

Trabajo de Revisión Toxicología Ocupacional

Biomarcadores posibles para evaluar la exposición laboral a plaguicidas.

Varea, M.C., C. Masoero, N. Gentile, B. Bosch y D. Aiassa.

Servicios y diagnóstico en salud y ambiente, Lavalle 992, Río Cuarto. Lab. GeMA – UNRC,
Ruta 36 Km 601.

E-mail: daiassa@exa.unrc.edu.ar

Resumen

Los problemas de salud causados por plaguicidas en las poblaciones humanas se deben en gran medida a la escasa protección de los trabajadores, al mal manejo que se hace de ellos, así como al desconocimiento de los riesgos de su manipulación. Esto provoca que no se valore el riesgo que constituye el contacto, directo o indirecto con estas sustancias. La utilidad del uso de biomarcadores como elementos de evaluación de riesgos en salud ocupacional y ambiental cada día toma mayor importancia. En este trabajo se realizó una revisión del estado actual del uso de biomarcadores de efecto en exposiciones ambientales y laborales a plaguicidas, con el objetivo de identificar biomarcadores útiles para proponerlos en controles sanitarios dentro de los programas de vigilancia de la salud. Se encontraron y analizaron 34 trabajos realizados entre 1985 y 2015, sobre biomarcadores de efecto en sangre periférica en distintos países de América del Sur.

Palabras clave: biomonitorio, biomarcadores de efecto, exposición laboral

Summary

Biomarkers to assess potential occupational exposure to pesticides.

Health problems caused by pesticides in human populations are largely due to poor protection of workers, the mismanagement that is made of them, as well as the unknown risks of handling. This causes the risk is connected directly or indirectly with these substances are not valued. The usefulness of biomarkers as elements of risk assessment in occupational and environmental health becomes more important every day. This paper reviews the current status of the use of biomarkers of effect on environmental and occupational exposures to pesticides was conducted in order to identify useful biomarkers to propose them in sanitary controls within the programs of health surveillance. They were found and analyzed 34 studies conducted between 1985 and 2015 on effect on biomarkers of peripheral blood in different countries of South America.

Keywords: biomonitoring, biomarkers of effect, occupational exposure

Introducción

En el campo de la salud humana, el desarrollo, validación y uso de biomarcadores como herramientas de información para la evaluación de factores de riesgo asociados con la exposición a agentes ambientales, se incrementa cada día por la necesidad de conocer acerca de los efectos adversos generados por los diferentes entornos laborales y estilos de vida (Arango, 2011)

La falta de estándares de seguridad, el escaso uso de elementos de protección personal, la deficiencia de facilidades sanitarias y la falta de programas de educación e información son responsables de un elevado número de intoxicaciones y muertes a causa de plaguicidas en toda América del Sur.

Los síntomas clínicos relacionados con la exposición crónica a plaguicidas en muchos casos son inespecíficos y fácilmente pasan desapercibidos, siendo difícil establecer una relación causal con estos compuestos. Sin embargo, antes que estos se presenten tienen que producirse una serie de alteraciones bioquímicas y/o celulares (biomarcadores) cuya identificación es de gran importancia para poder realizar un diagnóstico precoz de la intoxicación, e impedir así su manifestación clínica.

La realización de estudios que permitan identificar las posibles alteraciones precoces derivadas de la exposición crónica a plaguicidas es necesaria no solo para avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de estos agentes, sino también para realizar una intervención sanitaria de carácter preventivo, que presentaría grandes ventajas de tipo terapéutico (posible intervención precoz), así como una gran disminución de los recursos sanitarios que, en caso de desarrollarse una patología crónica, habría que poner a disposición de estos individuos.

El estudio de una muestra biológica usando biomarcadores y su implicancia en la aparición y desarrollo de una enfermedad es compleja; sin embargo, es de gran importancia establecer la relación entre la exposición y la enfermedad, para minimizar efectos adversos, permitiendo establecer: un diagnóstico adecuado, una intervención preventiva efectiva, el desarrollo y la evaluación de tratamientos y la identificación de individuos sensibles (Albertini y col., 1999; Schulte y Hauser, 2011).

