

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los estudios de biomonitorización de poblaciones humanas laboralmente expuestas a diferentes agentes, constituyen en la actualidad el objetivo de numerosos estudios. Cualquier exposición a productos peligrosos debe ser evitada en la medida de lo posible. Los individuos que, debido a su trabajo, están en contacto directo con productos tóxicos o genotóxicos ven incrementada la probabilidad de sufrir efectos adversos sobre su salud y, es por ello, que han sido y son el objeto de estudio de numerosas investigaciones, principalmente epidemiológicas y toxicológicas. Por ejemplo, en el estudio de Somorovska y col. (1999) se muestra que los trabajadores de una planta de laminación de plástico presentan valores más elevados de aberraciones cromosómicas y de roturas en el DNA y más variaciones en los parámetros inmunológicos, que los individuos control. Otros estudios, como los de Borba y col. (1996) y Schoket y col. (1995), demuestran que los trabajadores portugueses de una fábrica de fibras textiles y los expuestos a aluminio, respectivamente, presentan diferencias significativas respecto al grupo de referencia, tanto en marcadores internos de dosis como en marcadores citogenéticos.

Pero no todas las exposiciones ocupacionales a agentes potencialmente peligrosos se traducen en un incremento de daño o en alteraciones inmunológicas o bioquímicas. Así, en el estudio de Surrallés y col. (1997), no se observa un aumento de anomalías cromosómicas, a pesar de que la exposición de los individuos sea a benceno, un reconocido agente clastogénico y carcinogénico en humanos.

Esto pone de manifiesto la dificultad de los estudios de biomonitorización, ya sea en la elección del marcador más adecuado para detectar los efectos del agente implicado, en la elección de la población, en el tamaño de la muestra, etc.

Los estudios de biomonitorización de poblaciones agrícolas de los que se tiene constancia por su publicación en revistas científicas especializadas, se vienen realizando desde principios de los años 70. Como era de esperar, existe una elevada diversidad de resultados dependiendo del biomarcador analizado y de la población estudiada. Después de un amplio trabajo de búsqueda, se ha recopilado toda la información disponible hasta el momento sobre los trabajos de biomonitorización citogenética de poblaciones agrícolas expuestas a plaguicidas (ver Anexo 2), clasificada según el biomarcador empleado. Tal como se puede observar, los biomarcadores más utilizados son, por este orden, CA, SCE, MN y SCGE. Existe una discrepancia de resultados bastante elevada. Unos obtienen un resultado citogenético positivo (Desi y col., 1990; De Ferrari y col., 1991; Carbonell y col., 1995a;

Bolognesi y col., 1998), y otros negativo (Carbonell y col., 1993; Venegas y col., 1998; Au y col., 1999), independientemente de las diferencias o similitudes entre las poblaciones estudiadas.

Llegar a obtener conclusiones consistentes y específicas sobre el daño citogenético causado por los diferentes plaguicidas es muy difícil, casi imposible, debido a que generalmente los trabajadores agrícolas no se dedican a un único tipo de cultivo y, por lo tanto, las necesidades en función de plagas, de conservación y contaminación de los cultivos, son diferentes en cada situación y acaban utilizando mezclas complejas de diferentes compuestos.

Para responder al objetivo principal planteado de si la exposición laboral a plaguicidas en varios colectivos europeos se traduce en un incremento de daño genético, reflejado en la frecuencia de micronúcleos, tanto en linfocitos de sangre periférica como en células epiteliales de descamación de la mucosa bucal, se han realizado una serie de trabajos particulares y se ha procedido a una evaluación global de los mismos. A continuación se van a presentar los resultados obtenidos.

Como queda reflejado en los artículos que hemos publicado (Artículos 1 al 5), se han estudiado diferentes poblaciones agrícolas y sus respectivos controles, procedentes de Grecia, España, Polonia y Hungría, con un total de 478 individuos analizados (Tabla 2). Como se puede apreciar, el orden seguido para referirnos a los diferentes países no se corresponde con el orden de publicación de los artículos. Se ha adoptado esta ordenación debido a las codificaciones originales del proyecto y por las diferencias entre los países Mediterráneos y los del Este de Europa.

Los 247 trabajadores agrícolas analizados se caracterizan por una actividad agrícola intensa y una exposición continua a mezclas de plaguicidas. Los trabajadores de Grecia y España trabajan principalmente en invernaderos, mientras que los de Polonia y Hungría trabajan también al aire libre. Una característica común a todos los grupos es el tipo de cultivos, que principalmente son de vegetales y de plantas ornamentales; así como la forma de aplicación de los plaguicidas, que todos la realizan por encima de la cabeza, excepto en Hungría donde la aplicación se realiza mayoritariamente por debajo de la cabeza, lo que se puede relacionar con un menor nivel de exposición a nivel de la nariz y de la boca, que constituyen vías importantes de entrada de los plaguicidas al organismo.

El tiempo que los trabajadores llevan expuestos a los plaguicidas es también un factor a tener en cuenta. Se han podido establecer dos grupos, en relación a los años de exposición ocupacional a los plaguicidas (Tabla 2). Por una parte, el grupo de los países mediterráneos

(Grecia y España) y, por otro, los del Este de Europa (Polonia y Hungría). La media de años trabajados en contacto con plaguicidas del primer grupo se sitúa alrededor de los 9 años, tiempo inferior a los 16-18 años de exposición de los países del Este, lo que conduce a unas diferencias altamente significativas (*t-test*, $P \leq 0,001$).

		Grecia		España		Polonia		Hungría		Total	
		<i>n</i>	Media ± EE								
Edad	C ♀♂	66	43,94 ± 1,11	51	38,53 ± 1,35	49	38,53 ± 1,56	65	45,05 ± 0,96	231	41,91 ± 0,64
		41	45,88 ± 1,23	51	38,53 ± 1,35	49	38,53 ± 1,56	53	44,62 ± 1,14	194	41,75 ± 0,70
		25	40,76 ± 2,01	-	-	-	-	12	46,92 ± 1,28	37	42,76 ± 1,48
	E ♀♂	50	42,98 ± 1,60	60	32,78 ± 1,15	50	39,14 ± 1,40	84	41,98 ± 0,73	244	39,34 ± 0,63
		30	42,47 ± 2,31	60	32,78 ± 1,15	50	39,14 ± 1,40	58	41,50 ± 0,95	198	38,41 ± 0,72
		20	43,75 ± 2,06	-	-	-	-	26	43,04 ± 1,03	46	43,35 ± 1,05
Años exposición plaguicidas	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	E	50	8,62 ± 1,13	63	9,82 ± 1,03	50	16,28 ± 1,10	84	18,75 ± 0,89	247	13,92 ± 0,58
Alcohol (g etanol/semana)	C	66	119,25 ± 23,1	50	113,58 ± 11,2	49	99,41 ± 16,3	65	65,58 ± 15,5	230	98,62 ± 9,06
	E	50	51,56 ± 10,47	62	107,29 ± 14,1	50	127,48 ± 17,7	84	93,17 ± 16,2	246	95,24 ± 7,92
Nº no fumadores ¹	C	45	68,2 %	14	27,5 %	20	40,8 %	47	72 %	126	54,5 %
	E	33	66,0 %	26	41,3 %	27	54,0 %	45	53,6 %	131	53,0 %
Nº ex fumadores ¹	C	21	31,8 %	6	11,8 %	1	2,0 %	5	7,7 %	33	14,3 %
	E	17	34,0 %	2	3,2 %	5	10,0 %	9	10,7 %	33	13,4 %
Nº fumadores (cig/día)	C	0	-	31	18,58 ± 1,63	28	18,07 ± 1,50	13	14,15 ± 1,88	72	17,58 ± 0,97
	E	0	-	35	18,94 ± 1,79	18	18,00 ± 1,63	30	18,67 ± 1,87	83	18,6 ± 1,06
Carnes rojas ²	C	66	1,63 ± 0,13	18	2,03 ± 0,32	49	3,31 ± 0,25	65	3,12 ± 0,27	198	2,57 ± 0,13
	E	50	1,66 ± 0,13	34	2,21 ± 0,29	50	3,84 ± 0,20	84	3,82 ± 0,25	218	3,08 ± 0,13
Pescado ²	C	66	1,31 ± 0,11	26	2,33 ± 0,25	49	1,08 ± 0,11	65	0,54 ± 0,13	206	1,14 ± 0,07
	E	50	1,23 ± 0,12	35	1,62 ± 0,20	50	1,18 ± 0,10	84	0,42 ± 0,07	219	0,97 ± 0,06
Vegetales crudos ²	C	65	4,86 ± 0,40	26	6,37 ± 0,26	49	4,24 ± 0,36	65	5,28 ± 0,31	205	5,04 ± 0,19
	E	50	4,26 ± 0,37	39	5,40 ± 0,33	50	4,90 ± 0,32	84	5,17 ± 0,28	223	4,94 ± 0,17
Vegetales cocidos ²	C	66	1,91 ± 0,20	30	5,08 ± 0,44	49	3,39 ± 0,36	65	4,68 ± 0,34	210	3,56 ± 0,18
	E	50	2,72 ± 0,32	38	3,70 ± 0,39	50	4,40 ± 0,32	84	5,12 ± 0,26	222	4,17 ± 0,17
Fruta (g/ día)	C	64	308,59 ± 34,9	47	239,04 ± 30,7	49	212,96 ± 22,1	65	247,92 ± 26,9	225	255,7 ± 15,0
	E	49	243,88 ± 21,1	46	145,22 ± 29,5	50	200,80 ± 23,8	84	323,94 ± 26,9	229	244,02 ± 14,3

¹: %; ²: veces por semana. C: controles; E: expuestos a plaguicidas.

Tabla 2. Edad, hábitos de consumo y algunas características nutricionales de las poblaciones analizadas en el estudio.

Otro dato relevante es que casi el 80% de los trabajadores agrícolas expuestos a plaguicidas participantes en el estudio afirman utilizar algún tipo de medida de protección, como botas, guantes, máscaras, etc. Muchas veces estas medidas de protección son anticuadas y/o mal utilizadas, de otro modo no se entiende que un 21,5% de estos trabajadores hubiese sufrido algún tipo de intoxicación en los últimos meses. La mayoría de estas intoxicaciones fueron por contacto dérmico y por inhalación, y se manifestaron con dermatitis, eczemas, irritación de ojos y nariz, vómitos y mareos, como síntomas principales.

La parte de discusión de los resultados ha sido bastante difícil de estructurar debido al volumen de información existente. Se han creado cinco grandes apartados: el primero en el que se presentan los resultados obtenidos de los análisis citogenéticos: tanto de linfocitos de sangre periférica, como de las células de descamación epitelial de la mucosa bucal. El segundo apartado hace referencia al daño citotóxico relacionado con la exposición a los plaguicidas. El tercero abarca toda la información sobre los factores de confusión que pueden influir en las variables citogenéticas analizadas, seguido de una pequeña discusión sobre el efecto del genotipo en la exposición a plaguicidas y, para finalizar, se discute el estudio longitudinal llevado a cabo en la población almeriense, para determinar si existen diferencias en la exposición a plaguicidas en función del periodo estacional.

La presentación sigue un formato que va de lo general a lo particular, primero se presentan los resultados del análisis conjunto (Artículo 5), con un tamaño muestral grande, necesario para responder a la pregunta de los objetivos, seguido de los comentarios individualizados de cada artículo.

5.1. Evaluación citogenética de los agricultores expuestos a plaguicidas vs los controles

5.1.1. BNMN en linfocitos de sangre periférica

En la tabla 3 se pueden observar las medias de las variables citogenéticas evaluadas. Aunque se hace referencia tanto a BNMN como a MNL, se considera que las células BNMN representan un parámetro más apropiado para interpretar los resultados, al tener en cuenta las células que han sufrido daño, más que el número de MN observado (MNL). Sin embargo, el valor de MNL posee un cierto interés ya que, en determinadas circunstancias, puede ayudar a discernir la forma de actuación de los productos. De todas formas, los resultados obtenidos no

evidencian notables diferencias entre BNMN y MNL. Los análisis estadísticos se han realizado tanto para BNMN como para MNL, obteniendo al final los mismos resultados; existiendo únicamente pequeñas discrepancias en el artículo 4.

		Grecia		España		Polonia		Hungria		Total	
		n	Media ± EE	n	Media ± EE	n	Media ± EE	n	Media ± EE	N	Media ± EE
BNMN	Controles	66	14,42 ± 1,29	50	7,34 ± 0,64	49	17,67 ± 1,14	53	9,15 ± 0,91	218	12,25 ± 0,60
	♂	41	12,90 ± 1,20	50	7,34 ± 0,64	49	17,67 ± 1,14	41	8,07 ± 0,96	181	11,56 ± 0,59
	♀	25	16,92 ± 2,77	-	-	-	-	12	12,83 ± 2,09	37	15,59 ± 2,00
	Expuestos	50	11,12 ± 0,82	63	8,70 ± 0,74	50	18,28 ± 1,28	76	9,30 ± 0,70	239	11,40 ± 0,49
	♂	30	10,90 ± 0,98	63	8,70 ± 0,74	50	18,28 ± 1,28	50	9,46 ± 0,88	193	11,72 ± 0,57
	♀	20	11,45 ± 1,45	-	-	-	-	26	9,00 ± 1,16	46	10,07 ± 0,92
MNL	Controles	66	16,38 ± 1,50	50	8,00 ± 0,71	49	20,10 ± 1,34	53	10,30 ± 0,97	218	13,82 ± 0,69
	♂	41	14,68 ± 1,44	50	8,00 ± 0,71	49	20,10 ± 1,34	41	9,07 ± 1,01	181	13,03 ± 0,68
	♀	25	19,16 ± 3,16	-	-	-	-	12	14,50 ± 2,19	37	17,65 ± 2,26
	Expuestos	50	12,22 ± 0,93	63	9,59 ± 0,87	50	20,16 ± 1,39	76	10,22 ± 0,81	239	12,55 ± 0,55
	♂	30	12,33 ± 1,20	63	9,59 ± 0,87	50	20,16 ± 1,39	50	10,64 ± 1,04	193	13,03 ± 0,64
	♀	20	12,05 ± 1,51	-	-	-	-	26	9,42 ± 1,27	46	10,57 ± 0,98
CBMN	Controles	56	0,87 ± 0,10	45	1,54 ± 0,26	48	0,96 ± 0,18	64	0,99 ± 0,25	213	1,06 ± 0,10
	♂	34	0,78 ± 0,11	45	1,54 ± 0,26	48	0,96 ± 0,18	52	1,12 ± 0,31	179	1,12 ± 0,12
	♀	22	1,00 ± 0,17	-	-	-	-	12	0,41 ± 0,15	34	0,79 ± 0,13
	Expuestos	47	0,72 ± 0,12	58	1,78 ± 0,27	49	0,79 ± 0,11	74	0,81 ± 0,12	228	1,03 ± 0,09
	♂	28	0,69 ± 0,16	58	1,78 ± 0,27	49	0,79 ± 0,11	55	0,88 ± 0,14	190	1,10 ± 0,10
	♀	19	0,76 ± 0,16	-	-	-	-	19	0,60 ± 0,16	38	0,68 ± 0,11
MNCB	Controles	56	1,00 ± 0,12	45	1,45 ± 0,25	48	1,05 ± 0,20	64	1,18 ± 0,33	213	1,18 ± 0,12
	♂	34	0,86 ± 0,14	45	1,45 ± 0,25	48	1,05 ± 0,20	52	1,33 ± 0,40	179	1,22 ± 0,14
	♀	22	1,20 ± 0,21	-	-	-	-	12	0,50 ± 0,19	34	0,95 ± 0,16
	Expuestos	47	0,77 ± 0,12	58	1,89 ± 0,30	49	0,94 ± 0,17	74	0,88 ± 0,14	228	1,12 ± 0,10
	♂	28	0,75 ± 0,17	58	1,89 ± 0,30	49	0,94 ± 0,17	55	0,95 ± 0,18	190	1,20 ± 0,12
	♀	19	0,81 ± 0,18	-	-	-	-	19	0,65 ± 0,17	38	0,73 ± 0,12
CBPI	Controles	66	1,88 ± 0,02	50	1,82 ± 0,02	49	1,62 ± 0,03	53	1,51 ± 0,02	218	1,72 ± 0,01
	♂	41	1,92 ± 0,02	50	1,82 ± 0,02	49	1,62 ± 0,03	41	1,52 ± 0,03	181	1,72 ± 0,01
	♀	25	1,83 ± 0,02	-	-	-	-	12	1,48 ± 0,03	37	1,72 ± 0,03
	Expuestos	50	1,76 ± 0,02	63	1,86 ± 0,02	50	1,57 ± 0,02	76	1,32 ± 0,01	239	1,61 ± 0,01
	♂	30	1,75 ± 0,03	63	1,86 ± 0,02	50	1,57 ± 0,02	50	1,27 ± 0,02	193	1,61 ± 0,02
	♀	20	1,78 ± 0,03	-	-	-	-	26	1,41 ± 0,02	46	1,57 ± 0,03

* Para el CBPI se contaron un total de 500 células por donante.

BNMN, linfocitos binucleados con micronúcleos; MNL, número total de MN en linfocitos; CBMN, células bucales con micronúcleos; MNCB, número total de MN en células bucales; CBPI, índice de proliferación con bloqueo de la citocinesis.

Tabla 3. Valores medios (± EE) de los parámetros citogenéticos evaluados en las poblaciones estudiadas (%)*.

A la hora de analizar las cuatro poblaciones conjuntamente (Artículo 5), en el modelo de análisis se ha tenido en cuenta el hecho de que provienen de países distintos y que cada una tiene características diferentes a las otras.

A continuación, en la tabla 4 se resumen los resultados finales obtenidos, después del análisis estadístico del conjunto de las cuatro poblaciones, para BNMN y CBPI. Tal y como puede observarse, la exposición a los plaguicidas no ha supuesto un aumento significativo de las frecuencias de BNMN, es decir, el hecho de ser agricultor laboralmente expuesto a tales compuestos químicos no se refleja en un incremento de daño genético en forma de BNMN.

	<i>BNMN</i> <i>Significación</i>	<i>CBPI</i> <i>Significación</i>
Exposición	0,225	< 0,0001
Edad	< 0,0001	0,0001
PS	< 0,0001	< 0,0001
PS*Exposición	0,018	< 0,0001
PS*Edad	0,015	-
Modelos	R ² = 0,299 P < 0,0001	R ² = 0,610 P < 0,0001

N = 454 PS, País-sexo.

Tabla 4. Resultados del modelo final (GLZ) para BNMN y CBPI.

Si nos fijamos en la tabla 3, podemos observar una elevada heterogeneidad en cuanto a las medias de BNMN y MNL. Esta heterogeneidad está en concordancia con los resultados obtenidos por otros autores (Tabla 5). La frecuencia basal de micronúcleos en linfocitos humanos presenta un valor promedio de $7,8 \pm 5,2$ para 1000 células (intervalo de 3 a 23), siendo la edad y el sexo factores de confusión (Surrallés y Natarajan, 1997). La media de BNMN de los cuatro grupos controles evaluados es de $12,25 \pm 0,60$ (MNL, $13,82 \pm 0,69$), bastante superior a la encontrada por Surrallés y Natarajan (1997). Sin embargo, los valores obtenidos no difieren demasiado de los encontrados por Venegas y col., (1998), $10,69 \pm 2,08$, y claramente inferiores a los encontrados por Titenko-Holland y col., (1997), $18,7 \pm 7,6$, y por Davies y col., (1998), $21,76 \pm 1,50$ BNMN.

