCC1 Arg194Trp) and modulation of DNA damage due to pesticide exposure. *Environ. Mol. Mutagen.* (en prensa).

Romero M., Dore J. y Granja A. (2000). Concentrations of organochlorine pesticide in milk of Nicaragua mothers. *Arch. Environ. Health* 55, 274-278.

Rosales Castillo J.A. (2001). La toxicología y la regulación de plaguicidas en México. *Memorias del VI Congreso Mexicano de Toxicología. Revista Salud y Nutrición, edición especial*, 15, 24.

Rosin M.P. y Gilbert A. (1990). Modulation of genotoxic effects in humans. *Environ. Mutagen.* 347 Part E, 351-359.

Rosin M. (1992). The use of the micronucleus test on exfoliated cells to identify anticlastogenic action in humans: a biological marker of the efficacy of chemopreventive agents. *Mutat. Res.* 267, 265-267.

Rupa D.S., Reddy P.P. y Reddi O.S. (1989). Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of cotton field workers exposed to pesticides. *Environ. Res.* 49, 1-6.

Rupa D.S., Reddy P.P. y Reddi O.S. (1991). Clastogenic effect of pesticides in peripheral lymphocytes of cotton-field workers. *Mutat. Res.* 261, 177-180.

Sailaja N., Chandrasekhar M., Rekhadevi P., Mahbooba M., Rahmana M., Saleha B., Vuyyuri B., Danadevi K., Hussain S. y Paramjit G. (2006). Genotoxic evaluation of workers employed in pesticide production. *Mutat. Res.* 609, 74-80.

Sánchez P.L.C., Reyes B.E, López C.L., Recio R., Moran M.J., Cebrain M.E., Auintanilla V.P. (2004). Organophosphorus pesticide exposure alters sperm chromatin structure in Mexican agricultural workers". *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 196, 108-113.

Scarpato R., Migliore L., Angotzi G., Fedi A., Miligi L. y Loprieno N. (1996). Cytogenetic monitoring of a group of Italian floriculturists: no evidence of DNA damage related to pesticide exposure. *Mutat. Res.* 367, 73-82.

SEMARNAP (1996). Lo que usted debe saber sobre la gestión de los plaguicidas en México. Serie Plaguicidas núm. 4. Secretaría de Medio Ambiente, Recursos Naturales y Pesca, México.

Sorgob M.A. y Vilanova E. (2002). Enzymes involved in the detoxification of organophosphorus, carbamate and pyrethroid insecticides through hydrolysis. *Toxicol. Lett.* 128, 215–228.

Stich H.F., Stich W. y Parida B.B. (1982). Elevated frequency of micronucleated cells in the buccal mucosa of individuals at high risk for oral cancer: betel quid chewers. *Cancer Lett.* 17, 125-134.

Stich H. F. y Rosin M.P. (1983). Quantitating the synergistic effect of smoking and alcohol consumption with the micronucleus test on human buccal mucosa cells. *Int. J. Cancer* 31, 305-308.

Titenko-Holland N., Windham G., Kolachana P., Reinish S., Parvatham S., Osorio A.M. y Smith M.T. (1997). Genotoxicity of malathion in human lymphocytes assessed using the micronucleus assay in vitro: a study of malathion-exposed workers. *Mutat. Res.* 388, 85-95.

Toft G., Hagmar L., Giwercman A. y Bonde J. P. (2004). Epidemiological evidence on reproductive effects of persistent organochlorines in humans. *Rep. Toxicol.* 19, 5-26.

Tope A., Bebe F. y Panemangalore M. (2006). Micronuclei frequency in lymphocytes and antioxidants in the blood of traditional limited-resource farm workers exposed to pesticides. *J. Environ. Sci. Health B* 41, 843-853.

Tordoir W.F. y Van Sittert N.J. (1994). Organochlorines. *Toxicology* 91, 51–57.

Venegas W., Zapata I., Carbonell E. y Marcos R. (1998). Micronuclei analysis in lymphocytes of pesticide sprayers from Concepcion, Chile. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 18, 123-129.