La selección de los biomarcadores a utilizar dependerá del conocimiento científico y la influencia de factores sociales, éticos y económicos (Atkinson y col., 2000; Lock y Bonventre, 2008; Tambor y col., 2010).

Los biomarcadores se pueden clasificar en: Biomarcadores de Exposición, evalúan en un organismo la presencia de una sustancia exógena, un metabolito o el producto de la interacción entre el agente xenobiótico (compuestos naturales o sintéticos del ambiente que el organismo metaboliza y acumula) y una molécula o célula diana; Biomarcadores de Efecto, evalúan la alteración bioquímica, fisiológica o de comportamiento producida en el organismo que puede ser asociada con una enfermedad; Biomarcadores de

Susceptibilidad, indican la capacidad heredada o adquirida de un organismo para responder a la exposición a una sustancia xenobiótica (Arango, 2011).

Los biomarcadores de exposición son generalmente específicos o selectivos para los productos químicos a los que se está expuesto, mientras que los biomarcadores de efecto a menudo no son específicos para el agente en cuestión. Por lo tanto, los biomarcadores de efecto tienen mayor potencial para reflejar las exposiciones a mezclas y las exposiciones secuenciales en el tiempo ([Gil y Pla 2001](#); [Silins y Högberg, 2011](#)).

En síntesis, los biomarcadores representan una herramienta importante en toxicología ya que permiten la estimación del efecto sobre el tejido diana, consideran la variabilidad inter e intra-individual y constituyen indicadores sensibles de eventos patológicos y de alteraciones subclínicas, por lo que pueden ser útiles en estrategias diagnósticas y preventivas ([Gil y Pla, 2001](#)).

Sobre esta base se planteó la revisión de los trabajos que utilizan biomarcadores de efecto en personas expuestas laboralmente a plaguicidas con la finalidad de proponerlos en controles sanitarios de trabajadores dentro de los programas de vigilancia de la salud.

Material y Métodos

Se efectuó la búsqueda en la literatura para identificar los estudios, realizados entre 1985 y 2015, sobre biomarcadores de efecto en sangre periférica, utilizados en la exposición laboral a plaguicidas en América del Sur ([Argentina](#), [Bolivia](#), [Brasil](#), [Chile](#), [Colombia](#), [Ecuador](#), [Guyana](#), [Paraguay](#), [Perú](#), [Surinam](#), [Uruguay](#) y [Venezuela](#)).

Las búsquedas se hicieron en español e inglés en las bases de datos bibliográficas siguientes, disponibles en Internet: PubMed, Hinary, Bireme, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, Centro Panamericano de Ingeniería Sanitaria y Ciencias del Ambiente, Environmental Protection Agency, National Institute of Environmental and Health Sciences, Asociación Española de Toxicología, Doyma, Biblioteca electrónica de la Organización Panamericana de la Salud sobre Desarrollo sostenible y Salud Ambiental, además de LILACS y Crochane, a través de Bireme.

En las búsquedas se utilizaron los términos o palabras clave siguientes:

- a. "exposición laboral a plaguicidas"
- b. "biomarcadores y plaguicidas"

Resultados

Se encontraron treinta y cuatro trabajos referidos a biomarcadores de efecto en sangre periférica de personas laboralmente expuestas a mezclas de plaguicidas y uno en personas expuestas solo a un plaguicida. Las poblaciones de trabajadores son de Argentina (8), Bolivia (2), Brasil (11), Chile (3), Colombia (4), Cuba (1), Ecuador (3), Paraguay (1) y Perú (1) (Tabla I.)