En esta tabla también se pueden observar los valores citogenéticos de MN de distintos grupos de trabajadores expuestos a plaguicidas. Siguiendo con la tónica general de los

ensayos de biomonitorización, se detecta una elevada heterogeneidad en los resultados. Se debe tener en cuenta que las condiciones de realización de los diferentes estudios no han sido las mismas y que las poblaciones tampoco han estado expuestas a los mismos productos.

Referencia	Tipo celular	Controles	Expuestos a plaguicidas	N	[Cyt-B]	Comentarios/Origen
Bolognesi y col., 1993a,b,c	MNL	6,67±0,36 ♂6,23±0,34 ♀9,89±1,12	8,57±0,58* ♂7,90±0,61 ♀11,10±1,41*	2000	3µg/mL	Poisson -P<0,05 exp vs cont Liguria (Italia)
Scarpato y col., 1996a	MNL	3,88±0,30	Bajo 3,84±0,51 Alto 4,05±0,46	2000	3µg/mL	♂= 3,85±0,31 ♀=3,99±0,32 Toscana (Italia)
Scarpato y col., 1996b	MNL	a) 4,1±2,1 b) 7,4±3,0	a) 4,1±2,7 b) 7,3±2,6	2000	3µg/mL	Toscana (Italia)
Da Silva y col., 1997	MNL	2,5	9,0*	500	3µg/mL	São Paulo (Brasil)
Joksic y col., 1997	MNL	Control referente a)5,09±2,53 c)5,20±2,01 Control rural a)5,90±3,44 c)9,63±5,69	a) 5,41±3,67 b) 39,92±12,31	1000	4µg/mL	Belgrado (Yugoslavia)
Titenko-Holland y col., 1997	MNL BNMN	20,6±9,1 ♂24,2±9,2 ♀16,0±7,1 18,7±7,6 ♂21,5±7,2 ♀15,0±6,7	18,5±8,6 ♂18,3±7,4 ♀19,2±12,1 17,1±7,6 ♂17,0±6,7 ♀19,0±10,5	1000	5µg/mL	California (EEUU)
Calvert y col., 1998	BNMN	c⊕ 10,44±6,99 c⊖ 10,41±4,61	c⊕ 10,81±6,12 c⊖ 10,48±5,25	1000	-	media±DE c⊕: cinetocoro positivo c⊖: cinetocoro negativo Florida (EEUU)
Davies y col., 1998	BNMN	21,76±1,50	19,20±1,70	2000	6µg/mL	media± DE Canadá
Venegas y col., 1998	MNL BNMN	11,69±2,26 10,69±2,08	13,54±1,89 12,73±1,73	1000	6µg/mL	Chile
Windham y col., 1998		18,5±6,3	17,8±7,2	-	-	California (EEUU)
Falck y col., 1999	MNL BNMN	7,2±2,9 6,8±2,6	8,0±2,7 7,3±2,3	-	BrdU 1µg/mL	media±DE Se trata con BrdU 0.5-1µg/mL (los 2 resultados muy parecidos) Toscana (Italia)

N: número de linfocitos binucleados analizados; [Cyt-B]: concentración de citocalasina-B utilizada en el ensayo. * significativamente superior al control

Tabla 5. Valores de MN y BNMN expresados en % (media±EE), obtenidos por distintos autores, en linfocitos de sangre periférica de trabajadores expuestos a plaguicidas.

En principio, estas diferencias pueden ser atribuidas tanto a los llamados factores de confusión (edad del grupo de estudio, dieta,...), como también a aspectos metodológicos (concentración y tipo de reactivos utilizados, tiempo), manipulación de las muestras y recuento (Surrallés y Natarajan, 1997). Sin embargo, todos los resultados presentados en esta sección han sido analizados “a ciegas” por la misma persona, para cada variable citogenética estudiada, por lo que se tiende a pensar más en variaciones geográficas.

En este modelo también se consideró la interacción PS (País-Sexo)*Exposición (ver el apartado de Factores de Confusión), para ver si se podía extraer algo más de información, ya que Polonia mostraba la mayor frecuencia de BNMN. Sin embargo, la población de Polonia seguía mostrando los valores más altos de BNMN en todas las combinaciones posibles (control, expuesto, hombre, mujer) (Figura 9). Además, no se observaron diferencias entre controles y expuestos de Polonia (también ver artículo 3).

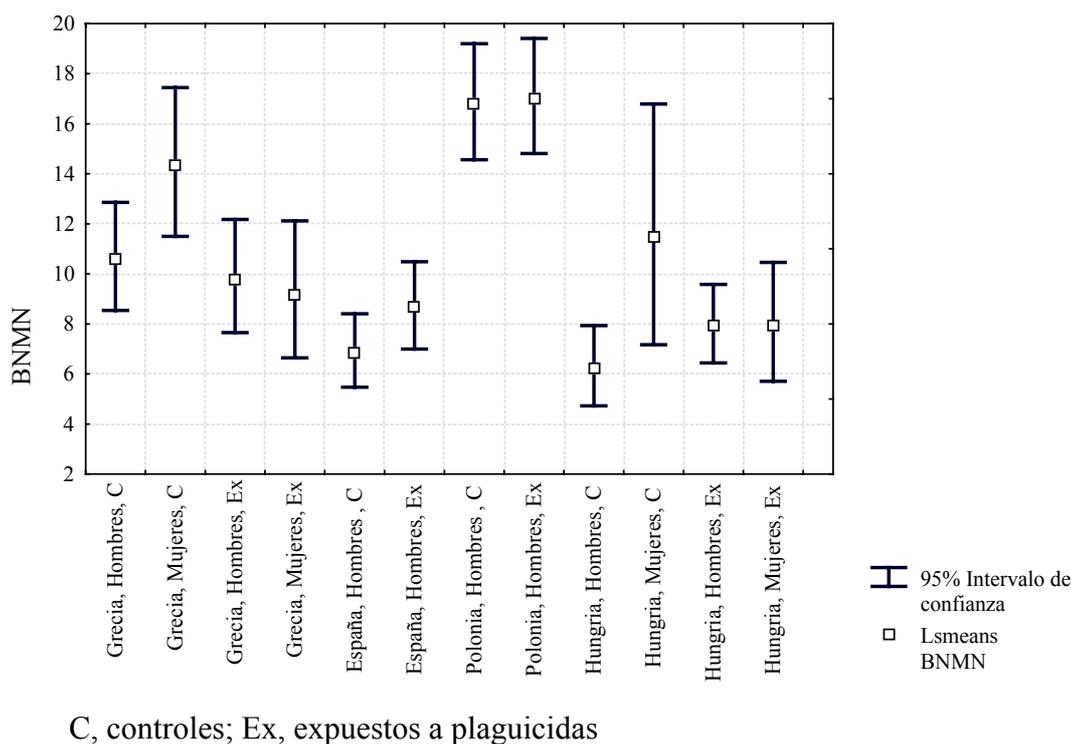


Figura 9. Niveles de BNMN según el país de origen, la exposición y el sexo (Lsmeans e intervalos de confianza).

Estos resultados son los que cabía esperar después de haber analizado cada población individualmente y no haber obtenido diferencias entre los valores correspondientes a las BNMN de controles y expuestos. De todos modos, el hecho de juntar todos los datos y

tratarlos como un todo, nos puede dar una mejor visión global. Si nos fijamos en el artículo número 1, en el que se analiza con detalle la población de la provincia de Almería, se puede observar que la población agrícola muestra unos niveles de BNMN y MNL ligeramente superiores a los niveles del grupo control, aunque estos no alcanzan la significación estadística. En el siguiente artículo, número 2, se realiza el mismo análisis pero con individuos de la zona de Małopolska en Polonia. Aquí se observa que los niveles de BNMN y MNL son muy similares en los dos grupos de estudio (controles y expuestos), no encontrándose diferencias significativas. Continuando con las poblaciones incluidas en el proyecto CT96-0300, se estudiaron un grupo control y un grupo de agricultores expuestos a plaguicidas de la zona de Nea Makri en Grecia (Artículo 3). En este caso, igual que en los casos anteriores, tampoco se obtuvieron resultados diferentes en el análisis estadístico de los MN. Finalmente se realizó otro análisis (repetiendo todos los procesos anteriormente descritos), con una población del sudeste de Hungría (Artículo 4). Los resultados de la comparación del grupo control con el grupo expuesto para las BNMN no revela la existencia de incrementos en la frecuencia de BNMN en los agricultores. En este mismo trabajo, se estudió por separado el grupo de individuos expuestos, subdividiéndolo en moderadamente y altamente expuestos, según los niveles de acetilcolin esterasa en plasma. Al comparar los aplicadores de plaguicidas con los que no lo son, se observa un incremento significativo de BNMN en los aplicadores. Otros trabajos, como el de Falck y col. (1999), han obtenido resultados parecidos, evidenciando que los trabajadores de invernaderos que pulverizan plaguicidas tienen niveles superiores de MN. Un elevado porcentaje de la población altamente expuesta (Artículo 4) trabaja exclusiva o parcialmente como aplicador y, aunque afirman utilizar las medidas de protección adecuadas, todos ellos se intoxicaron con plaguicidas en los años previos a la investigación, por lo que las medidas de protección se ponen en duda.

5.1.2. MN en células de descamación de la mucosa bucal

En el análisis global se analizaron las células con micronúcleos, ya que en los estudios previos (Artículos 1 al 4) se habían evaluado simultáneamente con los MN totales en células bucales y no se había observado ninguna diferencia en los resultados obtenidos, ya que la mayoría de células contenían un solo MN. Así pues, al final (Artículo 5) se evaluaron únicamente las CBMN.

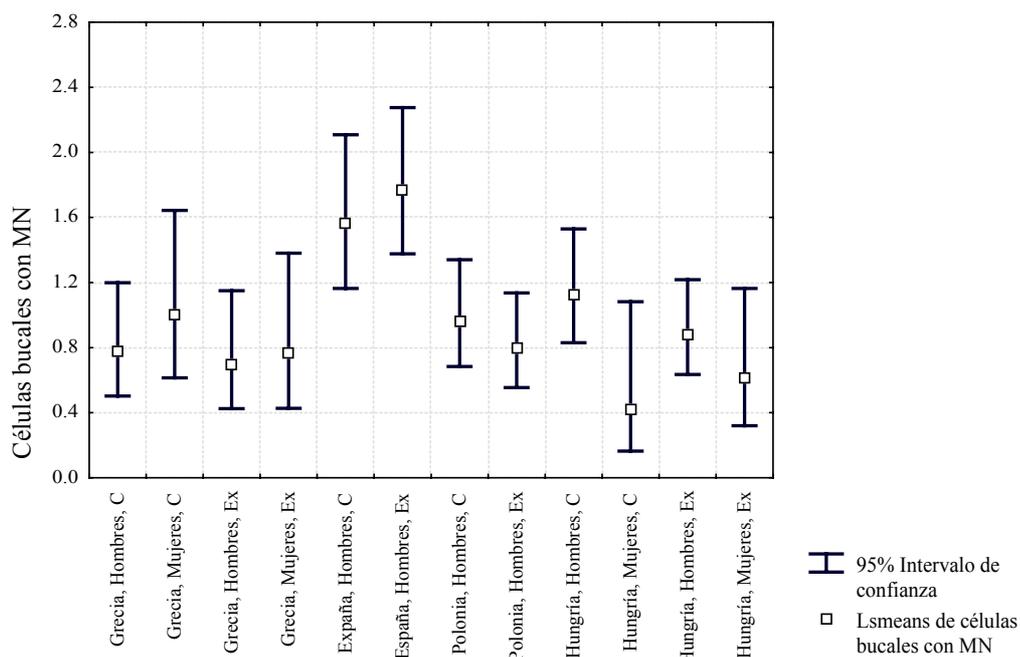
No se encontró ninguna diferencia en la frecuencia de CBMN entre trabajadores expuestos a plaguicidas y el grupo no expuesto (Tabla 6). Al igual que con MN en linfocitos,

se analizó la relación PS*Exposición, obteniendo como resultado que en la población española, tanto los expuestos a plaguicidas como los no expuestos, presentaban valores significativamente superiores al resto de poblaciones estudiadas (Figura 10).

	CBMN		
	gl	Significación	Valor/gl
Exposición	1	0,717	
Alcohol	1	0,856	
PS	5	< 0,0001	
PS*Exposición	5	0,755	
Modelo	426		0,949

$N = 439$; gl, grados de libertad; PS, país-sexo.

Tabla 6. Resultados de la regresión binomial negativa para las células bucales con micronúcleos (CBMN).



C, controles; Ex, expuestos a plaguicidas

Figura 10. Niveles de CBMN según el país de origen, la exposición y el sexo (lsmeans intervalos de confianza).

De los datos que se recogen en estos momentos en la literatura científica, únicamente el grupo de Gómez-Arroyo y col. (2000) ha encontrado un incremento de la frecuencia de MN en células de mucosa bucal en agricultores. Sin embargo, estos autores encontraron niveles de MN bastante altos (3,8 MN en controles y 10 MN en expuestos, en 1000 células), comparados con los obtenidos en las poblaciones del presente trabajo.

Retomando la discusión sobre los MN en las células de exfoliación de la mucosa bucal, cabe comentar que, al igual que con las BNMN, existe una elevada variabilidad de resultados en la literatura. Así, diferentes poblaciones controles presentan valores de 0,3-0,4‰ células bucales con MN (Sarto y col., 1987, 1990; Tolbert y col., 1992; Rosin y col., 1994; Karahalil y col., 1999); 2,7‰ (Livingston y col., 1990); 4,7‰ (Stich y Rosin, 1983b) y 8,4‰ (Özkul y col., 1997).

Si nos fijamos en cada población por separado, observamos que, en ningún caso (Artículos 1-2-3-4), el número de CBMN de los trabajadores expuestos a plaguicidas es significativamente superior al de los controles; incluso ocurre que los valores del grupo control son ligeramente superiores (artículos 2, 3, 4), sin ninguna causa aparente e identificada.

5.1.3. Comentario general sobre la evaluación citogenética

El hecho de no haber encontrado un incremento significativo de MN en los trabajadores agrícolas expuestos a plaguicidas nos indica simplemente que no se han producido roturas ni pérdidas cromosómicas a niveles estadísticamente significativos. Esta falta de daño genético no se puede atribuir a una baja exposición, ya que todas las poblaciones analizadas desarrollan una intensa actividad agrícola. Quizás el punto más importante esté en los productos utilizados. En las poblaciones estudiadas por nosotros, una amplia variedad de productos son utilizados en mayor o menor proporción (Tabla 7). La gran mayoría están clasificados como bastante seguros, aunque realmente muchos están probados únicamente en animales de laboratorio y de manera individual (no en mezclas).

Existen algunas diferencias entre los países y los productos utilizados, pero si nos fijamos en las principales familias se comprueba que la mayoría de productos pertenecen a los tres grupos siguientes: piretroides, carbamatos y organofosforados. Un aspecto a destacar es la utilización de antibiótico en Almería, de uso poco común en los otros lugares. Si comparamos con otros estudios de biomonitorización de agricultores, se comprueba que generalmente se utiliza un mayor número de productos que los utilizados por las poblaciones aquí estudiadas.

Tabla 7. Frecuencia de uso (%) de los plaguicidas más utilizados por los colectivos agrícolas estudiados, y clasificados según su carcinogenicidad por la EPA ^a.

Actividad plaguicida	Nea Makri GRECIA	Almería ESPAÑA	Maloposka POLONIA	Sudeste HUNGRÍA	Clasificación EPA
INSECTICIDAS					
Abamectina	Antibiótico	35,9	4,0		nd
Acefato	Organofosforado		4,0		C
Acetamiprid	Nicotinoide		6,0		nd
Acrinatrín	Piretroide	17,2			D
Alfamestrin	Piretroide		4,0	21,8	nd
Bifentrin	Piretroide		6,0		C
Buprofezin	RCI	4,7	4,7		evidencias
Carbosulfan	Carbamato		22,0		nd
Ciromazina	RCI	12,5	12,5		E
Clorpirifos+Cipermetrin	Organofosforado/Piretroide		4,0		E/ C
Deltametrin	Piretroide		38,0	35,6	nd
Diazinon	Organofosforado		6,0		no probable
Diclorvos	Organofosforado	8,0	3,2		C
Dimetoato	Organofosforado		38,0	28,7	C
Endosulfan	Organoclorado	20,3	20,3		no probable
Fenazaquin	Inclasificado		4,0		nd
Fenvalerato	Piretroide		12,0		E
Formetanato	Formamidina		9,4		E
Imidacloprid	Nicotinoide	50,0	50,0		E
Lambda Cihalotrin	Piretroide		16,0	25,3	D
Malation	Organofosforado	8,0	12,5		evidencias
Metamidofos	Organofosforado	25,0	34,4	4,0	E
Metomilo	Carbamato	30,0	50,0	26,0	E
Oxamilo	Carbamato	14,1	14,1		E
Permetrin	Piretroide	10,0	4,7	4,0	C
Pirimicarb	Carbamato		8,0		nd
Piriproxifen	RCI	14,1	14,1		E
Tebufenocida	RCI		4,7		E
Tralometrina	Piretroide	15,6	15,6		nd
FUNGICIDAS					
Benomilo	Benzimidazol/Carbamato		4,0	26,4	C
Bupirimato	Piretroide		8,0		nd
Captan	Dicarboximida		6,0		B2
Carbendazim	Benzimidazol	3,1	3,1		nd
Cymoxanilo	Alifático nitrogenado	14,1	14,1		no probable
Clortalonil	Aromático		10,0		probable
Oxicloruro de Cobre	Cobre		6,0		D
Sulfato de Cobre	Cobre			10,3	D
Diclofluanida	Fenilsulfamida		4,0		nd
Dietofencarb	Carbamato	3,1	3,1		nd
Iprodiona	Dicarboximida/Imidazol		10,0	13,8	probable
Mancozeb	Ditiocarbamato	20,0	12,5		B2
+Oxadixil	Oxazol		4,0		C
Metiram	Ditiocarbamato		4,0		B2
Nuarimol	Pirimidina		3,1		nd
Fosetil Aluminio	Organofosforado	6,2	6,2		no probable
Procimidona	Dicarboximida	10,9	10,9		B2
Propamocarb	Carbamato	3,1	3,1	10,0	no probable
Propineb	Ditiocarbamato	7,8	7,8		nd
Metil Tiofanato	Benzimidazol/Carbamato		9,0		probable
Triforina	Inclasificado		9,0		nd
Vinclozolin	Dicarboximida		10,0		C
Zineb	Ditiocarbamato			14,9	nd
HERBICIDAS					
Dicuat dibromuro	Amonio Cuaternario			12,6	E
Glifosato	Organofosforado			16,1	E
Rimsulfuron	Sulfonilurea			10,3	E
BACTERICIDAS					
Kasugamicina	Antibiótico	2,0	4,7		nd
Resumen de los grupos más usados (%)					
Frecuencia de utilización de los grupos más usados (%)	Carbamatos	50,3	70,2	66,0	40,2
	Piretroides	25,6	37,5	92,0	82,7
	Organofosforados	47,2	56,3	56,0	83,9
	Antibióticos	2,0	40,6	4,0	0,0

RCI- reguladores del crecimiento de insectos.

^a*Chemicals evaluated for carcinogenic potential. Science information management branch. Health effects division. Office of pesticide program. U.S. Environmental Protection Agency (May, 2002):*

A- Carcinógeno humano; **B-** Probable carcinógeno humano: **B1**, evidencias limitadas de carcinogenicidad a través de estudios epidemiológicos, **B2**, evidencias suficientes en animales de investigación; **C-** Posible carcinógeno humano; **D-** No clasificado como carcinógeno humano; **E-** Evidencias de no carcinogenicidad en humanos; **nd-** no existen datos disponibles; **evidencias-** evidencias de carcinogenicidad, pero no suficientes para asegurar un potencial carcinógeno en humanos; **probable-** probable de ser carcinógeno en humanos; **no probable-** no probable de ser carcinógeno en humanos.