Vlastos D., Demisia G. y Matthopoulos D. (2004). Evaluation of genetic damage in tobacco growing farmers occupationally exposed to a mixture of malathion and imidacloprid. *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 84, 183-191.

Vlastos D., Stivaktakis P. y Matthopoulos D.P. (2006). Pesticide exposure and genotoxicity correlations within a Greek farmers' Group. *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 86, 215-223.

Waliszewski S., Bermúdez M. e Infanzón R. (2002). Niveles de DDT en tejido adiposo materno, suero sanguíneo y leche de madres residentes en Veracruz, México. *Rev. Int. Contam. Ambient.* 18, 17–25.

Waliszewski S., Meza V., Infanzón R., Trujillo P. y Morales Guzmán I. (2003a). Niveles de plaguicidas organoclorados persistentes en mujeres con carcinoma mamario en Veracruz. *Rev. Int. Contam. Ambient.* 19, 59–65.

Waliszewski S., Gómez–Arroyo S., Infanzón R., Villalobos–Pietrini R. y Maxwell Hart M. (2003b). Comparison of organochlorine pesticide levels between abdominal and breast adipose tissue. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 71, 156–162

Waliszewski S., Gómez–Arroyo S., Infanzón R., Carvajal O., Villalobos–Pietrini R., Trujillo P. y Maxwell Hart M. (2004). Persistent organochlorine pesticide levels in bovine fat from México. *Food Addit. Contam.* 21, 774–780.

WHO (World Health Organization) 1986a. World Health Organization Metabolism and mode of action. Organophosphorus Insecticides: a General Introduction. WHO, Ginebra, pp. 39–48.

WHO (World Health Organization) 1986b. Effects of organophosphorus insecticides on the nervous system. World Health Organization. Organophosphorus Insecticides: a General Introduction. WHO, Ginebra, pp. 58–69.

WHO (World Health Organization) 1988. Thiocarbamate pesticides. A general introduction. *Environ Health Criteria Vol.* 76, Ginebra.

WHO (World Health Organization) 2004. The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification: 2004, World Health Organization, Ginebra.

WHO/ENEP (1990). Public health impact of pesticides used in agriculture. Ginebra

Wigle D.T., Semenciw R.M., Wilkins K., Riedel D., Ritter L., Morrison H. y Mao Y. (1990). Mortality study of Canadian male farm operators: No-Hodgkin's lymphoma mortality and agricultural practice in Saskatchewan. *J. Nat. Cancer Inst.* 82, 574-575.

Wild D. (1975). Mutagenicity studies on organophosphorus insecticides. *Mutat. Res.* 32, 133–150.

Windham C.G., Titenko-Holland N., Osorio A.M., Gettner S., Reinisch F., Haas R. y Smith M. (1998). Genetic monitoring of malathion-exposed agricultural workers. *Am. J. Ind. Med.* 33, 164-174.

Xia Y., Bian Q., Xu L., Cheng S., Song L., Liu J., Wu W. y Wang X. (2004). Genotoxic effects on human spermatozoa among pesticide factory workers exposed to fenvalerate. *Toxicology* 203, 49-60.

Yamashita M., Tanaka J. y Ando Y. (1979). Human mortality in organophosphate poisoning. *Vet. Hum. Toxicol.* 39, 84-85.

Zalacain M., Sierrasesúmaga L. y Patiño A. (2005). The cytogenetic assay as a measure of genetic instability induced by genotoxic agents. *Anales Sis San Navarra* 28, 227-236.

Zeljezic D. y Garaj-Vrhovac V. (2001). Chromosomal aberration and single cell gel electrophoresis (comet) assay in the longitudinal risk assessment of occupational exposure to pesticides. *Mutagenesis* 16, 359-363.

Zeljezic D., Vrdoljak A.L., Lucas J.N., Lasan R., Fucic A., Kopjar N., Katic J., Mladinic M. y Radic B. (2009). Effect of occupational exposure to multiple pesticides on translocation yield and chromosomal aberrations in lymphocytes of plant workers. *Environ. Sci. Technol.* 40, 6370-6377.