Discusión

Los biomarcadores han contribuido de forma significativa al desarrollo de políticas en salud ocupacional, ya que son una herramienta complementaria en los estudios de epidemiología ambiental a partir de los cuales se desarrollan los programas de vigilancia. Los plaguicidas han causado serios problemas ambientales y se consideran actualmente como contaminantes ambientales. Algunos de estos compuestos, entre ellos carbamatos y organofosforados, disminuyen los niveles de colinesterasas. La medición de las colinesterasas plasmática (C.P.) y eritrocitaria (C.E.) de individuos expuestos a organofosforados es el método más ampliamente utilizado para medir los efectos biológicos y constatar la exposición a estas sustancias químicas (OMS). La actividad de la enzima plasmática es usualmente inhibida más aceleradamente que la de la colinesterasa eritrocitaria. De la misma forma, su recuperación es más rápida debido a la síntesis hepática, mientras que la recuperación de la actividad eritrocitaria depende de la lenta producción de nuevas células (Dreisbach y Robertson, 1988; Ferro y col., 1993; Zelaine y col., 1997; Albiano, 1998). Una disminución de la actividad de C.P. y C.E. de entre un 30 a 50 % en relación a los valores normales indican exposición aunque los síntomas pueden no aparecer hasta que las cifras de esta enzima se han reducido a 20 % o menos. Las manifestaciones principales de la intoxicación con inhibidores de la colinesterasa son trastornos visuales, dificultad respiratoria e hiperactividad gastrointestinal (Albiano, N. y col., 1986). En esta revisión se encontró que cinco trabajos realizan colinesterasa plasmática junto con otras enzimas, siendo solo dos que también reportan los valores de colinesterasa eritrocitaria (Tabla I). Los resultados muestran disminución de la actividad de las enzimas en cuatro de ellos.

Varios son los trabajos en la década del 90, que han evaluado los parámetros hematológicos de individuos expuestos a pesticidas organofosforados principalmente de forma ocupacional. Entre ellos podemos citar a uno realizado en nuestro país que evaluó a un grupo de floricultores ocupacionalmente expuestos a plaguicidas, donde la incidencia de leucopenias fue lo más resaltante en la evaluación de los datos

hematológicos, mientras que otros parámetros no mostraron desviaciones de los valores normales (Lerda y Masiero, 1990).

Mientras que en Brasil se evaluaron los parámetros hematológicos de trabajadores rurales de café y caña de azúcar, observándose una ligera disminución de los índices hematimétricos (García López, 1989). Otro estudio realizado en un grupo de trabajadores agropecuarios expuesto a plaguicidas encontró un incremento significativo de los eosinófilos y una disminución de los glóbulos blancos (Esteves, 1997). En Paraguay, se estudiaron individuos expuestos accidentalmente a pesticidas organofosforados, determinándose los niveles de colinesterasas, hemograma y recuento de plaquetas. Se seleccionaron individuos que presentaron valores de colinesterasa plasmática inferior al rango de referencia. En la evaluación hematológica se observó una tendencia a la disminución en el recuento de plaquetas ($p < 0,05$), con valores inferiores a 150.000/ml (Díaz y col., 2001). En esta revisión solo tres trabajos analizan parámetros hematológicos junto a colinesterasa.

Así mismo, en lo referente a poblaciones ambientalmente expuestas, un estudio efectuado en Honduras (1982) en la población de una comunidad vecina a una zona arrocera en donde se efectúan rociados aéreos constantes durante todo el año, encontró que el 9,1% de una muestra de dicha población tenía una disminución del 25% o más del nivel de colinesterasa en relación a los valores de referencia, indicando claramente una alta exposición a insecticidas organofosforados y/o carbamatos.

Del mismo modo, la actividad de otras enzimas, como las hepáticas, ALT, AST, GGT, FAL y la cuantificación de otros indicadores como bilirrubina, urea y creatinina plasmáticas, son de suma utilidad a los fines de determinar el estado de salud general de los individuos. Un incremento en cualquiera de estos indicadores puede sugerir un compromiso de la función o la estructura hepática o renal, que puede darse como consecuencia de la exposición a diversas sustancias químicas. Asimismo, una alteración en la función hepática o renal, puede determinar una disminución en la capacidad del organismo para metabolizar y/o eliminar sustancias químicas potencialmente genotóxicas, incrementando por tanto el riesgo de daño genético y enfermedades asociadas al mismo.