En nuestro caso, el promedio de plaguicidas utilizados por país está alrededor de 23 productos, mientras que en el trabajo de Scarpato y col., (1996a) se utilizaron más de 100 productos y, en las poblaciones estudiadas por Carbonell y col., (1993) fueron 64. A pesar de esta diferencia tampoco se obtienen resultados diferentes entre las poblaciones agrícolas expuestas a plaguicidas y los controles. Lo más probable es que en la tabla 7 no estén reflejados todos los productos utilizados, ya que bastantes agricultores no se acordaban de todos los plaguicidas que utilizaban, por lo que seguramente sólo indicaron aquellos que usaban con mayor frecuencia. A pesar de todo, los niveles de exposición de estos trabajadores agrícolas no son nada despreciables y, aunque se tiene información de la genotoxicidad de la mayoría de ellos y muchos tienen un potencial cancerígeno bajo, no se sabe nada acerca del potencial genotóxico de sus mezclas, que al fin y al cabo son las que el agricultor aplica y llegan a la planta y al medio.

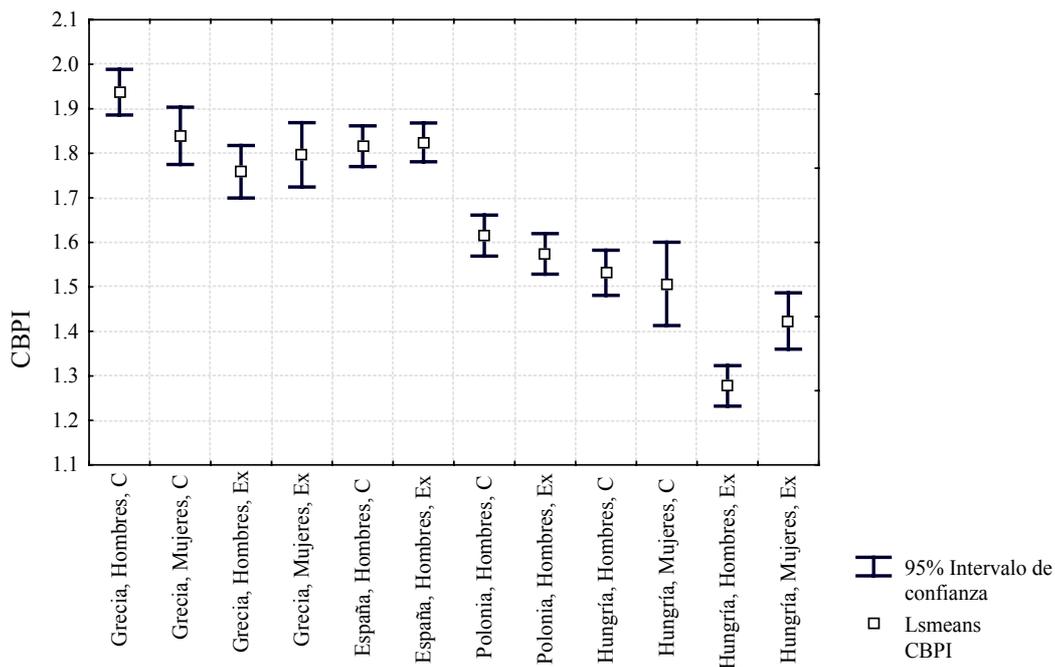
Otro punto a tener en cuenta es el nivel de exposición, que podría explicar la no inducción de daño genotóxico. Como se ha comentado anteriormente, se escogieron estas poblaciones por estar expuestas continuamente a plaguicidas; pero, después de analizar los resultados de la encuesta, se desprende que la gran mayoría de los agricultores (un 80%) utiliza medidas de protección. No podemos asegurar que se utilicen adecuadamente o todas las veces, pero quizás este sea un factor importante a la hora de discutir los resultados, ya que las medidas de protección habrían evitado (al menos en parte) la penetración o el contacto de los plaguicida con el organismo. En ninguna población estudiada se han observado diferencias citogenéticas entre los individuos que utilizan medidas de protección y los que no las utilizan, por lo que quizás el posible efecto observado (p. ej. las intoxicaciones) sea debido a otras rutas de acción, no alcanzando el DNA.

5.2. Daño citotóxico y exposición a plaguicidas

Un hecho interesante es que la exposición a plaguicidas parece influir en la cinética de proliferación celular induciendo alteraciones, tales como retraso en el ciclo celular y reducción de la proliferación de los linfocitos.

En referencia al CBPI, del total de los 478 individuos, el grupo de expuestos a plaguicidas muestra un descenso significativo del índice de proliferación celular, respecto a los no expuestos (Tabla 4).

Como en el caso de BNMN, aquí también se estudió la interacción PS*Exposición (ver Factores de Confusión), y mostró diferencias significativas entre los países, teniendo en cuenta el sexo y el grupo de los individuos (Artículo 5). Así, a pesar de diferenciar claramente el grupo de los países mediterráneos y el de los países del Este, dentro de cada uno existen también diferencias significativas, tal como se puede observar en la figura 11.



C, controles; Ex, expuestos a plaguicidas

Figura 11. Niveles de CBPI según el país de origen, la exposición y el sexo (Lsmeans e intervalos de confianza).

Como queda reflejado en esta figura, se destaca el hecho de que son los hombres húngaros expuestos, los que tienen los valores más bajos de CBPI, mostrando diferencias altamente significativas tanto con sus controles ($P < 0,0001$, hombres; $P = 0,001$ mujeres),

como con las mujeres húngaras expuestas ($P = 0,001$), y con los polacos ($P < 0,0001$, controles y expuestos. Este resultado se vuelve a repetir en el artículo 4, cuando en la interacción Exposición*Sexo se obtiene un resultado muy significativo. Curiosamente, analizando con detenimiento este resultado, se obtiene que los expuestos tienen un índice de proliferación inferior al de los controles, siendo los hombres expuestos los que demuestran los valores más bajos. Si nos remitimos al estudio exclusivo del grupo de expuestos (moderadamente y altamente expuestos) del artículo 4, observamos que continúan siendo los hombres (de ambos grupos) los que presentan valores inferiores del CBPI, comparado con las mujeres. Estudios como el de Amorim y col. (2000), han encontrado también un descenso del índice mitótico en hombres, si bien, en nuestro caso, el descenso está relacionado con la exposición a plaguicidas. Esto no es nuevo, ya que existía constancia de que las exposiciones a plaguicidas podían retrasar la proliferación celular (Rupa y col., 1991b; Pasquini y col., 1996).

El hecho de que sean los hombres expuestos los que muestran los niveles de CBPI inferiores podría estar relacionado con los diferentes tipos de actividad que realizan (principalmente aplicación de plaguicidas), en comparación con las mujeres que básicamente se encargan de la recolección.

A diferencia de lo que ocurre con las variables citogenéticas, los resultados obtenidos con el CBPI no siempre siguen la misma tendencia. Los resultados globales difieren, a veces con los resultados individuales. En el artículo 1, no se reflejan diferencias significativas entre los grupos de estudio e, incluso, los expuestos tienen un cierto incremento del CBPI. En el artículo 2, los niveles de CPBI en expuestos son ligeramente inferiores, pero no alcanzan significación estadística. En cambio, en los artículos 3 y 4 se obtiene una diferencia significativa entre controles y expuestos, siendo estos últimos los que presentan valores más bajos del CBPI.

La reducción de los valores del CBPI en los agricultores expuestos a plaguicidas demuestra que estos productos tienen actividad citotóxica, que podría manifestarse como genotoxicidad o enmascarar la posible actividad genotóxica, ya que, según Kirsch-Volders y Fenech (2001), las exposiciones continuas a toxinas, como podrían ser los plaguicidas, y a niveles bajos, se pueden traducir en una respuesta adaptativa relacionada con un incremento en la sensibilidad a la apoptosis y/o un retraso más extendido del ciclo celular, lo que daría tiempo a una reparación del daño inducido inicialmente.

5.3. Factores de confusión

Son diversos los factores que pueden alterar la frecuencia de MN y muchos de ellos se nos escapan de nuestros análisis por no darles importancia o por considerarlos demasiado comunes/ habituales para poder ejercer un efecto negativo sobre el material genético.

Uno de los objetivos de esta tesis era determinar qué factores podían ejercer un efecto modulador en la frecuencia de MN en los dos tipos celulares analizados. Los datos obtenidos en la encuesta nos sirvieron para encontrar aquellos en los que existía variabilidad entre las poblaciones de estudio y se introdujeron en los análisis estadísticos. Hay que señalar que algunos de los factores estudiados en las poblaciones individuales no se han estudiado en el análisis conjunto, debido a la falta de datos en alguna de ellas. Otros factores que *a priori* se podrían considerar interesantes para el estudio como, por ejemplo, el tiempo de aplicación de plaguicidas, las medidas de protección, el consumo de café, etc., no se han incluido en los resultados debido a que no aportan información.

5.3.1. Edad

Uno de los principales factores de confusión es la edad. El incremento del daño genético, en forma de MN, a medida que aumenta la edad, es una relación bien establecida desde hace bastante tiempo. Así, diversos estudios como los de Fenech y Morley (1986); Migliore y col. (1991b); Fenech y col. (1994); Fenech (1998a); y Falck y col. (1999), encontraron incrementos significativos de las células con MN a medida que aumenta la edad.

En la tabla 4 se puede observar que la edad está en relación directa con la frecuencia de BNMN, es decir, el número BNMN en las poblaciones analizadas, aumenta con la edad del individuo en una proporción de 0,014 MN/ 1000 BNMN por año (Artículo 5).

Los resultados citogenéticos de los artículos 1 y 2 respecto de la edad no muestran un efecto de la misma sobre la frecuencia BNMN, si bien, en el caso de la población española, se está a punto de alcanzar el límite de significación ($P = 0,062$). En cambio, en los artículos 3 y 4 los valores de BNMN se ven altamente afectados por la edad y, al incluir valores correspondientes a mujeres se creyó oportuno estudiar la interacción PS*Edad. Así, en el modelo de análisis conjunto de la frecuencia de BNMN (Artículo 5) se consideró la interacción PS (país-sexo)*Edad. Los resultados indican que el efecto de la edad está más acentuado en las mujeres griegas. Esto se puede relacionar con el hecho de que las mujeres son más propensas a desarrollar MN (Barale y col., 1998; Fenech y col., 1998a; Thierens y

col., 2000), atribuible a un incremento de la aneuploidía con la edad (Surrallés y col., 1996; Catalán y col., 1998). Pero el hecho de ser o no ser mujer se ha tenido en cuenta y el efecto del sexo se ha restado en el modelo estadístico, por lo que no se tiene ninguna explicación de por qué este grupo de mujeres presentan más MN si no se corresponden con las edades avanzadas. Es probable que algún factor haya pasado desapercibido.

Por otro lado el grupo español, que es el más joven, muestra los niveles más bajos de BNMN, lo que concuerda con los datos de la bibliografía.

Con respecto a la frecuencia de las CBMN, no se ha encontrado un incremento de las mismas con la edad. Solamente se obtuvieron valores débilmente significativos en el trabajo del artículo 4 ($P = 0,061$), aunque si se tienen en cuenta los MN en células bucales, el resultado es significativo ($P = 0,028$). En el mismo artículo, y considerando la interacción Edad*Sexo, se demuestra que, a la misma edad, los hombres presentan un número significativamente mayor de CBMN que las mujeres. En estudios anteriores de MN en células bucales, no se encontraron diferencias entre los dos sexos (Kayal y col., 1993; Gómez-Arroyo y col., 2000), por lo que el incremento observado se puede deber a una suma de diferentes factores tales como la bebida y el tabaco, entre otros, no distribuidos de manera uniforme entre los dos sexos.

Cuando analizamos el total de las cuatro poblaciones, vemos que la edad está inversamente correlacionada con el CBPI, es decir, a más edad menor CBPI (Tabla 4, Artículo 5). El retraso del ciclo celular podría estar relacionado con los cambios fisiológicos que se producen a medida que se avanza en edad. Lazutka y col. (1994) evidenciaron esta relación, ya que encontraron una correlación negativa entre la edad y el índice de replicación y la proliferación celular. Esta relación está presente en la mayoría de poblaciones que se han estudiado; exceptuando el artículo 4, encontramos un descenso en el índice de proliferación a medida que incrementa la edad.

5.3.2. País-Sexo (PS)

Tal como se comentó anteriormente y como se ha reflejado en los diversos artículos, las diferencias entre las poblaciones son evidentes. El hecho de que dos de ellas incluyan únicamente hombres, no permitía el estudio directo de las variables en el análisis con el tamaño muestral máximo (N= 478), ya que está ampliamente documentado que las mujeres presentan mayor número de BNMN. Así, y tal como aparece en la tabla 4, se creó una nueva variable que incluye tanto el país de origen como el sexo de los individuos, llamada PS (país-sexo). PS muestra tener una influencia significativa sobre la variable BNMN (Artículo 5). El grupo de Polonia (controles y expuestos) es el grupo que presenta una frecuencia de BNMN significativamente mayor que las otras poblaciones estudiadas (Figura 12).

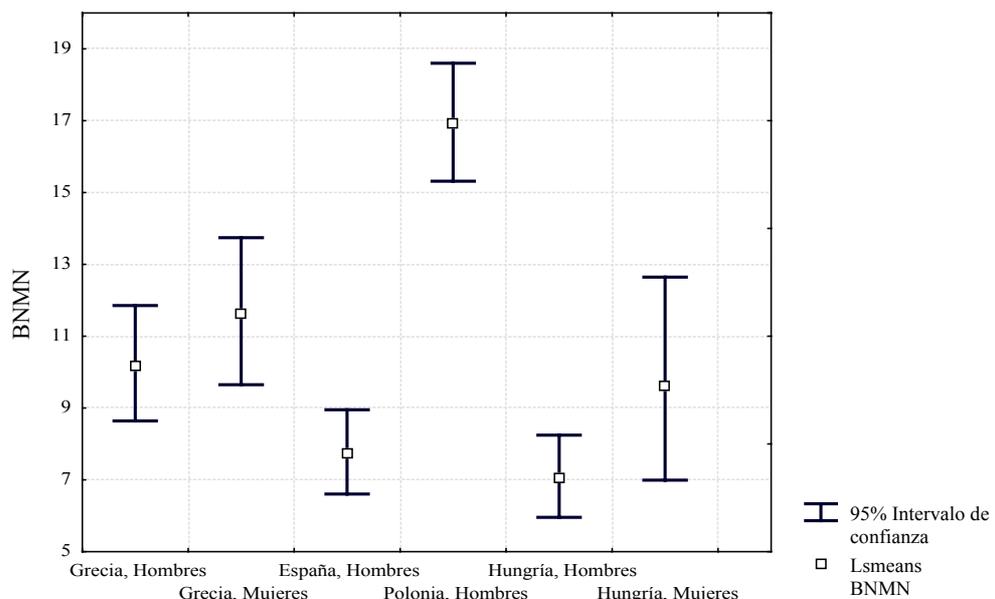


Figura 12. Valores de BNMN según el país y el sexo.

A primera vista, se puede apreciar que los niveles de BNMN en los polacos son superiores a los restantes. Esto se podría relacionar con la edad, pero la población estudiada de Polonia no destaca por esta característica. El porqué este grupo presenta los niveles más elevados de BNMN no es fácil de responder. Este incremento no se puede relacionar con los niveles de exposición a plaguicidas, ya que el grupo control presenta aproximadamente los

mismos niveles de daño (Tabla 3). En la literatura no se ha encontrado ningún dato sobre estudios anteriores en esta región que muestren valores de BNMN, por lo que no se tiene ningún valor como punto de referencia. Debe existir algún factor intrínseco que provoca estas diferencias poblacionales, ya que no existe otra característica destacable como el consumo de alcohol, el hábito de fumar, etc.

Uno de los factores que podría estar influyendo en los valores obtenidos podría ser la contaminación ambiental. Polonia es un gran productor de carbón y de azufre, y esto se relaciona con una industria que genera una elevada contaminación. Durante los años de la toma de muestras, Polonia estuvo considerada como uno de los países con más contaminación atmosférica de Europa, sobre todo en la región de Silesia, en el sur del país, donde se concentra la industria. Numerosos estudios moleculares (Perera y col., 1992), y también con baterías de ensayos *in vitro* y ensayos de corta duración *in vivo*, demuestran una relación entre los niveles de contaminación ambiental en la región de Silesia y riesgo de cáncer (ver la revisión de Motykiewicz y col., 1996), demostrando un aumento del daño genético en estas poblaciones con respecto a las poblaciones control. La población polaca estudiada procede de una región muy industrializada del sur de Polonia, con niveles de contaminación tan elevados que, en los últimos años, se ha visto obligada a desarrollar un programa anticontaminación. Por otro lado, está descrito que los niveles de contaminación ambiental pueden incrementar las frecuencias de MN y SCE (Zhao y col., 1998) y de CA (Major y col., 1998) en linfocitos de sangre periférica, y de MN en células bucales (Lahiri y col., 2000), por lo que si nos ceñimos a estos datos no resulta extraño un incremento en los niveles de BNMN en el grupo de individuos polacos.

5.3.3. Hombre-Mujer

Las diferencias entre sexos (hombres y mujeres) solamente se han podido evaluar en los artículos 3 y 4. En los dos casos las mujeres parecen mostrar una tendencia a un mayor número de BNMN, sin alcanzar el nivel de significación. Cuando se analiza la interacción Exposición*Sexo (Artículo 4), los resultados que se obtienen son marginalmente significativos, resultando que son las mujeres controles quienes presentan un mayor daño citogenético. El comportamiento de las BNMN en el artículo 3 es el mismo, siendo las mujeres controles quienes muestran los niveles de daño más elevados. La razón se desconoce.

En el caso del estudio de las células de exfoliación de la mucosa bucal, las diferencias respecto PS (país-sexo) son, de nuevo, considerables (Artículo 5). En este caso, el grupo español (todos hombres) y ambos, controles y expuestos, son los que muestran valores más elevados de BCMN (Figura 13).

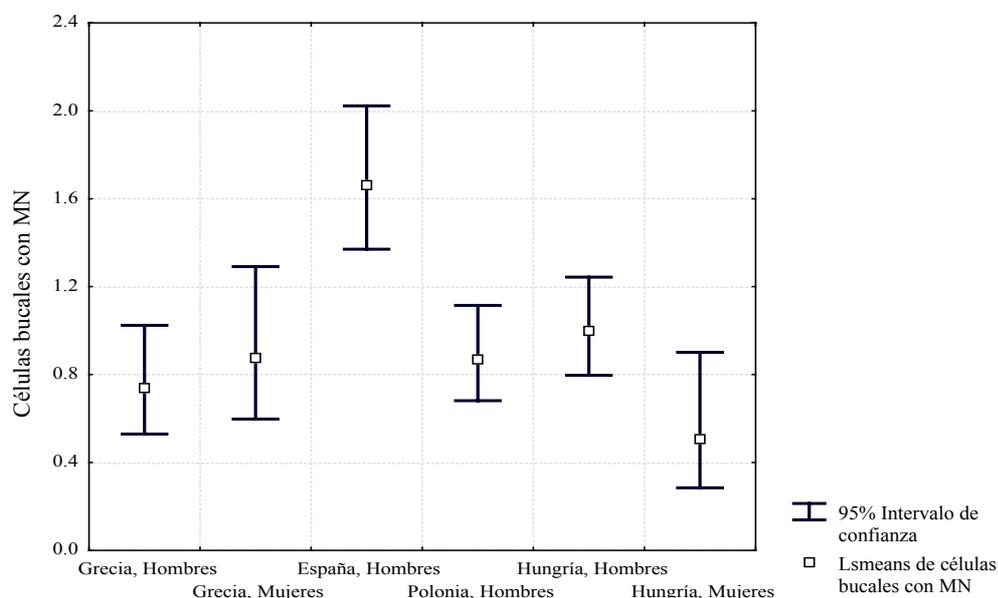


Figura 13. Valores medios de las células bucales con MN, según el país y el sexo.