Tabla 1. Estudios de biomonitorio citogenético que utilizan aberraciones cromosómicas (AC) y micronúcleos (MN) en poblaciones humanas expuestas a plaguicidas en diferentes países

| No. de individuos y tipo de exposición | Biomarcador | Tejido | País | Tiempo de exposición (años) ¹ rango ² promedio N.D. no determinado | Resultado ^a con ^b sin correlación con el tiempo de exposición ^c no determinado | Referencia |
|---|-------------|---------------------------------|--------|---|--|------------------------|
| 32 floricultores (asperjadores y manipulación de plaguicidas) sanos y 32 individuos hospitalizados por cáncer de vejiga (sin radio o quimioterapia antes de tomar la muestra de sangre) expuestos a 80 clases diferentes de formulaciones de pesticidas y 31 testigos | AC | | Italia | N.D. | Positivo ^a | De Ferrari et al. 1991 |
| 26 asperjadores de pesticidas de campos de algodón expuestos a endosulfán, malatión, metilparatión, dimetoato, fosfamidón, monocrotofos, quinalfos cipermetrina, entre otros y 26 testigos | AC | | India | 2 – 18 ¹ | Positivo ^b | Rupa et al. 1991 |
| 29 asperjadores de invernaderos expuestos a mezcla de compuestos organofosforados, organoclorados, carbamatos, y ditiocarbamatos y 14 testigos | AC | | Grecia | 4 – 30 ¹ | Positivo ^b | Kourakis et al. 1992 |
| 71 floricultores asperjadores de plaguicidas y 75 testigos | MN | Linfocitos de sangre periférica | Italia | 30 ² | Positivo ^a | Bolognesi et al. 1993 |
| 70 asperjadores de pesticidas en invernaderos y campos de flores y frutas y 69 testigos | AC | | España | 5 – 29 ¹ | Positivo ^a | Carbonell et al. 1993 |

| | | | | | | |
|--|----------|---------------------------------|-----------|--|---|-----------------------|
| 31 fumigadores que trabajan con fosfina y 21 testigos | MN | Linfocitos de sangre periférica | Australia | 11.6 ² 1.5 – 32 ¹ | Negativo en relación al tiempo de exposición, pero hay diferencias cuando se compara entre jóvenes y viejos | Barbosa et al. 1994 |
| 16 hombres (9 asperjadores y 7 comerciantes y controladores de calidad) expuestos a deltametrina y cipermetrina y 6 testigos 3 muestreos, inicio mitad y final temporada. | AC | | Siria | 3 ² | Positivo ^a | Mohammad et al. 1995 |
| 29 hombres agricultores (quienes tomaron curso) expuestos a metil bromuro, insecticidas, fungicidas y herbicidas 2 muestreos uno en alta exposición y uno en baja exposición y 24 testigos | AC | | España | N.D. | Positivo ^c en temporada de mayor exposición. Negativo en periodo de menor exposición | Carbonell et al. 1995 |
| 43 floricultores de invernaderos (asperjadores) caracterizados por el alto uso de plaguicidas (24 mujeres y 19 hombres) y 42 individuos testigo (22 mujeres y 20 hombres) | AC MN | Linfocitos de sangre periférica | Italia | N.D. | Negativo | Scarpato et al. 1996 |
| 30 trabajadores (26 hombres y 4 mujeres) expuestos a mezclas de insecticidas como carbamatos y organofosforados, fungicidas como ditiocarbamatos y carbamatos y 30 testigos (26 hombres y 4 mujeres) | AC | | Colombia | 5 ² | Negativo | Hoyos et al.1996 |
| 56 hombres agricultores de tomate y pepino expuestos a mezclas de plaguicidas organofosforados, carbamatos, ditiocarbamatos y organoclorados 29 en invernadero y 27 en campo abierto con 9 y 30 testigos respectivamente | AC | | Grecia | 6 ² | Positivo ^c incrementándose la presencia de AC en trabajadores de invernaderos en relación a los de campo abierto | Kourakis et al. 1996 |
| 48 hombres agricultores expuestos a fungicidas, herbicidas e insecticidas y 50 testigos | MN | Linfocitos de sangre periférica | Italia | 18 ² 3 – 36 ¹ | Positivo ^a | Pasquini et al. 1996 |