También, la determinación de los lípidos y de la respuesta inmune humoral fueron estudiados por Rojas Companioni y Rodríguez Díaz (1998) en trabajadores de una fábrica de plaguicidas, de acuerdo con el riesgo de exposición. Estos autores reportan indicios de alteraciones en niveles lipídicos y parámetros de la inmunidad humoral, sugiriendo ampliar los estudios en este sentido.

Por otro lado, muchas de estas sustancias químicas representan peligros potenciales para la salud humana, pudiendo provocar alteraciones en el material genético y un aumento en el riesgo de desarrollo de algunos tipos de tumores. Distintos biomarcadores de

genotoxicidad han sido útiles como puntos relevantes en individuos ocupacionalmente expuestos a agentes genotóxicos, entre los que se encuentran las aberraciones cromosómicas (AC), los micronúcleos (MN), los intercambios de cromátidas hermanas (ICH) y el ensayo cometa (CO). Veintiséis trabajos reportan datos sobre biomarcadores de genotoxicidad, dos junto a colinesterasas y solo uno con enzimas, datos hematológicos y determinación de plaguicidas en sangre.

Por todo lo expuesto es posible afirmar que en nuestro país, el marcador bioquímico que más se utiliza es la colinesterasa, que limita el diagnóstico a la exposición a organofosforados y carbamatos. No existen hasta el momento reportes sobre otros marcadores bioquímicos en trabajadores expuestos a plaguicidas.

Por lo tanto sería importante analizar parámetros hematológicos, lípidos y la respuesta inmune humoral junto a biomarcadores de genotoxicidad en poblaciones laboralmente expuestas a plaguicidas con objetivo de estudiar su validez para ser aplicados en el chequeo periódico.

Tabla I. Biomarcadores de efecto, población estudiada y resultados obtenidos

	BIOMARCADOR UTILIZADO	POBLACIÓN	RESULTADOS	REFERENCIA
1	Aberraciones cromosómicas e Intercambio de Cromáticas hermanas	36 floricultores y 15 donadores sanos 3(Argentina)	Aumento de AC e ICH en floricultores	Dulout y col., 1985
2	Recuento y formula sanguínea, hemoglobina, hematocrito, GOT, GPT y Colinesterasa plasmática	40 floricultores ocupacionalmente expuestos a plaguicidas. (Argentina)	Disminución de Blancos en el 42% de la población. El resto de los análisis no mostraron desviaciones de los valores normales.	Albiano y col., 1986
3	Intercambio de cromátidas hermanas, hemograma, transaminasa glutámico oxalacética (GOT), transaminasa glutámico pirúvica (GPT), Colinesterasa, organoclorados y organofosforados en sangre periférica y esperma.	44 individuos expuestos a plaguicidas y 36 controles no expuestos. (Argentina)	Incremento en los eosinófilos y organoclorados, disminución en los glóbulos blancos, alteraciones en la movilidad en esperma. No se detectaron diferencias significativas en ICH, niveles de GOT, TGP, organofosforados y colinesterasa.	Lerda y Masiero, 1990
4	Intercambio de Cromátidas Hermanas	27 floricultores y 32 no-expuestos (Argentina)	Aumento de ICH en floricultores	Doulut y col., 1992
5	Aberraciones Cromosómicas e Intercambio de Cromátidas Hernmanas	30 trabajadores expuestos y 30 testigos (Colombia)	Sin diferencias	Hoyos y col., 1996
6	Colinesterasa	83 individuos (Brasil)	la actividad eritrocitaria fue de 0,81 y 0,74 (masculino y femenino) , la actividad plasmática de 0,69 y 0,68 hombres y mujeres)	Zelaine, 1997
7	Lípidos Respuesta Inmune Humoral	34 obreros de fábrica formuladora de plaguicidas.	Indicios no significativos de algunas posibles alteraciones en	Compagnoni y Díaz, 1998