Al igual que ocurre con las células BNMN, nos volvemos a preguntar ¿Por qué los españoles? Si nos fijamos en la tabla 2 observamos que esta población, en lo referente a los factores de confusión más habituales como el consumo de alcohol o la dieta, no destaca del resto de poblaciones. El único factor un poco sobresaliente es el porcentaje de fumadores, siendo en este grupo donde más del 50% de los individuos, tanto controles como expuestos son fumadores. Está bien documentado el efecto de inducción de MN en células bucales que produce el tabaco (comentado más adelante). Si se comparan los valores medios de MN en células bucales en esta población, se puede comprobar que no difieren de manera exagerada de los límites que se suelen encontrar. Por lo tanto, es difícil llegar a conclusiones contundentes sobre la causa de que estos individuos muestren más daño. Como se comentó anteriormente, algún factor se puede haber escapado del análisis y sobre todo el tabaco y el alcohol, deben jugar un papel importante, a pesar de que no se obtuvieron resultados significativos en el análisis estadístico.

Cuando se analiza el CBPI respecto al área geográfica y el sexo (PS), se diferencian dos grupos claramente. Por una lado, Grecia y España (Mediterráneos) y, por el otro, Polonia y Hungría (Este de Europa), siendo estos últimos los que presentan niveles significativamente inferiores respecto a los de Mediterráneo ($P < 0,0001$, para todas las posibles combinaciones de país y sexo), siendo los niveles de la población húngara los más bajos, tal como se puede apreciar en la figura 11. Cada población estudiada proviene de un país diferente, por lo tanto no hay que olvidar lo que ello conlleva: hábitos dietéticos, higiénicos, condiciones climáticas y culturales diferentes. Coincide que los grupos de Polonia y Hungría se localizan en ciudades muy industriales, con niveles de contaminación industrial muy elevados, lo que podría estar produciendo un efecto tóxico.

5.3.4. Tabaco

La posible relación entre el consumo de tabaco y el cáncer oral ya fue reconocida a principios del siglo XIX (Patel y Homnick, 2000).

Como factor de confusión, el tabaco está estrechamente relacionado con el incremento en la frecuencia de diversos cánceres (principalmente el de pulmón, que continúa siendo una de las primeras causas de muerte en bastantes países); con enfermedades respiratorias, y con enfermedades cardiovasculares (Bartal, 2001; Bello Lujan y col., 2001; Righetti y Sessa, 2001). En tejidos epiteliales de fumadores y de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, se ha observado inestabilidad genética con el consiguiente acúmulo de alteraciones genéticas (Fan, 2001; Hittelman, 2001).

Se ha comprobado en numerosos estudios que las personas fumadoras tienen incrementados los niveles de daño genético en forma de roturas del DNA (Lam y col., 2002), de aductos en hemoglobina y de MN (Baier y col., 2002), y SCE y HFC (Carere y col., 2002), entre otros. La frecuencia de CBMN se incrementa especialmente en fumadores (Machado-Santelli y col., 1994; Torres-Bugarín y col., 1998; Burgaz y col., 1999) por ser estas células las primeras que entran en contacto directo con el humo del tabaco y son afectadas por la elevada temperatura que se alcanza durante su inhalación.

Debido al amplio abanico de efectos del tabaco, se ha estudiado su efecto tanto en MN de linfocitos como en células bucales. Para su estudio se ha tenido que eliminar la población de Grecia ya que no contiene fumadores (Tabla 2). Si nos referimos a esta tabla y nos centramos en los fumadores, el número de cigarrillos consumidos en las diferentes

poblaciones, es similar. Tanto en controles como en expuestos, son los hombres los que más cigarrillos fuman al día (*t-test* $P = 0,003$; $P = 0,002$).

A pesar de que algunos de los trabajos citados en la bibliografía relacionan el hábito de fumar con un incremento de la frecuencia de MN, en el análisis general de nuestros datos no se ha podido confirmar este tipo de efecto (Artículo 5), ya que en ningún caso el tabaco se ha relacionado con variaciones en la frecuencia de los biomarcadores utilizados (CBMN, $P = 0,303$; BNMN, $P = 0,513$). En el caso de las CBMN, también se estudió la interacción tabaco*sexo, debido a que parecía existir una mayor tendencia a fumar en los hombres, pero no se encontró ninguna diferencia significativa en el comportamiento de ambos sexos.

Otro de los efectos negativos del tabaco incide en la proliferación de los linfocitos (McCue y col., 2000). Sin embargo, nuestros resultados no reflejan diferencias en el CBPI cuando se comparan fumadores y no fumadores (CBPI, $P = 0,180$).

Si nos referimos al artículo 1, se observa que el tabaco, aunque no llega a tener una influencia significativa, muestra un efecto marginal sobre los MN en las células bucales. En el artículo 4, ya no es el hecho de ser o no ser fumador lo que se tiene en cuenta, sino el número de cigarrillos fumados al día, lo que quizás refleja más fielmente la magnitud de la exposición. En este caso, para las células bucales se observa una relación directa y significativa entre el número de cigarrillos fumados y el incremento del daño genético tanto en el análisis de toda la población como cuando sólo se estudian los individuos expuestos. En el mismo trabajo también podemos observar que es la única población en la que el CBPI decrece significativamente al aumentar el número de cigarrillos consumidos, aunque esto solamente ocurre cuando se evalúa toda la población y no cuando se analizan los individuos expuestos por separado. Para el resto de poblaciones (Artículos 1 y 2), no se detecta ninguna correlación entre el fumar y las variables citogenéticas en estudio que, aunque no se reflejen en los resultados, fueron consideradas. Ahora bien, debido a la falta de relación y a la posible interferencia con los demás datos, se prescindió de ellas en los análisis definitivos.

Como se ha comentado anteriormente, de nuestros datos globales se desprende que el grupo español (Almería) presenta el mayor porcentaje de fumadores (60,7% controles, 55,5% expuestos), mientras que el grupo de Polonia tiene un 57% y un 36%, el de Hungría un 20% y un 35,7%, para controles y expuestos, respectivamente. Así, aunque el tabaco se presenta como un factor candidato para explicar la elevada frecuencia de CBMN en el grupo español, los análisis estadísticos indican que la formación de MN no está influenciada por los cigarrillos fumados. Hay que señalar que se realizaron las pruebas estadísticas pertinentes para descubrir si el hecho de pertenecer al grupo almeriense de fumadores se traducía en un

incremento del daño genético en las células bucales; los resultados fueron negativos, quedando la incógnita de la causa de la diferencia en cuanto al número de células con MN en esta población. Hay que recordar que las todas las muestras bucales se tiñeron y analizaron por una única persona, por lo que las posibles variaciones debidas al observador habría que descartarlas.

5.3.5. Alcohol

Respecto el consumo de alcohol, se consideró importante su análisis sobre todo en relación con las células de la mucosa bucal ya que son las primeras en estar expuestas. A través de los datos de consumo de bebidas alcohólicas obtenidos mediante la encuesta y unas tablas de equivalencia, se determinaron los gramos de etanol consumidos por persona en una semana. Los valores totales para controles y expuestos, no indican diferencias notables respecto al consumo de alcohol étílico. Sin embargo, sí que se observan diferencias entre países y entre hombres y mujeres, siendo los hombres más bebedores (*t-test*, $P \leq 0,001$). Por ejemplo, si nos centramos en el grupo griego, se observa que el grupo control consume más alcohol que los expuestos; mientras que en el grupo húngaro el comportamiento es el opuesto.

Algunos estudios han asociado el consumo de alcohol con alteraciones en la mucosa oral (apoptosis, reducción del área de queratinización, etc.), y con incrementos en la frecuencia de MN en el epitelio bucal (Kassie y col., 2001). Sin embargo, otros estudios como los de Surrallés y col. (1997), y Bloching y col. (2000), no han encontrado ninguna influencia del alcohol en la formación de MN.

El único dato que merece ser comentado respecto al consumo de alcohol corresponde a los resultados del artículo 2, en donde al analizar la frecuencia de BNMN se obtiene un resultado significativo. El único inconveniente es que se obtiene lo contrario a lo esperado, cuanto más alcohol se consume menor es la frecuencia de BNMN. Esto se podría explicar por la existencia de una pequeña correlación negativa entre la edad y el consumo de alcohol, lo que estaría indicando que los individuos que beben más alcohol son más jóvenes y presentan un menor valor basal del número de BNMN.

En relación con el resto de resultados, el alcohol no mostró ejercer una influencia considerable sobre ninguna de las variables evaluadas, quizás porque las cantidades de etanol ingeridas no suponen un daño apreciable. Si tenemos en cuenta los trabajos de Maffei y col., (2000 y 2002) en los que se observa un incremento significativo de la frecuencia de BNMN

en personas alcohólicas, se debe recalcar que el consumo de alcohol diario de estos individuos (>120 g) es muy superior al consumo de las poblaciones estudiadas por nosotros.

5.3.6. Dieta

Siguiendo en el estudio de los posibles factores que pueden modificar la frecuencia de MN, se consideró el papel de diversos factores alimentarios. En la encuesta se valoraron, entre otros, el consumo de té, café, vegetales cocinados, carnes blancas, carnes rojas, grasas animales, grasas vegetales, etc., y, aunque en el primer análisis se introdujeron todos ellos, al final sólo se mantuvieron los que podían aportar algún dato de interés.

Es habitual que, dependiendo de la zona, se tengan una serie de costumbres y de hábitos alimentarios diferentes. Así, en nuestro caso, se pueden diferenciar dos grupos respecto al consumo de carnes rojas y pescado (Tabla 2), el grupo de los países mediterráneos (mayores consumidores de pescado) y los del este de Europa (mayores consumidores de carnes rojas). Como puntos a remarcar, el hecho de la diferencia en el consumo de carnes rojas entre los controles y los expuestos en global (*t-test*, $P = 0,007$); y el bajo consumo de pescado en Hungría. Respecto del consumo de vegetales crudos, la única diferencia se detecta entre los grupos controles de España y Polonia (*t-test*, $P = 0,005$); por el contrario, el consumo de vegetales cocinados muestra muchas diferencias entre las poblaciones e incluso entre controles y expuestos (*t-test*, $P = 0,015$). Finalmente, y para acabar con el bloque dedicado a la descripción de la dieta, decir que respecto del consumo de fruta se observan pocas diferencias, excepto los hombres húngaros expuestos que muestran mayor ingesta de fruta *versus* sus homólogos españoles (*t-test*, $P < 0,0001$) y polacos (*t-test*, $P = 0,029$).

Referente a la correlación entre la ingesta de un determinado alimento y el incremento o descenso de las variables citogenéticas, la mayoría de los efectos se han reflejado en la frecuencia de las células bucales con micronúcleos (CBMN). En el análisis global y conjunto de todas las poblaciones (Artículo 5), resultó que ningún elemento relacionado con la dieta influía en la frecuencia de MN.

Si se examinan las poblaciones una por una, en el artículo 2, se observa que el único factor que podría explicar el incremento de CBMN sería el consumo de carnes rojas, aunque su efecto no alcance la significación. En los resultados del artículo 4, las diferencias en la frecuencia de BNMN se relacionan inversamente con el hecho de ingerir más vegetales crudos. Hasta hora existen pocos datos sobre la influencia de la dieta en el daño citogenético,

especialmente sobre las células epiteliales de descamación oral. La mayoría de trabajos que relacionan algún factor de la dieta con daño citogenético se han realizado con linfocitos, y la mayoría de ellos destacan la importancia de los factores dietéticos en la inducción de daño cromosómico. Aunque la influencia de la dieta en los resultados que aquí se presentan corresponde a dos tipos celulares diferentes, están relacionados, ya que generalmente se identifican con diferentes hábitos dietéticos, más o menos saludables. En los estudios de Fenech y Rinaldi (1995) y Fenech (1998b), aunque no se confirma que la dieta vegetariana reduzca los niveles de MN en linfocitos, sí se observa un descenso de la frecuencia de MN en hombres vegetarianos, dependiendo del grupo de edad. Otros estudios han encontrado que los vegetarianos tienen niveles de daño citogenético significativamente inferiores a los de los individuos no vegetarianos (Davies y col., 1998; Dhawan y col., 2001). Esto podría ser consecuencia de los bajos niveles de ingestión de algunos mutágenos como, por ejemplo, el benzo- α -pireno y otros productos presentes en la carne cocinada. Además, una dieta rica en vegetales incrementa los niveles de antioxidantes y vitaminas (micronutrientes potencialmente antimutagénicos), lo que podría contribuir a reducir los niveles de daño genético basal (Loprieno y col., 1991; Duthie y col., 1996).

En los resultados del artículo 3 también se observa que los factores alimenticios son los únicos que han mostrado tener alguna relación significativa con las variaciones de CBMN. En este caso, parecer ser que una mayor ingestión de pescado tiende a reducir los niveles de daño genotóxico, y que una mayor ingestión de aceite de oliva los aumentaría. Estudios recientes como los de Cho y col., (2001), Iso y col., (2001) y Mori y Beilin (2001), aportan evidencias de que los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (derivados del pescado) pueden jugar un papel de protección en las enfermedades coronarias a través de una serie de acciones, incluyendo efectos sobre los lípidos, la presión sanguínea, la función cardíaca y vascular, la coagulación y la respuesta inmune. Por lo tanto, tampoco habría que descartar la intervención, directa o indirecta, que los ácidos grasos poliinsaturados podrían ejercer como protectores contra el daño genético. Explicar los resultados del incremento de la frecuencia de CBMN con una mayor ingestión de aceite de oliva no resulta fácil, ya que bastantes trabajos (Yaqoob, 1998; Norrish y col., 2000; Stoneham y col., 2000) han demostrado el efecto positivo y de protección del aceite de oliva en relación con el cáncer y otras enfermedades, atribuible al papel antioxidante de los ácidos grasos poliinsaturados. Se podría especular sobre cómo ha sido consumido el aceite (puro o refinado, crudo o frito), ya que dependiendo de su naturaleza y del tipo de cocción, se pueden generar productos perniciosos para la salud. Hubiese sido

necesario un diseño específico de estudio (previamente incluido en la encuesta) para poder elucidar el papel del aceite de oliva en la modulación de los efectos genotóxicos.

5.3.7. Rayos X (RX)

Otro factor de confusión importante a tener en cuenta es la radiación recibida. El hecho de no disponer de esta información para todas las poblaciones estudiadas, condicionó la posibilidad de incorporar esta variable en el análisis global y final (Artículo 5).

Las exposiciones pasadas a RX se han relacionado con el incremento de MN en linfocitos (He y col., 2000; Maluf y col., 2001). En el artículo 3, se obtuvieron resultados significativamente positivos, relacionando el número de veces que se había estado expuesto a rayos-X, durante los últimos tres meses en pruebas de diagnóstico médico, el sexo y las BNMN (RX*Sexo). Se profundizó en el análisis de los datos, obteniendo como resultado que, a igual dosis recibida, las mujeres muestran mayor frecuencia de BNMN que los hombres. Tal como se ha comentado anteriormente, está comprobada la tendencia femenina a presentar unos niveles de daño citogenético superiores a los del hombre. Sin embargo, el trabajo de Ramírez y col., (1997b) sobre el efecto aneugénico de la radiación ionizante indica que el cromosoma X no está especialmente involucrado en las pérdidas cromosómicas, por lo que el incremento de BNMN observado por nosotros se debería especialmente al efecto de los RX, y el factor sexo significaría sensibilidad ya que, aunque ambos sexos hayan estado expuestos al mismo número de radiografías, la dosis absorbida por las mujeres podría ser mayor.

Asímismo, en el artículo 3 se puede observar que la exposición a rayos X está asociada a una disminución de la frecuencia de CBPI, indicando el efecto citotóxico de los RX sobre los linfocitos. En otros trabajos también se ha observado que la radiación ionizante alarga el ciclo celular (Salone y col., 1996).

5.3.8. Abortos espontáneos

Uno de los efectos negativos de la exposición a plaguicidas recae sobre la reproducción. En la encuesta efectuada a los individuos participantes en el estudio se incluyó la pregunta de si habían sufrido abortos espontáneos. En el caso de que el encuestado fuese hombre, si su mujer había sufrido abortos. Solamente en el estudio de la población de Polonia (Artículo 2), se observó un número importante de abortos espontáneos. Tal como se puede observar en este artículo, el número de abortos espontáneos en el grupo control fue de 2/49, mientras que el

grupo de expuestos a plaguicidas fue de 11/50. Los análisis estadísticos únicamente relacionaron el número de abortos con la exposición a plaguicidas, obteniéndose una elevada significación. En el artículo 6, el porcentaje de abortos espontáneos en el grupo de agricultores es superior al de los controles, aunque las diferencias no alcanzan a ser significativas.

Los efectos de los plaguicidas sobre la reproducción son bien conocidos. Se ha demostrado una reducción de la fertilidad (Abell y col., 2000), un incremento de malformaciones congénitas (Rojas y col., 2000), y una mayor incidencia de abortos espontáneos (Petrelli y col., 2000) en las personas expuestas a cantidades elevadas de plaguicidas, en diferentes lugares del mundo. Los resultados obtenidos en esta investigación se pueden añadir a la lista de efectos negativos de los plaguicidas sobre la reproducción y apoyan los obtenidos por Petrelli y col., (2000), que encuentran una asociación entre el incremento de abortos espontáneos y la exposición a plaguicidas del padre; tal como ocurre en nuestro caso (Artículo 2), donde todos los individuos expuestos son hombres.

Por lo tanto, no hay que olvidar los efectos sobre la reproducción que la exposición en estudio representa y tenerlos en cuenta en la evaluación riesgo.

5.4. GSTs como factor de susceptibilidad individual

La caracterización genotípica está adquiriendo un peso importante en los estudios epidemiológicos ambientales, así como en la interpretación de los procesos carcinogénicos. Se intenta comprender porqué los individuos reaccionan de manera diferente frente a la exposición a un agente. Y es entonces donde se pone en juego, entre otros aspectos, la determinación de los perfiles metabólicos individuales.

Muchos de los cancerígenos requieren activación metabólica antes de poder ser activos y otros se inactivan después de ser metabolizados. Por lo tanto, las variaciones individuales en la capacidad metabólica son importantes en la inducción de una mutación o en el desarrollo de un cáncer y, por consiguiente, en los estudios de biomonitorización. Según las variantes génicas (polimorfismos) que un individuo posea, le conferirá mayor o menor susceptibilidad frente a sustancias con potencial genotóxico, como lo son muchos de los plaguicidas.

La superfamilia de las glutation S-transferasas (GSTs) representa uno de los polimorfismos más analizados en los estudios de biomonitorización. Estas enzimas de conjugación, detoxifican compuestos electrofílicos, especialmente de estructura policíclica

aromática, como los que están en el humo del tabaco y en algunos plaguicidas. Las dos clases más conocidas y estudiadas son la GSTM1 y la GSTT1. Investigaciones de Brockmoller y col., (1998) y Yuille y col., (2002), entre otras, indican que los individuos GSTM1 nulos, es decir, sin ninguna copia del gen GSTM1, tendrían un mayor riesgo de desarrollar cáncer y otras enfermedades.