| | | | | | | |
|--|----|---------------------------------|----------------|--|--|---------------------------------|
| 38 asperjadores de malatión para erradicar la mosca de la fruta del Mediterráneo y 16 testigos | MN | Linfocitos de sangre periférica | U.S.A. | N.D. | Negativo | Titenko-Holland et al. 1997 |
| 27 asperjadores de plaguicidas en viñedos expuestos a mezclas del insecticida diazinón y fungicidas dithiocarbámicos 3 muestreos: 1 en pre aspersión, 1 al mes de iniciada la aspersión y 1 al termino de la temporada de aspersión 15 testigos vecinos del área 20 testigos que vivían a 200 km del área | MN | Linfocitos de sangre periférica | Ex Yugos-lavia | 12.1±6.02 ² | Positivo ^a | Joksić et al., 1997 |
| 32 trabajadores expuestos a metil-bromuro por su manejo en invernaderos y 28 testigos | MN | Linfocitos de sangre periférica | U.S.A. | 0.3 – 22 ¹ | Negativo | Calvert et al. 1998 |
| 19 empleados de industrias químicas productoras de herbicidas 2,4,5-triclorofenol y 2,4-ácidodiclorofenoxiacético y 57 testigos | AC | | Rusia | 10 – 30 ¹ | Positivo ^a | Kaioumova y Khabutdinova 1998 |
| 22 asperjadores de mezclas de plaguicidas y 16 testigos | MN | Linfocitos de sangre periférica | Chile | 7 ² | Negativo | Venegas et al. 1998 |
| 39 formuladores de pesticidas y 32 asperjadores expuestos a insecticidas organoclorados como DDT, carbamatos como propoxur, organofosforados como diclorvos, dimetoato y malatión y piretroides como cipermetrina, d-alletrina, deltametrina y sumitrina y 40 hombres testigo (20 por cada grupo) | AC | | Egipto | 5 a 25 ¹ 5 a 15 ¹ | Positivo ^b Positivo ^c | Amr. 1999 |
| 20 trabajadores expuestos a mezclas de los plaguicidas clorpirifos, dibromocloropropano, fenamifos, gramoxón, imalzabil, terbufos y tiabendazol y 20 testigos | AC | | Costa Rica | N.D. | Positivo ^c | Au et al. 1999 |
| 34 asperjadores (invernadero) de mezcla de plaguicidas principalmente acefato, captan, diclorvos, dimethoate, y endosulfán, metiram (20 hombres y 14 mujeres) y 33 testigos (17 hombres y 16 mujeres) | MN | Linfocitos de sangre periférica | Italia | 14 - 22 ¹ | Positivo ^a | Falck et al. 1999 |
| 23 trabajadores expuestos a mezclas de plaguicidas carbámicos y organofosforados y 23 testigos | AC | | Brasil | 0-16 ¹ | Positivo ^b | Antonucci y de Sylos Colus 2000 |