		(Cuba)	los parámetros estudiados.	
8	Colinesterasa plasmática Glutamil transpeptidasa (g GT), transaminasas (GOT y GPT) Hemoglobina, Hematocrito, recuento y fórmula sanguínea	68 Agricultores (Lima, Perú)	Disminución de Colinesterasa Plasmática g Gt aumentada	Sarabia Nuñez, y col., 1998
9	Aberraciones Cromosómicas	24 trabajadores expuestos y 10 no expuestos (Brasil)	Aumento de AC en expuestos	Bregá y col., 1998
10	Micronúcleos	22 aplicadores y 16 testigos (Chile)	Sin diferencias	Venegas y col., 1998
11	Aberraciones Cromosómicas	23 expuestos y 23 testigos (Brasil)	Aumento de AC en expuestos	Antonucci y de Syllos Colus , 2000
12	Aberraciones Cromosómicas	20 expuestos y 16 testigos (Brasil)	Sin diferencias	D Arce y Syllos Colus, 2000
13	Colinesterasa Plasmática y Eritocitaria Hemograma Recuento De Plaquetas	71 Expuestos accidentalmente a Organosoforados (Paraguay)	62% Colinesterasa Plasmática Disminuida	Díaz y Col., 2001
14	Aberraciones Cromosómicas	41 expuestos y 41 testigos (Ecuador)	Aumento de Ac en expuestos	Paz y Miño, 2002
15	Aberraciones cromosómicas y Micronúcleos	31 floricultoras y 30 no expuestas (Colombia)	Diferencias significativas	Varona y col., 2003
16	Aberraciones cromosómicas y Cometa	45 aplicadores y 21 no expuestos (Ecuador)	Diferencias significativas	Paz y Miño y col., 2004
17	Micronúcleos	64 trabajadoras agrícolas y 30 testigos (Chile)	Diferencias significativas	Márquez y col., 2005
18	Aberraciones cromosómicas, Micronúcleos, Intercambio de cromátidas, Cometa	131 agricultores expuestos, 51 distribuidores y 77 testigos (Bolivia)	Diferencias significativas	Ascarruz y col., 2006
19	Cometa	24 expuestos y 21 no expuestos (Ecuador)	Diferencias significativas	Paz y Miño y col., 2007
20	Micronúcleos	29 expuestos a insecticidas y 30 testigos (Brasil)	Diferencias significativas	Kehdy y col., 2007
21	Micronúcleos y cometa	108 expuestos y 65 testigos (Brasil)	Diferencias significativas	Da Silva y col., 2008