Debido a la elevada variabilidad de exposiciones y a que el fenotipo viene determinado por un conjunto de enzimas, la evaluación de un único polimorfismo resulta a menudo insuficiente (Bartsch y Hietanen, 1996) para poder sacar conclusiones válidas.

Se consideró oportuno el estudio de los genes GSTM1 y GSTT1, como fuente de variabilidad individual, que podía afectar a los resultados citogenéticos. La metodología utilizada no permite determinar el número de copias para el gen, simplemente la presencia o la ausencia del mismo. Este análisis únicamente se realizó en una de las poblaciones estudiadas (Artículo 1). Los resultados obtenidos no muestran ninguna diferencia significativa de frecuencias entre el grupo control y el expuesto a plaguicidas para GSTT1, aunque para GSTM1 se encuentra una mayor proporción de genotipos nulos en los individuos control. Con relación a los parámetros citogenéticos analizados (BNMN, CBMN y CBPI), sólo se encontró una relación inversa entre este último y la presencia de GSTT1, en los individuos expuestos. Se puede especular sobre la formación de compuestos activos derivados del metabolismo de los plaguicidas, que serían los responsables de una menor proliferación celular. Se necesitarían más análisis y aumentar el tamaño muestral para poder correlacionar adecuadamente los polimorfismos con los parámetros citogenéticos.

Los trabajos publicados sobre biomarcadores de susceptibilidad y su relación con plaguicidas son escasos (IARC, 1991) y generalmente se relacionan con enfermedades y problemas en la salud. Solamente se conocen otros dos estudios que hayan relacionado las GSTs con los MN en poblaciones expuestas a plaguicidas: Scarpato y col. (1996) y Falck y col. (1999), y en ningún caso se relaciona la frecuencia de MN en LSP con los alelos nulos GSTM1 y GSTT1, lo que concuerda con nuestros resultados. Quizás los MN sean un biomarcador difícil de relacionar con las GST. No obstante, dado el conocimiento que tenemos de estos polimorfismos y la función que realizan, junto con los resultados que relacionan incrementos de AC y SCE en fenotipos nulos a determinadas exposiciones (Kelsey y col., 1995; Scarpato y col., 1997), estos marcadores de susceptibilidad son útiles en estudios citogenéticos humanos aportando una información de indudable interés.

5.5. Estudio longitudinal

A pesar de que las poblaciones agrícolas estudiadas están en continuo contacto con plaguicidas, siempre existen periodos de mayor y de menor intensidad de exposición. Estas diferencias estacionales pueden afectar al organismo y podrían quedar reflejadas en sus células (daño citogenético). Para poder determinar la existencia o no de estas diferencias, se diseñó un estudio longitudinal que se realizó únicamente con la población almeriense, debido a la facilidad para obtener una segunda muestra, gracias a la proximidad geográfica. Los resultados obtenidos están recogidos en el artículo 6.

Se observa que los niveles de BNMN no se alteran en el segundo periodo (muestra B). Respecto al CBPI, se obtiene que los valores en la muestra B (tanto para controles como para expuestos) son significativamente superiores respecto de la primera muestra, correspondiente a una aplicación más intensa; lo que sugiere un aumento de la proliferación *in vitro* de los linfocitos durante otoño-invierno. La muestra B se recogió después de un periodo de baja aplicación de plaguicidas, lo que se podría relacionar con un descenso de los efectos citotóxicos, sino fuera porque también aumenta el CBPI de los controles. Pensamos que podría tratarse de un efecto general de toda la población de la zona de Almería.

Otros estudios longitudinales de exposición a plaguicidas tampoco han detectado cambios en las frecuencias de MN, CA y SCE (Steenland y col., 1985; Scarpato y col., 1996b). Aunque Carbonell y col., (1995a) y Lander y col., (2000), sí que ponen de manifiesto un incremento significativo de CA después de un periodo de intensa aplicación de plaguicidas. Como suele ocurrir, en estos estudios existen bastantes discrepancias.

La selección de esta población se realizó por sus particulares características, una actividad agrícola intensiva y realizada exclusivamente en invernaderos. Todo conducía a unos altos niveles de exposición junto, además, con las condiciones climáticas de la zona, que propician 3-4 cosechas al año, lo que implica una mayor aplicación de plaguicidas.

Como se discutió anteriormente, la exposición continua a plaguicidas puede comportar una respuesta adaptativa que evitaría la detección de los efectos de la exposición, en este caso la visualización de BNMN.

Los datos bioquímicos y hematológicos revelan la ausencia de diferencias notables entre los grupos y entre los dos periodos de tiempo evaluados (Tabla 8). Aunque siempre existen algunas diferencias entre controles A y controles B, expuestos A y expuestos B, y entre controles y expuestos, ningún parámetro se salió de los límites establecidos como normales.

Valores limite	MUESTRA A				MUESTRA B				
	CONTROLES		EXPUESTOS		CONTROLES		EXPUESTOS		
	N	Media ± EE	N	Media ± EE	Media ± EE	Media ± EE	Media ± EE	Media ± EE	
Glucosa	60-115 mg/dL	20	81,75±2,29	9	61,67±2,55	19	95,47±4,71	39	99,00±2,54
Urea	10-50 mg/dL	20	34,50±1,28	35	34,97±1,34	19	33,00±1,43	39	34,28±1,10
Creatinina	0,5-1,2 mg/dL	20	1,01±0,01	35	1,03±0,01	19	1,06±0,02	39	1,09±0,16
Triglicéridos	40-140 mg/dL	20	116,95±16,93	35	151,34±19,08	19	132,63±23,24	39	157,92±16,69
Colesterol	130-200 mg/dL	20	217,15±8,59	35	189,71±7,93	19	244,74±9,31	39	215,59±7,94
HDL	35-100 mg/dL	20	53,45±1,94	35	46,66±2,01		52,63±2,75		-
GOT	5-61 u/L	20	24,25±1,43	34	26,24±1,09	19	24,21±2,03	39	23,97±0,89
GPT	7-63 u/L	20	33,10±3,67	34	30,00±2,39	19	38,84±5,69	39	31,38±2,35
Fosfatasa alcalina	39-350 u/L	20	65,30±3,36	27	69,22±3,36	19	69,74±3,17	38	65,61±3,41
GGT	8-50 u/L	20	32,70±3,69	27	24,04±3,73	19	38,84±5,12	39	28,10±3,47
Colinesterasa	5400-13200 u/L	20	11416,05±520,32	35	10501,51±348,28	19	11823,79±443,75	39	12106,56±338,31
Leucocitos	3,7-11,6 x10 ³ /uL	20	7,69±0,57	39	7,14±0,28	19	7,53±0,50	39	7,69±0,25
Eritrocitos	3,9-5,3 x10 ⁶ /uL	20	5,30±0,09	39	5,17±0,05	19	5,10±0,08	39	5,16±0,05
Hemoglobina	11,1-14,7 g/dL	20	15,50±0,19	39	15,17±0,13	19	15,66±0,22	39	15,48±0,12
Hematocrito	35-45 %	20	45,88±0,55	39	45,41±0,40	19	46,23±0,65	39	46,35±0,32
MCV	76-86 fL	20	86,69±0,79	39	88,31±0,69	19	90,79±0,79	39	90,07±0,65
MCH	28-34 pg	20	29,27±0,23	39	29,44±0,23	19	30,79±0,25	39	30,17±0,24
MCHC	31,2-36 g/dL	20	33,79±0,18	39	33,42±0,11	19	33,91±0,21	39	33,39±0,11
ADE	11,5-14,5 %	20	13,70±0,09	39	12,87±0,08	19	18,88±0,12	39	12,85±0,07
Plaquetas	150-500 x10 ³ /uL	20	280,10±9,92	39	232,95±6,43	19	261,74±9,37	39	235,10±6,53
Neutrófilos	25-60 %	20	55,84±1,91	39	56,11±1,22	19	55,76±1,95	39	56,75±0,92
Linfocitos	25-50 %	20	32,22±1,74	39	32,74±1,10	19	31,67±1,89	39	32,04±0,85
Monocitos	1-8 %	20	6,74±0,38	39	6,99±0,22	19	6,69±0,39	39	6,13±0,16
Eosinófilos	0,5-8,8 %	20	2,30±0,31	39	2,18±0,20	19	2,83±0,38	39	2,22±0,17
Basófilos	0,1-3,1 %	20	0,62±0,06	39	0,54±0,03	19	0,70±0,08	39	0,65±0,03
LUC	0,3-7 %	20	2,30±0,12	39	1,44±0,08	19	2,34±0,26	39	2,47±0,09

HDL: lipoproteínas de alta densidad; GOT: transaminoglutarato; GPT:transaminoaspartato ; GGT: glucoronil glucotransferasa. MCV: volumen corpuscular medio; MCH: hemoglobina corpuscular media; MCHC: media de la concentración corpuscular de hemoglobina; LUC: células largas no teñidas

Tabla 8. Valores bioquímicos y hematológicos de los individuos controles y expuestos a plaguicidas, en la muestra A (periodo de mayor aplicación) y en la muestra B (periodo de menor aplicación).

El único dato destacable se refiere a los niveles de acetilcolin esterasa (AChE) en plasma, que fueron inferiores en el periodo de mayor exposición. La AChE está considerado un buen biomarcador de exposición a carbamatos y organofosforados, ya que causan una notable depresión de los niveles del mismo (Yeary y col., 1993). En esta población, como en el resto, la mayoría de productos utilizados pertenecen a alguno de estos grupos, por lo que habría sido de interés su valoración. De todas formas, no se observaron diferencias respecto de los niveles de AChE en los controles, y los valores obtenidos para los dos periodos se mantuvieron dentro de los límites considerados normales.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

Después de haber realizado todos los análisis considerados necesarios para evaluar nuestros datos y dar respuesta a los objetivos propuestos, y tras la discusión de los resultados obtenidos, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Atendiendo tanto a la realidad particular de la exposición a plaguicidas de cada colectivo, como a la de las cuatro poblaciones evaluadas, se concluye que la exposición a plaguicidas no ha inducido unos niveles de daño genético detectables mediante el ensayo de MN, tanto en linfocitos de sangre periférica, como en células epiteliales de descamación de la mucosa bucal.
2. Factores como la edad, el sexo, el origen de la población, el tabaco, la irradiación diagnóstica con rayos X y la dieta pueden modificar la frecuencia de BNMN y CBMN, por lo que estos factores deben ser tenidos en cuenta a la hora de realizar una evaluación citogenética.
3. La disminución del CBPI resulta ser, en la mayoría de casos, un buen indicador del efecto citotóxico de la exposición a plaguicidas.
4. La edad, el origen de la población y la irradiación diagnóstica con rayos X, ejercen un efecto modulador sobre el CBPI, por lo que también se deberían considerar en los estudios de biomonitorización.
5. La frecuencia de abortos espontáneos se ve incrementada, en dos de las poblaciones estudiadas, por la exposición paterna a los compuestos plaguicidas.
6. Los polimorfismos genéticos GSTM1 y GSTT1 no afectan de forma significativa el nivel de daño genético en los individuos analizados, puesto que no se evidenciaron influencias de los mismos en la respuesta genotóxica a la exposición a plaguicidas en los individuos analizados.
7. Las variaciones estacionales, que se corresponden con periodos de distinta intensidad de aplicación de plaguicidas, no se reflejan en una fluctuación de los niveles de BNMN, pero sí en un descenso de los niveles de acetilcolin esterasa en suero, coincidente con el periodo de mayor aplicación, indicando una posible acción neurotóxica de los plaguicidas.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFIA

- Abell A, Juul S, Bonde JP. Time to pregnancy among female greenhouse workers. *Scand. J. Work Environ. Health*, 26 (2000) 131-136.
- Aidoo A, Lyn-Cook LE, Lensing S, Wamer W. Ascorbic acid (vitamin C) modulates the mutagenic effects produced by an alkylating agent in vivo. *Environ. Mol. Mutagen.*, 24 (1994) 220-228.
- Akingbemi BT, Hardy MP. Oestrogenic and antiandrogenic chemicals in the environment: effects on male reproductive health. *Ann. Med.*, 33 (2001) 391-403.
- Albertini RJ, Nicklas JA, O'Neil JP. Future research directions for evaluating human genetic and cancer risk from environmental exposures. *Environ. Health Perspect.*, 104 (Suppl. 3) (1996) 503-510.
- Albertini RJ. Why use somatic mutations for human biomonitoring?. *Environ. Mol. Mutagen.*, 23 (Suppl. 24) (1994) 18-22.
- Allen RH, Gottlieb M, Clute E, Pongsiri MJ, Sherman J, Orams GI. Breast cancer and pesticides in Hawaii: the need for further study. *Environ. Health Perspect.*, 105 (Suppl. 3) (1997) 679-683.
- Amoateng Y, Sathiakumar N, Delzell E, Cole P. Mortality among workers at a pesticide manufacturing plant. *J. Occup. Environ. Med.*, 37 (1995) 471-478.
- Amorim MI, Mergler D, Bahia MO, Dubeau H, Miranda D, Lebel J, Burbano RR, Lucotte M. Cytogenetic damage related to low levels of methyl mercury contamination in the Brazilian Amazon. *An. Acad. Bras. Cienc.*, 72 (2000) 497-507.
- Antoccia A, Tanzarella C, Modesti D, Degrassi F. Cytokinesis-block micronucleus assay with kinetochore detection in colchicine-treated human fibroblasts. *Mutat. Res.*, 287 (1993) 93-99.
- Antonucci GA, de Syllos Colus IM. Chromosomal aberrations analysis in a Brazilian population exposed to pesticides. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 20 (2000) 265-272.
- Anwar WA. Biomarkers of human exposure to pesticides. *Environ. Health Perspect.*, 105 (Suppl. 4) (1997) 801-806.
- Arbuckle TE, Sever LE. Pesticide exposures and fetal death: a review of the epidemiologic literature. *Crit. Rev. Toxicol.*, 28 (1998) 229-270.
- Ariian AP, Pirumian MS, Arutiunian RM. Genetic load in a rural population in the Armenian SSR. *Genetika*, 26 (1990) 2065-2069.
- Arm MM. Pesticide monitoring and its health problems in Egypt, a Third World country. *Toxicol. Lett.*, 107 (1999) 1-13.

- Au WW, Sierra-Torres CH, Cajas-Salazar N, Shipp BK, Legator MS. Cytogenetic effects from exposure to mixed pesticides and the influence from genetic susceptibility. *Environ. Health Perspect.*, 107 (1999) 501-505.
- Aust AE. Mutations and cancer. En: *Genetic Toxicology*. A.H. Li, R.H. Heflich (eds.) CRC Press, Boca Raton, Florida, 1991, pp. 93-117.
- Backer LC, Grindem CB, Corbett WT, Cullins L, Hunter JL. Pet dogs as sentinels for environmental contamination. *Sci. Total Environ.*, 274 (2001) 161-169.
- Baier G, Stopper H, Kopp C, Winkler U, Zwirner-Baier I. Respiratory diseases and genotoxicity in tobacco smoke exposed children. *Laryngorhinootologie*, 81 (2002) 217-225.
- Bajaj JS, Misra A, Rajalakshmi M, Madan R. Environmental release of chemicals and reproductive ecology. *Environ. Health Perspect.*, 101 (Suppl. 2) (1993) 125-130.
- Barale R, Chelotti L, Davini T, Del Ry S, Andreassi MG, Ballardini M, Bullerini M, He J, Baldarici S, Di Pede F, Gemignani F, Landi S. Sister chromatid exchange and micronucleus frequency in human lymphocytes of 1,650 subjects in an Italian population: II. Contribution of sex, age and lifestyle. *Environ. Mol. Mutagen.*, 31 (1998) 228-242.
- Bartal M. Health effects of tobacco use and exposure. *Monaldi. Arch. Chest. Dis.*, 56 (2001) 545-554.
- Bartsch H, Hietanen E. The role of individual susceptibility in cancer burden related to environmental exposure. *Environ. Health Perspect.*, 104 (Suppl 3) (1996) 569-577.
- Batalha JR, Guimaraes ET, Lobo DJ, Lichtenfels AJ, Deur T, Carvalho HA, Alves ES, Domingos M, Rodrigues GS, Saldiva PH. Exploring the clastogenic effects of air pollutants in Sao Paulo (Brazil) using the *Tradescantia* micronuclei assay. *Mutat. Res.*, 426 (1999) 229-232.
- Bauchinger M, Dresch J, Schmid E, Hauf R. Chromosome changes in lymphocytes after occupational exposure to pentachlorophenol (PCP). *Mutat. Res.*, 102 (1982) 83-88.
- Bello Lujan LM, Lorenzo Ruano P, Gil Muñoz M, Saavedra Santana P, Serra Majem L. Evolución de la mortalidad atribuible al tabaco en las Islas Canarias (1975-1994). *Rev. Esp. Salud Pública*, 75 (2001) 71-79.
- Benova D, Hadjidekova V, Hristova R, Nikolova T, Boulanova M, Georgieva I, Grigorova M, Popov T, Panev T, Georgieva R, Natarajan AT, Darroudi F, Nilsson R. Cytogenetic effects of hexavalent chromium in Bulgarian chromium platers. *Mutat. Res.*, 514 (2002) 29-38.
- Berhane K, Widersten M, Engström Å, Kozarich JW, Mannervik B. Detoxication of base propenals and other α,β -unsaturated aldehyde products of radical reactions and lipid peroxidation by human glutathione transferases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91 (1994) 1480-1484.

- Bernhoft A, Shaare JU, Wiig O, Derocher AE, Larsen HJ. Possible immunotoxic effects of organochlorines in polar bears (*Ursus maritimus*) at Svalbard. *J Toxicol. Environ. Health*, 59 (2000) 561-574.
- Bishop JM. The molecular genetics of cancer. *Science*, 235 (1987) 305-311.
- Blair A, Grauman DJ, Lubin JH, Fraumeni JF Jr. Lung cancer and other causes of death among licensed pesticide applicators. *J. Natl. Cancer Inst.*, 71 (1983) 31-37.
- Bloching M, Hofmann A, Lautenschlager C, Berghaus A, Grummt T. Exfoliative cytology of normal buccal mucosa to predict the relative risk of cancer in the upper aerodigestive tract using the MN-assay. *Oral Oncol.*, 36 (2000) 550-555.
- BOE. 24 enero 1984. Real Decreto 30 noviembre 1983, núm. 3349/83 (Presidencia) productos químicos, Reglamentación Técnico-Sanitaria para fabricación, comercialización y utilización de pesticidas.
- Bolognesi C, Parrini M, Bonassi S, Ianello G, Salanitto A. Cytogenetic analysis of a human population occupationally exposed to pesticides. *Mutat. Res.*, 285 (1993a) 239-249.
- Bolognesi C, Parrini M, Merlo F, Bonassi S. Frequency of micronuclei in lymphocytes from a group of floriculturists exposed to pesticides. *J. Toxicol. Environ. Health*, 40 (1993b) 405-411.
- Bolognesi C, Parrini M, Reggiardo G, Merlo F, Bonassi S. Biomonitoring of workers exposed to pesticides. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 65 (1993c) S185-S187.
- Bolognesi C, Perrone E, Landini E. Micronucleus monitoring of a floriculturist population from wester Liguria, Italy. *Mutagenesis*, 17 (2002) 391-397.
- Borba H, Monteiro M, Proenca Proença MJ, Chaveca T, Pereira V, Lynce N, Rueff J. Evaluation of some biomonitoring markers in occupationally exposed populations to acrylonitrile. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 16 (1996) 205-218.
- Borga K, Gabrielsen GW, Skaare JU. Biomagnification of organochlorines along a Barents Sea food chain. *Environ. Pollut.*, 113 (2001) 187-198.
- Bowery TG, Gatterdam PE, Guthrie FE, Rabb RL. Fate of inhaled C-14/ TDE in rabbits. *J. Agric. Food. Chem.*, 13 (1965) 356-359.
- Branda RF, O'Neill JP, Sullivan LM, Albertini RJ. Factors influencing mutation at the hprt locus in T-lymphocytes: women treated for breast cancer. *Cancer Res.*, 51 (1991) 6603-6607.
- Brega SM, Vassilieff I, Almeida A, Mercadante A, Bissacot D, Cury PR, Freire-Maia DV. Clinical, cytogenetic and toxicological studies in rural workers exposed to pesticides in Botucatu, Sao Paulo, Brazil. *Cad. Saude Publica*, 14 (1998) 109-115.
- Brockmoller J, Cascorbi I, Kerb R, Sachse C, Roots I. Polymorphisms in xenobiotic conjugation and disease predisposition. *Toxicol. Lett.*, 102-103 (1998) 173-183.