| | | | | | | |
|---|---------|--|-----------|------------------------|--|-------------------------------|
| 30 floricultores (22 mujeres y 8 hombres) expuestos a mezclas de plaguicidas principalmente organoclorados, organofosforados y carbámicos | MN | Células exfoliadas de mucosa bucal | México | 1.5-10 ¹ | Positivo ^b | Gómez-Arroyo et al. 2000 |
| 116 trabajadores de invernadero expuestos al menos a 50 insecticidas, fungicidas y reguladores del crecimiento y 29 testigos | AC | | Dinamarca | N.D. | Negativo (en pretemporada) Positivo ^c (después del verano) | Lander et al. 2000 |
| 64 trabajadores de invernadero expuestos a insecticidas como abamactina, acrinatrina, buprofesina, cyromazina, diclorvos, endosulfán, formetanato, midacloprid, malatión, metamidofos, metomilo, axamilo, permetrina, entre otros y 50 testigos | MN | Linfocitos de sangre periférica y células exfoliadas de mucosa bucal | España | 9.82±1.02 ² | Negativo | Lucero et al. 2000 |
| 20 trabajadores (17 hombres y 3 mujeres) de una empresa productora de plaguicidas expuestos a atrazina, alaclor, cianazina, ácido 2,4.fenoxiacético y malatión y 20 testigos (12 hombres y 8 mujeres) | AC y MN | Linfocitos de sangre periférica | Croacia | 4-30 ¹ | Positivo ^c (después del periodo de mayor exposición y 8 meses sin exposición) | Garaj-Vrhovac y Zeljezic 2001 |
| 49 trabajadores expuestos a plaguicidas tales como deltametrina, dimetoato, metomilo, carbosulfán, lambda-cialotrina, cafenvalerate, pirimicarb, diazinón, entre otros y 50 testigos | MN | Linfocitos de sangre periférica y células exfoliadas de mucosa bucal | Polonia | 16.28±1.2 ² | Negativo | Pastor et al. 2001a |
| 50 trabajadores agrícolas (30 hombres y 20 mujeres) expuestos a mezclas complejas de plaguicidas y 66 testigos (41 hombres y 25 mujeres) | MN | Linfocitos de sangre periférica y células exfoliadas de mucosa bucal | Grecia | 8.62±1.13 ² | Negativo | Pastor et al. 2001b |

| | | | | | | |
|---|---------|--|---------|---|--|-------------------------------|
| 20 trabajadores (17 hombres y 3 mujeres) de una empresa productora de los plaguicidas atrazina, alaclor, cianazina, ácido 2,4.fenoxiacético y malatión y 20 testigos (12 hombres y 8 mujeres) | AC | | Croacia | 4-30 ¹ 22.5 ² | Positivo ^c (después del periodo de mayor exposición y 8 meses sin exposición) | Zeljezic y Garaj-Vrhovac 2001 |
| 107 floricultores (92 hombres y 15 mujeres) de invernaderos y campo abierto expuestos a mezclas de plaguicidas principalmente organofosforados y carbámicos y 61 testigos (42 hombres y 21 mujeres) | MN | Linfocitos de sangre periférica | Italia | 2-70 ¹ | Positivo ^a | Bolognesi et al. 2002 |
| 10 trabajadores (7 hombres y 3 mujeres) expuestos durante su producción a mezcla de los plaguicidas atrazina, cianazina, ácido 2,4 diclorofenoxiacético y malatión y 20 testigos (12 hombres y 8 mujeres) | AC y MN | Linfocitos de sangre periférica | Croacia | N.D. | Positivo ^a | Garaj-Vrhovac y Zeljezic 2002 |
| 12 aplicadores de plaguicidas expuestos al herbicida ácido 2,4.fenoxiacético y 9 testigos | MN | Linfocitos de sangre periférica | USA | | Negativo | Holland et al. 2002 |
| 39 trabajadores de invernadero expuestos a mezclas de plaguicidas principalmente organofosforados, carbámicos y piretroides y 22 testigos | MN | Linfocitos de sangre periférica | España | 8.31±1.12 ² | Negativo | Pastor et al. 2002a |
| 84 trabajadores (58 hombres y 26 mujeres) expuestos en invernaderos y en campo abierto a mezclas de insecticidas, fungicidas y herbicidas y 65 testigos (53 hombres y 12 mujeres) | MN | Linfocitos de sangre periférica y células exfoliadas de mucosa bucal | Hungría | 18.75±0.89 ² | Negativo | Pastor et al. 2002b |
| 41 trabajadores (28 hombres y 13 mujeres) expuestos a plaguicidas como aldicarb, fenamifos, benomil, captán, carbofurán, cipermetrina, deltametrina, endosulfán, bromuro de metilo, entre otros y 41 testigos (28 hombres y 13 mujeres) | AC | | Ecuador | 6-66 ¹ 39.49 ² | Positivo ^b | Paz-y-Miño et al. 2002 |