22	Micronúcleos	29 expuestos y 37 no expuestos (Brasil)	Diferencias significativas	Bortoli de Moura y col., 2009
23	Micronúcleos	137 mujeres y 137 varones expuestos a glifosato (Chile)	Diferencias significativas	Bolognesi y col., 2009
24	Cometa	33 agricultores, y 33 no expuestos (Colombia)	Diferencias significativas	Muñoz y Aristizabal, 2009
25	Cometa	37 aplicadores y 20 testigos (Brasil)	Diferencias significativas	Remor y col., 2009
26	Aberraciones Cromosómicas	14 trabajadores rurales expuestos laboralmente a plaguicidas y 12 donantes urbanos, sin exposición laboral a sustancias agroquímicas (Córdoba, Argentina)	Mayor frecuencia de aberraciones cromosómicas en trabajadores rurales en comparación con el grupo de referencia	Mañas y col., 2009
27	Cometa	198 expuestos y 80 no expuestos (Bolivia)	Diferencias significativas	Larrea y col., 2010
28	Colinesterasa (ChE), acetilcolinesterasa (AChE), catalasa (CAT), peroxidación de lípidos (TBARS), Índice de Daño Ensayo Cometa (IDEC) e Índice de Daño Ensayo Reparación (IDER).	trabajadores frutihortícolas expuestos a plaguicidas: exposición directa (n = 45), exposición indirecta (n = 50) y controles (n = 50) (Santa Fe, Argentina)	Inhibición significativa de AChE en expuestos directos e indirectos; aumento en los niveles de TBARS en los directos; reducción de CAT significativa y aumento de IDEC e IDER en ambos grupos.	Simoniello y Col., 2010
29	Micronúcleos y cometa	108 expuestos y 65 no expuestos (Brasil)	Diferencias significativas	Rohr y col., 2011
30	Ensayos de Aberraciones Cromosómicas (AC), Micronúcleos (MN) y Cometa	32 pobladores de la ciudad de Marcos Juárez: 17 personas expuestas laboralmente y 15 personas expuestas ambientalmente	En ensayos de AC y MN, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Si se Observó un incremento	Peralta y col., 2011

		(Córdoba, Argentina)	estadísticamente significativo para el daño genético evaluado mediante el ensayo cometa	
31	Ensayo de Micronúcleos	30 personas en total: 20 laboralmente expuestas a diferentes agroquímicos y 10 sin exposición (Córdoba, Argentina)	Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de micronúcleos entre ambos grupos	Gentile y col., 2012
32	Cometa	30 expuestos y 30 no expuestos (Brasil)	Diferencias significativas	Kvitco y col., 2012
33	Cometa	81 expuestos y 46 no expuestos (Brasil)	Diferencias significativas	Benedetti y col., 2013
34	Alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gamma glutamiltransferasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FAL) Colinesterasa plasmática	38 aplicadores y 45 residentes de la misma zona. (Colombia)	aumento significativo en los niveles de aspartato amino transferasa, creatinina y ácido úrico y descenso de los niveles de colinesterasa plasmática	López y col., 2015

Bibliografía

1. Albertini RJ. Biomarker responses in human populations: towards a worldwide map. *Mutat. Res.* 1999; 428(1-2): 217-226.
2. Albiano N. 1998. Criterios para exámenes periódicos en trabajadores expuestos a agentes químicos. *Acta de Bioquímica Clínica Latinoamericana* 4: 447-449.
3. Albiano NF., E. Matos, R. Uizich, D. Loria, N. Sobel, F. Dulout. 1986. Efectos sobre la salud por el uso prolongado de plaguicidas. Estudio clínico-bioquímico. *Acta Bioquímica Química Latinoamericana* 20(1): 67-72.
4. Arango SS. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública* 2011; 30(1): 75-82
5. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Therap.* 2000; 69(1): 89-95
6. Companioni, D. R y T. R. Díaz. 1998. Monitoreo Biológico para aplicar a los Trabajadores de una fábrica de Plaguicidas. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología* 36(3):179-84.
7. Díaz V, N. Pistilli, R. Guillén, M. Melgarejo, G. Velázquez. 2001. Valores Hematológicos en individuos expuestos accidentalmente a insecticidas organofosforados. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud* 1(1): 1-4. ISSN 1812-9528.
8. Dreisbach R. y W. Robertson. 1988. Manual de toxicología clínica, prevención, diagnóstico y tratamiento. México D.F.: Manual Moderno.
9. Estevez M. 1997. Avaliação biológica de trabalhadores rurais expostos a insecticidas organofosforados. *Revista Brasileira de Análisis Clínicos* 99 (2).
10. Ferro E, ME. Zorrilla y G. Velázquez. Seguimiento de la actividad de colinesterasas en un caso de intoxicación triclorfon. 1993. *Annual Reports, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud.* 69: 113-117.
11. García López JA. Revisión crítica de métodos para determinación de actividad de colinesterasa. 1989. *Revista de la Asociación Española de Farmacéuticos Analistas* 14: 209-216.
12. Gentile, N., F. Mañas, B. Bosch, L. Peralta, N. Gorla y D. Aiassa. 2012. Micronucleus assay as a biomarker of genotoxicity in the occupational exposure to agrochemicals in rural workers. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 88(6): 816-822. [doi:10.1007/s00128-012-0589-8](https://doi.org/10.1007/s00128-012-0589-8) EEUU. Print ISSN 0007-4861 Online ISSN: 1432-0800. ISI IF.
13. Gil F, Pla A. Biomarkers as biological indicators of xenobiotic exposure. *J Appl Toxicol* 2001; 21 (4): 245-55.