- Brophy VH, Hastings MD, Clendenning JB, Richter RJ, Jarvik GP, Furlong CE. Polymorphisms in the human paraoxonase (PON1) promoter. *Pharmacogenetics*, 11 (2001) 77-84.
- Brown LM, Blair A, Gibson R, Everett GD, Cantor KP, Schuman LM, Burmeister LF, Van Lier SF, Dick F. Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res.*, 50 (1990) 6585-6591.
- Brusick DJ. *Methods for Genetic Risk Assessment*. Lewis Publishers, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1994.
- Buckley JD, Meadows AT, Kadin ME, Le Beau MM, Siegel S, Robison LL. Pesticide exposure in children with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*, 89 (2000) 2315-2321.
- Buranatrevedh S, Roy D. Occupational exposure to endocrine-disrupting pesticides and the potential for developing hormonal cancers. *J. Environ. Health*, 64 (2001) 17-29.
- Burgaz S, Iscan A, Buyukbingol ZK, Bozkurt A, Karakaya AE. Evaluation of micronuclei in exfoliated urothelial cells and urinary thioether excretion of smokers. *Mutat. Res.*, 335 (1995) 163-169.
- Burgaz S, Karahalil B, Bayrak P, Taskin L, Yavuzaslan F, Bokesoy I, Anzion RB, Bos RP, Platin N. Urinary cyclophosphamide excretion and micronuclei frequencies in peripheral lymphocytes and in exfoliated buccal epithelial cells of nurses handling antineoplastics. *Mutat. Res.*, 439 (1999) 97-104.
- Cairns J. Mutation selection and the natural history of cancer. *Nature*, 255 (1975) 197-200.
- Calvert GM, Talaska G, Mueller CA, Ammenheuser MM, Au WW, Fajen JM, Fleming LE, Briggie T, Ward E. Genotoxicity in workers exposed to methyl bromide. *Mutat. Res.*, 417 (1998) 115-128.
- Campana MA, Panzeri AM, Escalante AH, Moreno VJ, Dulout FN. Micronucleus test in fish from a pampasic pond (Argentina): an estimation of the presence of genotoxic compounds. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 20 (2001) 325-331.
- Campoy C, Jiménez M, Olea-Serrano MF, Moreno-Frias Frías M, Canabate Cañabate F, Olea N, Bayes Bayés R, Molina-Font JA. Analysis of organochlorine pesticides in human milk: preliminary results. *Early Hum. Dev.*, 65 (2001) S183-190.
- Carbonell E, Puig M, Xamena N, Creus A, Marcos R. Efectos citogenéticos de los plaguicidas. Estudio preliminar sobre 27 trabajadores agrícolas del Maresme. *Fruticultura Profesional*, 26 (1989) 121-123.
- Carbonell E, Puig M, Xamena N, Creus A, Marcos R. Sister chromatid exchange in lymphocytes of agricultural workers exposed to pesticides. *Mutagenesis*, 5 (1990) 403-405.
- Carbonell E, Xamena N, Creus A, Marcos R. Cytogenetic biomonitoring in a Spanish group of agricultural workers exposed to pesticides. *Mutagenesis*, 8 (1993) 511-517.

- Carbonell E, Valbuena A, Xamena N, Creus A, Marcos R. Temporary variations in chromosomal aberrations in a group of agricultural workers exposed to pesticides. *Mutat. Res.*, 344 (1995a) 127-134.
- Carbonell E, Xamena N, Creus A, Marcos R. Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges as biomarkers of exposure to pesticides. *Clinical Chem.*, 41 (1995b) 1917-1919.
- Carbonell E, López F, Valbuena A, Xamena N, Creus A, Marcos R. Evaluación del daño genético, inducido por plaguicidas en un grupo de agricultores. En: *Plaguicidas. Aspectos ambientales, analíticos y toxicológicos*. J. Morell J y L. Candela (Eds). Publicaciones de Universidad Jaume I (Castelló de la Plana), 1998, pp. 315-328.
- Carere A, Andreoli C, Galati R, Leopardi P, Marcon F, Rosati MV, Rossi S, Tomei F, Verdina A, Zijno A, Crebelli R. Biomonitoring of exposure to urban air pollutants: analysis of sister chromatid exchanges and DNA lesions in peripheral lymphocytes of traffic policemen. *Mutat. Res.*, 518 (2002) 215-224.
- Carlson JG. Mitotic behaviour of induced chromosomal fragment lacking spindle attachments in neuroblasts of the grasshopper. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 24 (1938) 500-507.
- Catalán J, Autio K, Kuosma E, Norppa H. Age-dependent inclusion of sex chromosomes in lymphocytes micronuclei in of man. *Am. J. Hum. Genet.*, 63 (1998) 1464-1472.
- Celada A. *Inmunología Básica*. Ed. Labor, S.A. Barcelona, 1994.
- Cho E, Hung S, Willet WC, Spiegelman D, Rimm EB, Seddon JM, Colditz GA, Hankinson SE. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am. J. Clin. Nutr.*, 73 (2001) 209-218.
- Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effect of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ. Health Perspect.*, 101 (1993) 378-384.
- Costantini AS, Miligi L, Kriebel D, Ramazzotti V, Rodella S, Scarpi E, Stagnaro E, Tumino R, Fontana A, Masala G, Viganò C, Vindigni C, Crosignani P, Benvenuti A, Vineis P. A multicenter case-control study in Italy on hematolymphopietic neoplasms and occupation. *Epidemiology*, 12 (2001) 78-87.
- Countryman PI, Heddle JA. The production of micronuclei from chromosome aberrations in irradiated cultures of human lymphocytes. *Mutat. Res.*, 41 (1976) 321-332.
- Crossen PE, Morgan WF. Cytogenetic studies of pesticide and herbicide sprayers. *N. Z. Med. J.*, 88 (1978) 192-195.
- Cullen MR, Cherniack MG, Rosenstock L. Occupational medicine (2). *N. Engl. J. Med.*, 322 (1990) 675-683.
- Czeizel A, Tirvh VB, Szabo I, Ruzicska P. Human chromosome aberrations in acute organic phosphorous and ester (pesticide) intoxication. *Mutat. Res.*, 21 (1973) 187-188.

- Czeizel A, Kiraly J, Ruzicska P. Proceedings: Studies on chromosomal mutations in workers producing organophosphate insecticides. *Mutat. Res.*, 29 (1975) 279.
- Da Silva Augusto LG, Rocha Lieber S, Artur Ruiz M, Antonio de Souza C. Micronucleus monitoring to assess human occupational exposure to organochlorides. *Environ. Molec. Mutagen.*, 29 (1997) 46-52.
- Daniel V, Huber W, Bauer K, Suesal C, Mytilineos J, Melk A, Conradt C, Opelz G. Association of elevated blood levels of pentachlorophenol (PCP) with cellular and humoral immunodeficiencies. *Arch. Environ. Health*, 56 (2001) 77-83.
- Davies HW, Kennedy SM, Teschke K, Jenny P, Quintana PJE. Cytogenetic analysis of South Asian berry pickers in British Columbia using the micronucleus assay in peripheral lymphocytes. *Mutat. Res.*, 416 (1998) 101-113.
- Davis DL, Bradlow HL, Wolff M, Woodruff T, Hoel DG, Anton-Culver H. Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ. Health Perspect.*, 101 (1993) 372-377.
- De Cassia Stocco R, Beçak W, Gaeta R, Rabello-Gay MN. Cytogenetic study of workers exposed to methyl-parathion. *Mutat. Res.*, 103 (1982) 71-76.
- De Cock J, Westveer K, Heederik D, te Velde E, van Kooij R. Time to pregnancy and occupational exposure to pesticides in fruit growers in The Netherlands. *Occup. Environ. Med.*, 51 (1994) 693-699.
- De Ferrari M, Artuso M, Bonassi S, Bonatti S, Cavalieri Z, Pescatore D, Marchini E, Pisano V, Abbondandolo A. Cytogenetic biomonitoring of an Italian population exposed to pesticides: chromosome aberration and sister-chromatid exchange analysis in peripheral blood-lymphocytes. *Mutat. Res.*, 260 (1991) 105-113.
- Dean FJ, Doak SMA, Somerville H. The potential mutagenicity of dieldrin (HOED) in mammals. *Food Cosmet. Toxicol.*, 13 (1975) 317-323.
- DeLorenzo ME, Taylor LA, Lund SA, Pennington PL, Strozier ED, Fulton MH. Toxicity and bioconcentration potential of the agricultural pesticide endosulfan in phytoplankton and zooplankton. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 42 (2002) 173-181.
- DeMarini DM, Richard AM, Shelby MD, Waters MD. Hazard identification. En: *Methods for Genetic Risk Assessment*. D. Brusick (Ed.) Lewis Publisher, CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, 1994, pp. 1-17.
- Desi I, Palotas M, Vetro G, Csolle I, Nehez M, Zimanyi M, Ferke A, Huszta E, Nagymajtenyi L. Biological monitoring and health surveillance a group of greenhouse pesticide sprayers. *Toxicol. Lett.*, 33 (1986) 91-105.
- Desi I, Nehez M, Palotas M, Tempfli M, Hogye A, Vetro G. Experience of health status surveillance of pesticide workers in Hungary. *Med. Lav.*, 81 (1990) 517-523.

- Dhawan A, Mathur N, Seth PK. The effect of smoking and eating habits on DNA damage in Indian population as measured in the Comet assay. *Mutat. Res.*, 474 (2001) 121-128.
- Dorough H.W. Metabolisms of insecticides by conjugation reactions. En: *Differential Toxicities of Insecticides and Halogenated Aromatics*. F. Matsumura (Ed.). *Int. Encyl. Pharmacol. Ther.*, Sect. 113, Pergamon, New York, 1984, pp. 291-330.
- Dulout FN, Pastori MC, Olivero OA, González Cid M, Loria D, Matos E, Sobel N, de Bujan EC, Albiano N. Sister-chromatid exchanges and chromosomal aberrations in a population exposed to pesticides. *Mutat. Res.*, 143 (1985) 237-244.
- Dulout FN, Pastori MC, González Cid M, Matos E, von Guradze HN, Maderna CR, Loria D, Sainz L, Albiano N, Sobel N. Cytogenetic analysis in plant breeders. *Mutat. Res.*, 189 (1987) 381-386.
- Duthie SJ, Ma A, Ross MA, Collins AR. Antioxidant supplementation decreases oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Cancer Res.*, 56 (1996) 1291-1295.
- Dyer SM, Cattani M, Pisaniello DL, Williams FM, Edwards JW. Peripheral cholinesterase inhibition by occupational chlorpyrifos exposure in Australian termiticide applicators. *Toxicology*, 169 (2001) 177-185.
- Eastmond DA, Tucker JD. Identification of aneuploidy-inducing agents using cytokinesis-blocked human lymphocytes and an antikinetochore antibody. *Environ. Mol. Mutagen.*, 13 (1989) 34-43.
- Eaton DL. Biotransformation enzyme polymorphism and pesticide susceptibility. *Neurotoxicology*, 21 (2000) 101-111.
- Ecobichon DJ. Toxic effects of pesticides. En: *Toxicology. The Basic Science of Poisons*. M.O. Amdur, J. Doull, C.D. Klaassen (Eds.). Pergamon Press, New York, 1991, pp. 565-622.
- Edwards IR, Ferry DH, Temple WA. Fungicides and related compounds. En: *Handbook of Pesticide Toxicology*. WJ. Hayes, ER Laws (Ed.). Academic Press. San Diego, 1991, pp. 1409-1471.
- Edwards JW, Priestly BG. Effect of occupational exposure to aldrin on urinary D-glucaric acid, plasma dieldrin, and lymphocyte sister chromatid exchange. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 66 (1994) 229-234.
- El-Ghazali S, Au WW, Anwar W, Legator M, Massoud A. Cytogenetic study among workers packing pesticides. *Environ. Mol. Mutagen.*, 15 (Suppl. 17) (1990) (Abstract 18).
- Engel LS, Checkoway H, Keifer MC, Seixas NS, Longstreth WT Jr, Scott KC, Hudnell K, Anger WK, Camicioli R. Parkinsonism and occupational exposure to pesticides. *Occup. Environ. Med.*, 58 (2001) 582-589.
- Eriksson M, Karlsson M. Occupational and other environmental factors and multiple myeloma: a population based case-control study. *Br. J. Ind. Med.*, 49 (1992) 95-103.

- Eskenazi B, Bradman A, Castorina R. Exposures of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects. *Environ. Health Perspect.*, 107 (Suppl. 3) (1999) 409-419.
- Evans HJ, Neary GJ, Williamson FS. The relative biological efficiency of single doses of fast neutrons and gamma-rays of *Vicia faba* roots and the effect of oxygen. Part II. Chromosome damage: the production of micronuclei. *Int. J. Radiat. Biol.*, 3 (1959) 216-229.
- Falck F Jr, Ricci A Jr, Wolf MS, Godbold J, Deckers P. Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch. Environ. Health*, 47 (1992) 143-146.
- Falck G, Catalán J, Norppa H. Influence of culture time on the frequency and contents of human lymphocyte micronuclei with and without cytochalasin B. *Mutat. Res.*, 392 (1997) 71-79.
- Falck GC, Hirvonen A, Scarpato R, Saarikoski ST, Migliore L, Norppa H. Micronuclei in blood lymphocytes and genetic polymorphism for GSTM1, GSTT1 and NAT2 in pesticide-exposed greenhouse workers. *Mutat. Res.*, 441 (1999) 225-237.
- Fan CY. Genetic alterations in head and neck cancer: interactions among environmental carcinogens, cell cycle control, and host DNA repair. *Curr. Oncol. Rep.*, 3 (2001) 66-71.
- FAO. Noticias 9 de mayo de 2001. Bomba de tiempo: los vertederos de plaguicidas tóxicos.
- Fenech M. The cytokinesis-block micronucleus technique and its application to genotoxicity studies in human populations. *Environ. Health Perspect.*, 101 (Suppl. 39) (1993) 101-107.
- Fenech M. The advantages and disadvantages of the cytokinesis-block micronucleus method. *Mutat. Res.*, 392 (1997) 11-18.
- Fenech M. Important variables that influence base-line micronucleus frequency in cytokinesis-blocked lymphocytes - a biomarker for DNA damage in human populations. *Mutat. Res.*, 404 (1998a) 155-165.
- Fenech M. Chromosomal damage rate, ageing, and diet. *Ann. NY Acad. Sci.*, 854 (1998b) 23-26.
- Fenech M, Morley AA. Measurement of micronuclei in lymphocytes. *Mutat. Res.*, 147 (1985a) 29-36.
- Fenech M, Morley AA. Solutions to the kinetic problem in the micronucleus assay. *Cytobios* 43 (1985b) 233-246.
- Fenech M, Morley AA. Cytokinesis-block micronucleus method in human lymphocytes: effect of in vivo ageing and low dose X-irradiation. *Mutat. Res.*, 161 (1986) 193-198.

- Fenech M, Morley AA. Kinetochore detection in micronuclei: an alternative method for measuring chromosome loss. *Mutagenesis*, 4 (1989) 98-104.
- Fenech M, Neville S. Conversion of excision-repairable DNA lesions to micronuclei within one cell cycle in human lymphocytes. *Environ. Mol. Mutagen.*, 19 (1992) 27-36.
- Fenech M, Rinaldi J. A comparison of lymphocyte micronuclei and plasma micronutrients in vegetarians and non-vegetarians. *Carcinogenesis*, 16 (1995) 223-230.
- Fenech M, Neville S, Rinaldi J. Sex is an important variable affecting spontaneous micronucleus frequency in cytokinesis-blocked lymphocytes. *Mutat. Res.*, 313 (1994) 203-207.
- Fenech M, Holland N, Chang WP, Zeiger E, Bonassi S. The Human MicroNucleus Project- An international collaborative study on the use of the micronucleus technique for measuring DNA damage in human. *Mutat. Res.*, 428 (1999) 271-283.
- Fenske RA, Kedan G, Lu C, Fisker-Andersen JA, Curl CL. Assessment of organophosphorous pesticide exposures in the diets of preschool children in Washington State. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.*, 12 (2002) 21-28.
- Figgs LW, Holland NT, Rothmann N, Zahm SH, Tarone RE, Hill R, Vogt RF, Smith MT, Boysen CD, Holmes FF, VanDyck K, Blair A. Increased lymphocyte replicative index following 2,4-dichlorophenoxyacetic acid herbicide exposure. *Cancer Causes Control*, 11 (2000) 373-380.
- Fisher S.W. Changes in the toxicity of three pesticides as a function of environmental pH and temperature. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 46 (1991) 197-202.
- Fukami J. Metabolism of several insecticides by glutathione S-transferase. En: *Differential Toxicities of Insecticides and Halogenated Aromatics*. F. Matsumura (Ed.) *Int. Encycl. Pharmacol. Ther.*, Sect 113, Pergamon, New York, 1984, pp. 223-264.
- Furlong CE, Li WF, Brophy VH, Jarvik GP, Richter RJ, Shih DM, Lulis AJ, Costa LG. The PON1 gene and detoxification. *Neurotoxicology*, 21 (2000) 581-587.
- Garaj-Vrhovac V, Zeljezic D. Evaluation of DNA damage in workers occupationally exposed to pesticides using single-cell gel electrophoresis (SCGE) assay. Pesticide genotoxicity revealed by comet assay. *Mutat. Res.*, 469 (2000) 279-285.
- Garaj-Vrhovac V, Zeljezic D. Cytogenetic monitoring of Croatian population occupationally exposed to a complex mixture of pesticides. *Toxicology*, 165 (2001) 153-162.
- García AM, Fletcher T, Benavides FG, Orts E. Parental agricultural work and selected congenital malformations. *Am. J. Epidemiol.*, 149 (1999) 64-74.
- Garry VF, Griffith J, Danzi TJ, Nelson RL, Whorton EB, Krueger LA, Cervenka J. Human genotoxicity: pesticide applicators and phosphine. *Science*, 246 (1989) 251-255.