| | | | | | | |
|--|---------|--|--|--|---|-----------------------|
| 247 trabajadores agrícolas (201 hombres y 46 mujeres) expuestas a mezclas de plaguicidas principalmente organofosforados, carbámicos y piretroides y 231 testigos (194 hombres y 37 mujeres) | MN | Linfocitos de sangre periférica y células exfoliadas de mucosa bucal | Grecia España Polonia Hungria | 8.62±1.3 ² 9.62±1.03 ² 16.28±1.1 ² 18.75±0.89 ² | Negativo | Pastor et al. 2003 |
| 52 floricultores de invernaderos (86.2% hombres y 7% mujeres) expuestos a mezclas de plaguicidas principalmente organofosforados, carbámicos, benzimidazoles, piretroides, organoclorados, entre otros | MN | Linfocitos de sangre periférica | Italia | 26.35±14.46 ² | Negativo | Bolognesi et al. 2004 |
| 10 mujeres trabajadoras expuestas directamente a los fungicida imazalil y tiabendazol y al insecticida clorpirifos y 10 mujeres testigos | AC | | Costa Rica | 14 ² | Positivo ^a | Cuenca y Ramírez 2004 |
| 11 agricultores expuestos a mezclas de metalalxilo e imidacloprid antes y después de asperjar y 11 testigos | MN | Linfocitos de sangre periférica | Grecia | 23.64±4.13 ² | Positivo ^c (después y antes de asperjar) | Vlastos et al. 2004 |
| 64 mujeres expuestas en el cultivo de árboles frutales, principalmente a pesticidas organofosforados, carbámicos y piretroides y 30 mujeres testigo | MN | Linfocitos de sangre periférica | Chile | 8.0±4.8 ² | Positivo ^b | Márquez et al. 2005 |
| 259 individuos: 131 trabajadores agrícolas expuestos a plaguicidas, 51 manipuladores de plaguicidas y 77 testigos (70% hombres y 30% mujeres) | AC y MN | Linfocitos de sangre periférica | Bolivia | Al menos cinco años | Positivo ^c | Ascarrunz et al. 2006 |
| 29 trabajadores involucrados en la manufactura de plaguicidas expuestos específicamente a mezclas de organofosforados y piretroides y 35 testigos | MN | Linfocitos de sangre periférica | Pakistán | 13.48±3.48 ² | Positivo ^a | Bhalli et al. 2006 |

| | | | | | | |
|---|---------|--|----------|---|---|---------------------|
| 33 trabajadores agrícolas (17 hombres y 16 mujeres) expuestos a fungicidas como benzimidazoles, azoles, pirimidinas, herbicidas como ditiocarbamatos, triazinas e insecticidas organoclorados, organofosforados carbámicos y piretroides, entre otros y 33 testigos (17 hombres y 16 mujeres) | AC y MN | Linfocitos de sangre periférica | Portugal | 0.5-48 ¹ | Positivo MN ^a Negativo AC | Costa et al. 2006 |
| 54 individuos (42 hombres y 12 mujeres) empleados en la manufactura de plaguicidas expuestos simultáneamente a mezclas de organofosforados, carbámicos y piretroides y 50 testigos (42 hombres y 11 mujeres) | AC y MN | Linfocitos de sangre periférica y células exfoliadas de mucosa bucal | India | 3-13 ¹ 8.57 ² | Positivo ^b | Sailaja et al. 2006 |
| 15 agricultores (12 hombres y 3 mujeres) expuestos a plaguicidas como endosulfán, clorpirifos, dimetoato, diazinón e hidrazida málica y 10 testigos (6 hombres y 4 mujeres) | MN | Linfocitos de sangre periférica | USA | 18.2±1.3 ² | Positivo ^c | Tope et al. 2006 |
| 11 trabajadores agrícolas expuestos a mezclas de plaguicidas como abamectina, cipermetrina, deltametrina, dimetoato, fentión, metamidofos, malatión, paratión, entre otros | MN | Linfocitos de sangre periférica | Grecia | 25-60 ¹ 26.45±3.38 ² | Negativo | Vlastos et al. 2006 |
| 32 individuos expuestos a mezclas de plaguicidas, principalmente organoclorados, organofosforados, carbámicos, piretroides, benzol ureas, entre otros y 32 testigos | AC y MN | Linfocitos de sangre periférica y células exfoliadas de mucosa bucal | Turquía | 34.5±10.47 ² | Positivo ^c | Ergene et al. 2007 |
| 29 trabajadores sanitarios expuestos a insecticidas a-cipermetrina, cipermetrina, deltametrina, temefos, malatión fenitrotión y los rodenticidas brodifacum, coumacloro, coumafurilo, coumatetralilo, difetialone, flocoumafen, difenacoum, bromadiolon, entre otros y 30 testigos | MN | Linfocitos de sangre periférica | Brasil | 1.5-18 ¹ 5.28±0.60 ² | Positivo ^b | Kehdy et al. 2007 |