14. Khan D, Bhatti M, Khan F, Naqvi S, Karam A (2008) Adverse Effects of Pesticide Residues on Biochemical Markers in Pakistani Tobacco Farmers. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 1: 274-282
15. Lerda, D. y B. Masiero. 1990. "Estudio citogenética, bioquímico y de la función reproductiva en personas expuestas a plaguicidas". *Acta Bioquímica Clínica* 24 (3): 247-255.
16. Lock EA, Bonventre JV. Biomarkers in translation; past, present and future. *Toxicology* 2008; 245(3): 163-166.
17. López K, C. Pinedo y M. Zambrano. 2015. Prácticas de Salud Ocupacional y niveles de biomarcadores séricos en aplicadores de plaguicidas de cultivos de arroz en Natagaima-Tolima, Colombia. *Rev. Toxicol* (2015) 32: 102-106
18. Mañas, F., L. Peralta, N. Gorla, B. Bosch, D. Aiassa. 2009. Aberraciones cromosómicas en trabajadores rurales de la Provincia de Córdoba expuestos a plaguicidas. *Journal of Basic an Applied Genetics* 20(1):9-13. ISSN 1666-0390. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-62332009000100002&lng=es.
19. Parrón T, Hernández AF, Pla A, Villanueva E. Clinical and biochemical changes in greenhouse sprayers chronically exposed to pesticides. *Hum Exp Toxicol* 1996; 15: 957-963
20. Peralta, L., F. Mañas, N. Gentile, B. Bosch, Á. Méndez y D. Aiassa. 2011. Evaluación del daño genético en pobladores de Marcos Juárez expuestos a plaguicidas: estudio de un caso en Córdoba, Argentina. *Diálogos. Revista Científica de Psicología, Ciencias Sociales, Humanidades y Ciencias de la Salud*. UNSL. 2(1):7-26. ISSN 1852-8481.
21. Sarabia Nuñez C, L. Negrón Ballarte, M. Meléndez Serrano y RM. Pérez González. 1998. Estudio bioquímico clínico en personas ocupacionalmente expuestas a la acción de agroquímicos y efectos de su uso frecuente sobre la salud. *Ciencia e Investigación* 1(1): 1-18.
22. Schulte PA, Hauser JE. The use of biomarkers in occupational health research, practice, and policy. *Toxicology Letters*. 2011 Mar.
23. Silins I, Högberg J. Combined toxic exposures and human health: biomarkers of exposure and effect. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8 (3): 629-47.
24. Simoniello, M. F.; E. C. Kleinsorge y M. A. Carballo. 2010. Evaluación bioquímica de trabajadores rurales expuestos a pesticidas. *MEDICINA (Buenos Aires)* 70:489-498.
25. Tambor V, Fucíková A, Lenco J, Kacerovský M, Reháček V, Stulík J, et al. Application of proteomics in biomarker discovery: a primer for the clinician. *Physiol Res*. 2010; 59(4): 471-497.
26. Zelaine, L. Atividade da acetilcolinesterasa de individuos não expostos a insecticidas fosforados. *Revista Brasileira de Análisis Clínicos* 1997; Vol 29 (1): 16-18.

Recibido: 23/0216

Aceptado: 27/02/16