- Garry VF, Tarone RE, Long L, Griffith J, Kelly JT, Burroughs B. Pesticide applicers with mixed pesticide exposure: G-banded analysis and possible relationship to non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 5 (1996) 11-16.
- Gauthier E, Fortier I, Courchesne F, Pepin P, Mortimer J, Gauvreau D. Environmental pesticide exposure as a risk factor for Alzheimer's disease: a case-control study. *Environ. Res.*, 86 (2001) 37-45.
- Gómez-Arroyo S, Noriega-Aldana N, Osorio A, Galicia F, Ling S, Villalobos-Pietrini R. Sister-chromatid exchange analysis in a rural population of Mexico exposed to pesticides. *Mutat. Res.*, 281 (1992) 173-179.
- Gómez-Arroyo S, Díaz-Sánchez Y, Meneses-Pérez MA, Villalobos-Pietrini R, De León-Rodríguez J. Cytogenetic biomonitoring in a Mexican floriculture worker group exposed to pesticides. *Mutat. Res.*, 466 (2000) 117-124.
- Gonsebatt ME, Vega L, Salazar AM, Montero R, Guzman P, Blas J, Del Razo LM, Garcia-Vargas G, Albores A, Cebrian ME, Kelsh M, Ostrosky-Wegman P. Cytogenetic effects in human exposure to arsenic. *Mutat. Res.*, 386 (1997) 219-228.
- Grant WF. The present status of higher plant bioassays for the detection of environmental mutagens. *Mutat. Res.*, 310 (1994) 175-185.
- Gregorio D'Arce LP, Colus IM. Cytogenetic and molecular biomonitoring of agricultural workers exposed to pesticides in Brazil. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 20 (2000) 161-170.
- Guillette LJ Jr, Gross TS, Gross DA, Ronney AA, Percival HF. Gonadal steroidogenesis in vitro from juvenile alligators obtained from contaminated or control lakes. *Environ. Health Perspect.*, 103 (Suppl. 4) (1995) 31-36.
- Guillette LJ Jr. Organochlorine pesticides as endocrine disruptors in wildlife. *Cent. Eur. J. Public Health*, 8 (2000) 34-35.
- Gutiérrez S, Carbonell E, Galofré P, Xamena N, Creus A, Marcos R. A cytogenetic follow-up study of thyroid cancer patients treated with ¹³¹I. *Cancer Letters*, 91 (1995) 199-204.
- Hagmar L, Bonassi S, Stromberg U, Mikoczy Z, Lando C, Hansteen IL, Montagud AH, Knudsen L, Norppa H, Reuterwall C, Tinnerberg H, Brøgger A, Forni A, Hogstedt B, Lambert B, Mitelman F, Nordenson I, Salomaa S, Skerfving S. Cancer predictive value of cytogenetic markers used in occupational health surveillance programs: a report from an ongoing study by the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health. *Mutat. Res.*, 405 (1998a) 171-178.
- Hagmar L, Bonassi S, Stromberg U, Brøgger A, Knudsen LE, Norppa H, Reuterwall C. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH). *Cancer Res.*, 58 (1998b) 4117-4121.

- Halles TB, Collins A, Lee M, Mendoza M, Noriega N, Stuart AA, Vonk A. Hermaphroditic, demasculinized frogs after exposure to the herbicide atrazine at low ecologically relevant doses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99 (2002) 5476-5480.
- Hamlet CG, Jayaratne SM, Matthews W. 3-Monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) in food ingredients from UK food producers and ingredient suppliers. *Food Addit. Contam.*, 19 (2002) 15-21.
- Hardell L, Eriksson M. The association between soft tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids. A new case-referent study. *Cancer*, 62 (1988) 652-656.
- Hardell L, Lindstrom G, van Bavel B, Hardell K, Linde A, Carlberg M, Lieljegren G. Adipose tissue concentrations of dioxins and dibenzofurans, titers of antibodies to Epstein-Barr virus early antigen and the risk for non-Hodgkin lymphoma. *Environ. Res.*, 87 (2001) 99-107.
- Harkonen K, Viitanen T, Larsen SB, Bonde JP, Lahdetie J. Aneuploidy in sperm and exposure to fungicides and lifestyle factors. ASCLEPIOS. A European Concerted Action on Occupational Hazards to Male Reproductive Capability. *Environ. Mol. Mutagen.*, 34 (1999) 39-46.
- Hartman PE. Mutagens: some possible health impacts beyond carcinogenesis. *Environ. Mutagen.*, 5 (1983) 139-152.
- Hassold T, Abruzzo M, Adkins K, Griffin D, Merrill M, Millie E, Saker D, Shen J, Zaragoza M. Human aneuploidy: incidence, origin, and etiology. *Environ. Mol. Mutagen.*, 28 (1996) 167-175.
- Hayes JR, Wayland J, Laws JR, Edward R. *Handbook of Pesticide Toxicology*. Vol. 1. Academic Press, Inc. San Diego, California, 1991.
- Hayes JD, Pulford DJ. The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 30 (1995) 445-600.
- Hayes TB, Collins A, Lee M, Mendoza M, Noriega N, Stuart AA, Vonk A. Hermaphroditic, demasculinized frogs after exposure to the herbicide atrazine at low ecologically relevant doses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99 (2002) 5476-5480.
- He J, Chen W, Jin L, Jin H. Comet assay and cytokinesis-blocked micronucleus test for monitoring the genotoxic effects of X-ray radiation in humans. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 113 (2000) 911-914.
- Heath RG, Spann JW, Kreitzer JF. Marked DDE impairment of mallard reproduction in controlled studies. *Nature*, 224 (1969) 47-48.
- Hickey JJ, Anderson DW. Chlorinated hydrocarbons and eggshell changes in raptorial and fish-eating birds. *Science*, 162 (1968) 271-273.

- Hirvonen A. Combinations of susceptible genotypes and individual responses to toxicans. *Environ. Health Perspect.*, 105 (Suppl. 4) (1997) 755-758.
- Hittelman WN. Genetic instability in epithelial tissues at risk for cancer. *Ann. NY Acad. Sci.*, 952 (2001) 1-12.
- Högstedt B, Kolnig A-M, Mitelman F, Skerfving S. Brief reports: Cytogenetic study of pesticides in agriculture work. *Hereditas*, 92 (1980) 177-178.
- Hoyos LS, Carvajal S, Solano L, Rodríguez J, Orozco L, López Y, Au WW. Cytogenetic monitoring of farmers exposed to pesticides in Colombia. *Environ. Health Perspect.*, 104 (1996) 535-538.
- Hsieh BH, Deng JF, Ger J, Tsai WJ. Acetylcholinesterase inhibition and the extrapyramidal syndrome: a review of the neurotoxicity of organophosphate. *Neurotoxicology*, 22 (2001) 423-427.
- IARC. DDT and associated compounds. En: *Occupational exposure in insecticide application, and some pesticides*. Lyon, France: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Vol. 53 (1991) 179-250.
- ICPEMC. The possible involvement of somatic mutations in the development of atherosclerotic plaques. *Mutat. Res.*, 239 (1990) 143-148.
- Imbeault P, Chevrier J, Dewailly E, Ayotte P, Despres JP, Tremblay A, Mauriege P. Increase in plasma pollutant levels in response to weight loss in humans is related to in vitro subcutaneous adipocyte basal lipolysis. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 25 (2001) 1585-1591.
- Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH, Willett WC. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA*, 285 (2001) 304-312.
- Jablonická A, Poláková H, Karellová J, Vargová M. Analysis of chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges in peripheral blood lymphocytes of workers with occupational exposure to the mancozeb-containing fungicide Novozir Mn80. *Mutat. Res.*, 224 (1989) 143-146.
- Jenner P. Parkinson's disease, pesticides and mitochondrial dysfunction. *Trends Neurosci.*, 24 (2001) 245-247.
- Ji BT, Silverman DT, Stewart PA, Blair A, Swanson GM, Baris D, Greenberg RS, Hayes RB, Brown LM, Lillemoe KD, Schoenberg JB, Pottern LM, Schwartz AG, Hoover RN. Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer. *Am. J. Ind. Med.*, 39 (2001) 92-99.
- Joksić G, Vidaković A, Spasojević-Tišma V. Cytogenetic monitoring of pesticide sprayers. *Environ. Research*, 75 (1997) 113-118.

- Jonsson NN, Davis R, De Witt M. An estimate of the economic effects of cattle tick (*Boophilus microplus*) infestation on Queensland dairy farms. *Aust. Vest. J.*, 79 (2001) 826-831.
- Kaioumova DF, Khabutdinova LK. Cytogenetic characteristics of herbicide production workers in Ufa. *Chemosphere*, 37 (1998) 1755-1759.
- Kalantzi OI, Alcock RE, Johnston PA, Santillo D, Stringer RL, Thomas GO, Jones KC. The global distribution of PCBs and organochlorine pesticides in butter. *Environ. Sci. Technol.*, 35 (2001) 1013-1018.
- Kapp RWJr, Picciano DJ, Jacobson CB. Y-chromosomal non-disjunction in dibromochloropropane exposed workmen. *Mutat. Res.*, 64 (1979) 47-51.
- Karahalil B, Karakaya AE, Burgaz S. The micronucleus assay in exfoliated buccal cells: application to occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Mutat. Res.*, 442 (1999) 29-35.
- Kassie F, Darroudi F, Kundi M, Schulte-Hermann R, Knasmuller S. Khat (*Catha edulis*) consumption causes genotoxic effects in humans. *Int. J. Cancer*, 92 (2001) 329-332.
- Kayal JJ, Trivedi AH, Dave BJ, Nair J, Nair UJ, Bhide SV, Goswami UC, Adhvaryu SG. Incidence of micronuclei in oral mucosa of tobacco products singly or in various combinations. *Mutagenesis*, 8 (1993) 31-33.
- Kaye CI, Rao S, Simpson SJ, Rosenthal FS, Cohen MM. Evaluation of chromosomal damage in males exposed to agent orange and their families. *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.*, (Suppl. 1) (1985) 259-265.
- Kelsey KT, Wienche JK, Ward J, Bechtold W, Fajen J. Sister-chromatid exchanges, glutathione S-transferase theta deletion and cytogenetic sensitivity to diepoxybutane in lymphocytes from butadiene monomer production workers. *Mutat. Res.*, 335 (1997) 267-273.
- Kerb R, Brockmoller J, Schlagenhauser R, Sprenger R, Roots I, Brinkmann U. Influence of GSTT1 and GSTM1 genotypes on sunburn sensitivity. *Am. J. Pharmacogenomics*, 2 (2002) 147-154.
- Kidd KA, Bootsma HA, Hesslein RH, Muir DC, Hecky RE. Biomagnification of DDT through the benthic and pelagic food webs of Lake Malawi, East Africa: importance of trophic level and carbon source. *Environ. Sci. Technol.*, 35 (2001) 14-20.
- Kirsch-Volders M, Fenech M. 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 (2001) 51-58.
- Kirsch-Volders M, Radman M, Jeggo P, Verschaeve L. Molecular mechanisms of mutagenesis and carcinogenesis. En: M. Kirsch-Volders (Ed.) *Mutagenicity, Carcinogenicity and Teratogenicity of Industrial Pollutants*. Plenum Press, New York, 1984, pp. 5-58.

- Kirsch-Volders M, Elhajouji A, Cundari E, Van Hummelen P. The in vitro micronucleus test: a multi-endpoint assay to detect simultaneously mitotic delay, apoptosis, chromosome breakage, chromosome loss and non-disjunction. *Mutat. Res.*, 392 (1997) 19-30.
- Kirsch-Volders M, Sofuni T, Aardema M, Albertini S, Eastmond D, Fenech M, Ishidate M Jr, Lorge E, Norppa H, Surrallés J, von der Hude W, Wakata A. Report from the In Vitro Micronucleus Assay Working Group. *Environ. Mol. Mutagen.*, 35 (2000) 167-172.
- Kishi M, Hirschhorn N, Djajadisastra M, Sattellee LN, Strowman S, Ditts R. Relationship of pesticide spraying to signs and symptoms in Indonesian farmers. *Scand. J. Work. Environ. Health*, 21 (1995) 124-133.
- Kligerman AD, Erexson GL. An evaluation of the feasibility of using cytogenetic damage as a biomarker for alachlor exposure. *Mutat. Res.*, 441 (1999) 95-101.
- Knudson AG. Antioncogenes and human cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90 (1993) 10914-10921.
- Kobayashi M, Nagayama T, Takano I, Ito M, Tamura Y, Tateishi Y, Kimura N, Kitayama K, Yasuda K, Saito K. Survey of pesticide residues in baby foods (1996.4-1998.6). *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, 42 (2001) 283-288.
- Kogevinas M, Kauppinen T, Winkelmann R, Becher H, Bertazzi PA, Bueno-de-Mesquita HB, Coggon D, Green L, Johnson E, Littorin M, y col. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins: two nested case-control studies. *Epidemiology*, 6 (1995) 396-402.
- Koifman S, Koifman RJ, Meyer A. Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. *Cad. Saúde Pública*, 18 (2002) 435-445.
- Koller PC. Effects of radiation on pollen grain development, differentiation and germination. *Proc. R. Soc. Edinburgh B*, 61 (1943) 398-429.
- Kourakis A, Mouratidou M, Kokkinos G, Barbouti A, Kotsis A, Morelatos D, Dozi-Vassiliades J. Frequencies of chromosomal aberrations in pesticide sprayers working in plastic green houses. *Mutat. Res.*, 279 (1992) 145-148.
- Kourakis A, Mouratidou M, Barbouti A, Dimikiotou M. Cytogenetic effects of occupational exposure in the peripheral blood lymphocytes of pesticide sprayers. *Carcinogenesis*, 17 (1996) 99-101.
- Lahiri T, Roy S, Basu C, Ganguly S, Ray MR, Lahiri P. Air pollution in Calcutta elicits adverse pulmonary reaction in children. *Indian J. Med. Res.*, 112 (2000) 21-26.
- Lam TH, Zhu CQ, Jiang CQ. Lymphocyte DNA damage in elevator manufacturing workers in Guangzhou, China. *Mutat. Res.*, 515 (2002) 147-157.
- Lander F, Ronne M. Frequency of sister chromatid exchange and haematological effects in pesticide-exposed greenhouse sprayers. *Scand. J. Work Environ. Health*, 21 (1995) 283-288.

- Lander BF, Knudsen LE, Gamborg MO, Jarventaus H, Norppa H. Chromosome aberrations in pesticide-exposed greenhouse workers. *Scand. J. Work Environ. Health*, 26 (2000) 436-442.
- Langley R, Sumner D. Pesticide mortality in the United States 1979-1998. *Vet. Hum. Toxicol.*, 44 (2002) 101-105.
- Latzuka JR, Dedonyte V, Krapavickaite D. Sister-chromatid exchanges and their distribution in human lymphocytes in relation to age, sex and smoking. *Mutat. Res.*, 306 (1994) 173-180.
- Le TN, Johansson A. Impact of chemical warfare with agent orange on women's reproductive lives in Vietnam: a pilot study. *Reprod. Health Matters*, 9 (2000) 156-164.
- Lebailly P, Vigreux C, Lechevrel C, Ledemeney D, Godard T, Sichel F, LeTalaer JY, Henry-Amar M, Gauduchon P. DNA damage in mononuclear leukocytes of farmers using the alkaline cometa assay: modifications of DNA damage levels after a one-day field spraying period with selected pesticides. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 7 (1998a) 929-940.
- Lebailly P, Vigreux C, Lechevrel C, Ledemeney D, Godard T, Sichel F, LeTalaer JY, Henry-Amar M, Gauduchon P. DNA damage in mononuclear leukocytes of farmers using the alkaline cometa assay: discussion of critical parameters and evaluation of seasonal variations in relation to pesticide exposure. *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev.*, 7 (1998b) 917-927.
- Lee TK, Allison RR, O'Brien KF, Naves JL, Karlsson UL, Wiley AL. Persistence of micronuclei in lymphocytes of cancer patients after radiotherapy. *Radiat. Res.*, 157 (2002) 678-684.
- Leiss JK, Savitz DA. Home pesticide use and childhood cancer: a case-control study. *Am. J. Pub. Health*, 85 (1995) 249-252.
- Lerda D, Rizzi R. Study of reproductive function in persons occupationally exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D). *Mutat. Res.*, 262 (1991) 47-50.
- Lieberman AD, Craven MR, Lewis HA, Nemenzo JH. Genotoxicity from domestic use of organophosphate pesticides. *J. Occup. Environ. Med.*, 40 (1998) 954-957.
- Linnainmaa K. Sister chromatid exchanges among workers occupationally exposed to phenoxy acid herbicides 2,4-D and MCPA. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 3 (1983) 269-279.
- Livingston GK, Reed RN, Olson BL, Lockey JE. Induction of nuclear aberrations by smokeless tobacco in epithelial cells of human oral mucosa. *Environ. Mol. Mutagen.*, 15 (1990) 136-144.
- López F, Obiols J, Subías PJ. Plaguicidas agrícolas y salud. En: *Plaguicidas. Aspectos ambientales, analíticos y toxicológicos*. I. Morell, L. Candela (Eds.) Universitat Jaume I. Castelló de la Plana, 1998, pp. 273-295.

- López-Carrillo L, Torres-Sánchez L, Moline J, Ireland K, Wolff MS. Breast-feeding and serum p,p'DDT levels among Mexican women of childbearing age: a pilot study. *Environ. Res.*, 87 (2001) 131-135.
- Loprieno N, Boncristiani G, Loprieno G. An experimental approach to identifying the genotoxic risk from cooked meat mutagens. *Food Chem. Toxicol.*, 29 (1991) 377-386.
- Lucero L, Pastor S, Suárez S, Durbán R, Gómez C, Parrón T, Creus A, Marcos R. Cytogenetic biomonitoring of Spanish greenhouse workers exposed to pesticides: micronuclei analysis in peripheral blood lymphocytes and bucal epithelial cells. *Mutat. Res.*, 464 (2000) 255-262.
- Lynge E. Cancer incidence in Danish phenoxy herbicide workers, 1947-1993. *Environ. Health Perspect.*, 106 (Suppl. 2) (1998) 683-688.
- Machado-Santelli GM, Cerqueira EM, Oliveira CT, Pereira CA. Biomonitoring of nurses handling antineoplastic drugs. *Mutat. Res.*, 322 (1994) 203-208.
- Maffei F, Fimognari C, Castelli E, Stefanini GF, Forti GC, Hrelia P. Increased cytogenetic damage detected by FISH analysis on micronuclei in peripheral lymphocytes from alcoholics. *Mutagenesis*, 15 (2000) 517-523.
- Maffei F, Forti GC, Castelli E, Stefanini GF, Mattioli S, Hrelia P. Biomarkers to assess the genetic damage induced by alcohol abuse in human lymphocytes. *Mutat. Res.*, 514 (2002) 49-58.
- Majer BJ, Laky B, Knasmüller, Kassie F. Use of the micronucleus assay with exfoliated epithelial cells as a biomarker for monitoring individuals at elevated risk of genetic damage and in chemoprevention trials. *Mutat. Res.*, 489 (2001) 147-172.
- Major J, Kemeny G, Tompa A. Genotoxic effects of occupational exposure in the peripheral blood lymphocytes of pesticide preparing workers in Hungary. *Acta Med. Hung.*, 49 (1992-93) 79-90.
- Major J, Jakab MG, Tompa A. Genotoxicological monitoring of 175 subjects living in the green belts, inner town of or near chemical industrial estates in Greater Budapest agglomeration, Hungary. *Mutat. Res.*, 412 (1998) 9-16.
- Maluf SW, Passos DF, Bacelar A, Speit G, Erdtmann B. Assessment of DNA damage in lymphocytes of workers exposed to X-radiation using the micronucleus test and the comet assay. *Environ. Mol. Mutagen.*, 38 (2001) 311-315.
- Maroni M, Colosio C, Ferioli A, Fait A. Biological monitoring of pesticide exposure: a review. *Introduction. Toxicology*, 143 (2000) 1-118.
- Martín Rubí JC, Yelamos Rodríguez F, Laynez Bretones F, Córdoba Escámez J, Díez García F, Lardelli Claret A, Blanco Coronado JL, Vicente Rull JR. Poisoning caused by organophosphate insecticides. Study of 506 cases. *Rev. Clin. Esp.*, 196 (1996) 145-149.
- Matsumura F. *Toxicology of Insecticides*. Plenum Press, New York, 1975.