| | | | | | | |
|--|----|------------------------------------|-----------|---|-----------------------|---------------------------------|
| 108 trabajadores vinícolas expuestos a plaguicidas principalmente carbámicos y organofosforados y 65 testigos | MN | Linfocitos de sangre periférica | Brasil | 29.8±14.2 ² | Positivo ^b | Da Silva et al. 2008 |
| 14 trabajadores agrícolas (12 hombres y 2 mujeres) expuestos principalmente a glifosato, cipermetrina y atrazina y 12 testigos (10 hombres y 2 mujeres) | AC | | Argentina | 8-35 ¹ | Positivo ^c | Mañas et al. 2009 |
| 137 hombres y 137 mujeres expuestos a glifosato | MN | Linfocitos de sangre periférica | Colombia | N.D. | Positivo ^c | Bolognesi et al. 2009 |
| 29 trabajadores expuestos a mezclas de plaguicidas principalmente organofosforados y piretroides y 37 testigos | MN | Células exfoliadas de mucosa bucal | Brasil | 16.3±10.0 ² | Positivo ^b | Bortoli et al. 2009 |
| 70 jornaleros (45 hombres y 25 mujeres) expuestos a mezclas de plaguicidas principalmente organofosforados, carbámicos y piretroides y 70 testigos (49 hombres y 21 mujeres) | MN | Células exfoliadas de mucosa bucal | México | 7 ² | Positivo ^b | Martínez-Valenzuela et al. 2009 |
| 37 aplicadores de plaguicidas expuestos a insecticidas organofosforados, carbámicos y piretroides, fungicidas como compuestos de cobre, ditiocarbamatos y azoles y herbicidas como triazinas, ureas y fosfoglicinas, entre otros y 20 testigos | MN | Células exfoliadas de mucosa bucal | Brasil | 25.29±10.14 ² | Positivo ^b | Remor et al. 2009 |
| 32 trabajadores (18 hombres y 14 mujeres) de una fábrica de plaguicidas expuestos a carbofurán, matalaxil y dodin y 32 testigos (18 hombres y 14 mujeres) | AC | | Croacia | 1-36 ¹ 16.2±10.9 ² | Positivo ^a | Zeljezic et al. 2009 |
| 108 trabajadores de viñedos expuestos a plaguicidas principalmente bipiridilos, organofosforados, sulfato de cobre, carbámicos, entre otros y 65 testigos | MN | Linfocitos de sangre periférica | Brasil | Más de 10 | Positivo ^c | Rohr et al. 2010 |

| | | | | | | |
|--|----|------------------------------------|--------|---|-----------------------|-------------------|
| 111 trabajadores agrícolas expuestos a mezclas insecticidas organofosforados, carbámicos y piretroides y a herbicidas triazínicos, ácido 2,4 diclorofenoxi acético, paraquat, glifosato, entre otros y 50 testigos | MN | Células exfoliadas de mucosa bucal | México | 1-57 ¹ | Positivo ^b | Carbajal 2010 |
| 32 trabajadores agrícolas de dos comunidades expuestos a mezclas de insecticidas organofosforados, carbámicos, piretroides, triazoles, benzimidazoles y benzoilurea | AC | | Brasil | 7.68 ± 5.19 ² 11.12 ± 4.75 ² | Negativo | Paiva et al. 2011 |