- Matter B, Schmid W. Trenimon-induced chosomal damage in bone marrow cells of six mammalian species, evaluated by de micronucleus test. *Mutat. Res.*, 12 (1971) 417-425.
- McCue JM, Link KL, Eaton SS, Freed BM. Exposure to cigarette tar inhibits ribonucleotide reductase and blocks lymphocyte proliferation. *J. Immunol.*, 165 (2000) 6771-6775.
- McDuffie HH, Pahwa P, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Fincham S, Dosman JA, Robson D, Skinnider LF, Choi NW. Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: cross-Canada study of pesticides and health. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 10 (2001) 1155-1163.
- Meinert R, Schuz J, Kaletsch U, Kaatsch, Michaelis J. Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-based case-control study in Germany. *Am. J. Epidemiol.*, 151 (2000) 639-646.
- Mendelson ML, Ashby J, Lohman PHM. Introduction. En: *Methods for Genetic Risk Assessment*. D. Brusick (Ed.) Lewis Publisher, CRC Press Inc., Boca Raton, 1994.
- Mersch J, Beauvais MN. The micronucleus assay in the zebra mussel, *Dreissena polymorpha*, to in situ monitor genotoxicity in freshwater environments. *Mutat. Res.*, 393 (1997) 141-149.
- Migliore L, Guidotti C, Favre C, Nardi M, Sessa MR, Brunori E. Micronuclei in lymphocytes of young patients under antileukemic therapy. *Mutat. Res.*, 263 (1991a) 243-248.
- Migliore L, Parrini M, Sbrana I, Biagini C, Battaglia A, Loprieno N. Micronucleated lymphocytes in people occupationally exposed to potential environmental contaminants: the age effect. *Mutat. Res.*, 256 (1991b) 13-20.
- Miller GT. *Environmental science. Working with the earth*. Seven Edition. Wadsworth Publishing Company ITP. Canada, 1999.
- Minissi S, Gustavino B, Degrassi F, Tanzarella C, Rizzoni M. Effect of cytochalasin B on the induction of chromosome missegregation by colchicine at low concentrations in human lymphocytes. *Mutagenesis*, 14 (1999) 43-49.
- Mitelman F, Heim S. Chromosome abnormalities in cancer. *Cancer Detect. Prev.*, 14 (1990) 527-537.
- Mohammad O, Walid AA, Ghada K. Chromosomal aberrations in human lymphocytes from two groups of workers occupationally exposed to pesticides in Syria. *Environ. Res.*, 70 (1995) 24-29.
- Mora MA, Papoulias D, Nava I, Buckler DR. A comparative assessment of contaminants in fish from four resacas of the Texas, USA-Tamaulipas, Mexico border region. *Environ. Int.* 27 (2001) 15-20.
- Mori TA, and Beilin LJ. Long-chain omega-3 fatty acids, blood lipids and cardiovascular risk reduction. *Curr. Opin. Lipidol.*, 12 (2001) 11-17.

- Motoyama N., Dauterman W.C. Glutathione S-transferases: their role in the metabolism of organophosphorus insecticides. *Rev. Biochem. Toxicol.*, 2 (1980) 49-70.
- Motykwicz G, Perera FP, Santella RM, Hemminki K, Seemayer NH, Chorazy M. Assessment of cancer hazard from environmental pollution in Silesia. *Toxicol. Lett.*, 88 (1996) 169-173.
- Moysich KB, Ambrosone CB, Mendola P, Kostyniak PJ, Greizerstein HB, Vena JE, Menezes RJ, Swede H, Shields PG, Freudenheim JL. Exposures associated with serum organochlorine levels among postmenopausal women from western New York State. *Am. J. Ind. Med.*, 41 (2002) 102-110.
- Muller HJ. Artificial transmutation of the gene. *Science*, 66 (1927) 84-87.
- Munnia A, Puntoni R, Merlo F, Parodi S, Peluso M. Exposure to agrochemicals and DNA adducts in Western Liguria, Italy. *Environ. Molec. Mutagen.*, 34 (1999) 52-56.
- Musio A, Sbrana I. Aphidicolin-sensitive specific common fragile sites: a biomarker of exposure to pesticides. *Environ. Molec. Mutagen.*, 29 (1997) 250-255.
- Nair U, Obe G, Nair J, Maru GB, Bhide SV, Pieper R, Bartsch H. Evaluation of frequency of micronucleated oral mucosa cells as a marker for genotoxic damage in chewers of betel quid with or without tobacco. *Mutat. Res.*, 261 (1991) 163-168.
- Nehéz M, Boros P, Ferke A, Mohos J, Palotás M, Vetró G, Zimányi M, Dési I. Cytogenetic examination of people working with agrochemicals in the southern region of Hungary. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 8 (1988) 37-44.
- Nigg HN, Knaak JB. Blood cholinesterases as human biomarkers of organophosphorus pesticide exposure. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, 163 (2000) 29-111.
- Norppa H, Renzi L, Lindholm C. Detection of whole chromosomes in micronuclei of cytokinesis-blocked human lymphocytes by antikinetochore staining and in situ hybridization. *Mutagenesis*, 8 (1993) 519-525.
- Norppa H, Hirvonen A, Järventaus H, Uusküla M, Tasa G, Ojajärvi A, Sorsa M. Role of GSTT1 and GSTM1 genotypes in determining individual susceptibility to sister chromatid exchange induction by diepoxibutane in cultured human lymphocytes. *Carcinogenesis*, 16 (1995) 1261-1264.
- Norrish AE, Jackson RT, Sharpe SJ, Skeaff CM. Men who consume vegetable oils rich in monounsaturated fat: their dietary patterns and risk of prostate cancer (New Zealand). *Cancer Causes Control*, 11 (2000) 609-615.
- Oehlkers F. Die Auslösung von Chromosomenmutationen in der meiosis durch einwirkung von chemikalien. *Z. Ind. Abst. U. Vererbungsl.*, 81 (1943) 313-341 (En: *Genetic Toxicology and Agricultural Perspective*. Editado por R. A. Fleck y A. Hollaender. New York, Plenum Press, 1982).

- Ollikainen T, Hirvonen A, Norppa H. Influence of GSTT1 genotype on sister chromatid exchange induction by styrene-7,8-oxide in cultured human lymphocytes. *Environ. Mol. Mutagen.*, 31 (1998) 311-315.
- Özkul Y, Donmez H, Erenmemisoglu A, Demirlas H, Imamoglu N. Induction of micronuclei by smokeless tobacco on buccal mucosa cells of habitual users. *Mutagenesis*, 12 (1997) 285-287.
- Padmavathi P, Prabhavathi PA, Reddy PP. Frequencies of SCEs in peripheral blood lymphocytes of pesticide workers. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 64 (2000) 155-160.
- Padungtod C, Hassold TJ, Millie E, Ryan LM, Savitz DA, Christiani DC, Xu X. Sperm aneuploidy among Chinese pesticide factory workers: scoring by the FISH method. *Am. J. Ind. Med.*, 36 (1999) 230-238.
- Páldy A, Puskás N, Vincze K, Hadházi M. Cytogenetic studies on rural populations exposed to pesticides. *Mutat. Res.*, 187 (1987) 127-132.
- Pandit GG, Sharma S, Srivastava PK, Sahu SK.. Persistent organochlorine pesticide residues in milk and dairy products in India. *Food Addit. Contam.*, 19 (2002) 153-157.
- Pasquini R, Scassellati-Sforzolini G, Angeli G, Fatigoni C, Monarca S, Beneventi L, DiGiulio AM, Bauleo FA. Cytogenetic biomonitoring of pesticides-exposed farmers in central Italy. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 15 (1996) 29-39.
- Pastor S, Gutiérrez S, Creus A, Cebulska-Wasilewska A, Marcos R. Micronuclei in peripheral blood lymphocytes and buccal epithelial cells of Polish farmers exposed to pesticides. *Mutat. Res.*, 495 (2001a) 147-156.
- Pastor S, Gutiérrez S, Creus A, Xamena N, Piperakis S, Marcos R. Cytogenetic analysis of Greek farmers by using the micronucleus assay in peripheral lymphocytes and in buccal cells. *Mutagenesis*, 16 (2001b) 539-545.
- Pastor S, Lucero L, Gutiérrez S, Durbán R, Gómez C, Parrón T, Creus A, Marcos R. A follow-up study on micronucleus frequency in Spanish agricultural workers exposed to pesticides. *Mutagenesis*, 17 (2002a) 79-82.
- Pastor S, Creus A, Xamena N, Siffel C, Marcos R. Occupational exposure to pesticides and cytogenetic damage: results of a Hungarian population study using the micronucleus assay in lymphocytes and buccal cells. *Environ. Mol. Mutagen.*, 40 (2002b) 101-109.
- Patel DR, Homnick DN. Pulmonary effects of smoking. *Adolesc. Med.*, 11 (2000) 567-576.
- Peluso M, Merlo F, Munni A, Bolognesi C, Puntoni R, Parodi S. ³²P-postlabeling detection of DNA adducts in peripheral white blood cells of greenhouse floriculturists from western Liguria, Italy. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 5 (1996) 361-369.
- Penagos HG. Contact dermatitis caused by pesticides among banana plantation workers in Panama. *Int. J. Occup. Environ. Health*, 8 (2002) 14-18.

- Perera FP, Hemminki K, Gryzbowska E, Motykiewicz G, Michalska J, Santella RM, Young TL, Dickey C, Brandt-Rauf P, DeVivo I, Blaner W, Tsai WY, Chorazy M. Molecular and genetic damage in humans from environmental pollution in Poland. *Nature*, 360 (1992) 256-258.
- Pesatori AC, Sontag JM, Lubin JH, Consonni D, Blair A. Cohort mortality and nested case-control study of lung cancer among structural pest control workers in Florida (United States). *Cancer Causes Control*, 5 (1994) 310-318.
- Petrelli G, Figa-Talamanca I, Tropeano R, Tangucci M, Cini C, Aquilani S, Gasperini L, Meli P. Reproductive male-mediated risk: spontaneous abortion among wives of pesticide applications. *Eur. J. Epidemiol.*, 16 (2000) 391-393.
- Pilinskaia MA, Zhurkow VS. Frequency of chromosome aberrations in persons living in areas with a varying pesticide expenditure. *Genetika*, 13 (1977) 158-161.
- Pilinskaia MA, L'vova TS. Results of a cytogenetic examination of population groups with intensive and limited use of pesticides. *Tsitol. Genet.*, 13 (1979) 228-231.
- Pincu M, Bass D, Norman A. A improved micronuclear assay in lymphocytes. *Mutat. Res.*, 139 (1984) 61-65.
- Pitarque M, Carbonell E, Lapeña N, Marsá M, Torres M, Creus A, Xamena N, Marcos R. No increase in micronuclei frequency in cultured blood lymphocytes from a group of filling station attendants. *Mutat. Res.*, 367 (1996) 161-167.
- Pitarque M, Vaglenov A, Nosko M, Pavlova S, Petkova V, Hirvonen A, Creus A, Norppa H, Marcos R. Sister chromatid exchanges and micronuclei in peripheral lymphocytes of shoe factory workers exposed to solvents. *Environ. Health Perspect.*, 110 (2002) 399-404.
- Pohl HR, Tylenda CA. Breast-feeding exposure of infants to selected pesticides: a public health viewpoint. *Toxicol. Ind. Health*, 16 (2000) 65-77.
- Prasad MP, Mukundan MA, Krishnaswamy K. Micronuclei and carcinogen DNA adducts as intermediate end points in nutrient intervention trial of precancerous lesions in the oral cavity. *Eur. J. Cancer B. Oral Oncol.*, 31 (1995) 155-159.
- Puig M, Carbonell E, Xamena N, Creus A, Marcos R. Analysis of cytogenetic damage induced in cultured human lymphocytes by the pyrethroid insecticides cypermethrin and fenvalerate. *Mutagenesis*, 4 (1989) 72-74.
- Rabello MN, Beçak W, De Almeida WF, Pigati P, Ungaro MT, Murata T, Pereira CAB. Cytogenetic study on individuals occupationally exposed to DDT. *Mutat. Res.*, 28 (1975) 449-454.
- Radack KL, Pinney SM, Livingston GK. Sources of variability in the human lymphocyte micronucleus assay: a population-based study. *Environ. Mol. Mutagen.*, 26 (1995) 26-36.

- Ramírez V, Cuenca P. Micronuclei frequency in lymphocytes of individuals occupationally exposed to pesticides. *Rev. Biol. Trop.*, 49 (2001) 1-8.
- Ramírez MJ, Surrallés J, Puerto S, Creus A, Marcos R. Aneugenic activity in human cultured lymphocytes. An overall study with colchicine by using the micronucleus assay and fluorescence *in situ* hybridization techniques. *Mutagenesis*, 12 (1997a) 405-410.
- Ramírez MJ, Surrallés J, Galofré P, Creus A, Marcos R. Radioactive iodine induces clastogenic and age-dependent aneugenic effects in lymphocytes of thyroid cancer patients as revealed by interphase FISH. *Mutagenesis*, 12 (1997b) 449-455 .
- Ramírez MJ, Surrallés J, Puerto S, Creus A, Marcos R. Low persistence of radiation-induced centromere positive and negative micronuclei in cultured human cells. *Mutat. Res.*, 440 (1999) 163-169.
- Rapoport IA. Carbonyl compounds and the chemical mechanism of mutations. *C. R. (Dokl.) Acad. Sci. U.R.S.S., N.S.* 54 (1946) 65-67 (En: *Genetic Toxicology and Agricultural Perspective*. Editado por R. A. Fleck y A. Hollaender. New York, Plenum Press, 1982).
- Rattan SIS (Ed). Cellular ageing. *Mutat. Res.*, 256 (1991) 69-328.
- Rebbeck TR. Molecular epidemiology of the human glutathione S-transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 6 (1997) 733-743.
- Reid S, Hotopf M, Hull L, Ismail K, Unwin C, Wessely S. Multiple chemical sensitivity and chronic fatigue syndrome in British Gulf War veterans. *Am. J. Epidemiol.*, 153 (2001) 604-609.
- Report from the Commission to the European Parliament and the Council. Evaluation of the active substances of plant protection products. Brussels, SANCO 822/2001 rev.3.
- Ribas G, Surrallés J, Carbonell E, Xamena N, Creus A, Marcos R. Genotoxic evaluation of the herbicide atrazine in cultured human lymphocytes. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 17 (1997/98) 339-347.
- Ribas G, Surrallés J, Carbonell E, Creus A, Xamena N, Marcos R. Lack of genotoxicity of the herbicide atrazine in cultured human lymphocytes. *Mutat. Res.*, 416 (1998) 93-99.
- Richeldi L, Sorrentino R, Saltini C. HLA-DPB1 glutamate 69: a genetic marker of beryllium disease. *Science*, 262 (1993) 242-244.
- Righetti M, Sessa A. Cigarette smoking and kidney involvement. *J. Nephrol.*, 14 (2000) 3-6.
- Rita P, Reddy PP, Reddy SV. Monitoring of workers occupationally exposed to pesticides in grape gardens of Andhra Pradesh. *Environ. Res.*, 44 (1987) 1-5.
- Ritter L, Solomon K, Sibley P, Hall K, Keen P, Mattu G, Linton B. Sources, pathways, and relative risks of contaminants in surface water and groundwater: a perspective prepared for the Walkerton inquiry. *J. Toxicol. Environ. Health*, 11 (2002) 1-142.

- Rodrigues GS, Ma TH, Pimentel D, Weinstein LH. *Tradescantia* bioassays as monitoring systems for environmental mutagenesis: a review. *Critical Rev. Plant Sci.*, 16 (1997) 325-359.
- Rojas A, Ojeda ME, Barraza X. Congenital malformations and pesticide exposure. *Rev. Med. Chil.*, 128 (2000) 399-404.
- Rosin MP. The use of the micronucleus test on exfoliated cells to identify anti-clastogenic action in humans: a biological marker for the efficacy of chemopreventive agents. *Mutat. Res.*, 267 (1992) 265-276.
- Rosin MP, Ragab NF, Anwar W, Salama SI. Localized induction of micronuclei in the oral mucosa of xeroderma pigmentosum patients. *Cancer Lett.*, 81 (1994) 39-44.
- Rupa DS, Rita P, Reddy PP, Reddi OS. Screening of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of vegetable garden workers. *Hum. Toxicol.*, 7 (1988) 333-336.
- Ruppa DS, Reddy PP, Reddi OS. Frequencies of chromosomal aberrations in smokers exposed to pesticides in cotton fields. *Mutat. Res.*, 222 (1989a) 37-41.
- Ruppa DS, Reddy PP, Reddi OS. Analysis of sister-chromatid exchanges, cell kinetics and mitotic index in lymphocytes of smoking pesticide sprayers. *Mutat. Res.*, 223 (1989b) 253-258.
- Ruppa DS, Reddy PP, Reddi OS. Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of cotton fields. *Environ. Res.*, 49 (1989c) 1-6.
- Rupa DS, Reddy PP, Reddi OS. Clastogenic effect of pesticides in peripheral lymphocytes of cotton-field workers. *Mutat. Res.*, 261 (1991a) 177-180.
- Rupa DS, Reddy PP, Sreemannarayana K, Reddi OS. Frequency of sister chromatid exchange in peripheral lymphocytes of male pesticide applicators. *Environ. Molec. Mutagen.*, 18 (1991b) 136-138
- Sadowska A, Pluygers E, Niklinska W, Maria MR, Obidoska G. Use of higher plants in the biomonitoring of environmental genotoxic pollution. *Folia Histochem. Cytobiol.*, 39 (2001) 52-53.
- Saeed T, Sawaya WN, Ahmad N, Rajagopal S, Dashti B, al-Awadhi S. Assessment of the levels of chlorinated pesticides in breast milk in Kuwait. *Food Addit. Contam.*, 17 (2000) 1013-1018.
- Safi JM. Association between chronic exposure to pesticides and recorded cases of human malignancy in Gaza Governorates (1990-1999). *Sci. Total Environ.*, 284 (2002) 75-84.
- Sala M, Sunyer J, Herrero C, To-Figueras J, Grimalt J. Association between serum concentrations of hexachlorobenzene and polychlorobiphenyls with thyroid hormone and liver enzymes in a sample of the general population. *Occup. Environ. Med.*, 58 (2001) 172-177.

- Saleha Banu B, Danadevi K, Rahman MF, Ahuja YR, Kaiser J. Genotoxic effect of monocrotophos to sentinel species using comet assay. *Food Chem. Toxicol.*, 39 (2001) 361-366.
- Salone B, Pretazzoli V, Bosi A, Olivieri G. Interaction of low-dose irradiation with subsequent mutagenic treatment: role of mitotic delay. *Mutat. Res.*, 358 (1996) 155-160.
- Samosh LV. Chromosome aberrations in the lymphocytes of persons working with the use of polychloroprene in agriculture. *Tsitol. Genet.*, 15 (1981) 62-67.
- Sánchez-Galán S, Linde AR, Ayllón F, García-Vázquez E. Induction of micronuclei in eel (*Anguilla anguilla L.*) by heavy metals. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 49 (2001) 139-143.
- Sarto F, Finotto S, Giacomelli L, Mazzotti D, Tomanin R, Levis AG. The micronucleus assay in exfoliated cells of the human buccal mucosa. *Mutagenesis*, 2 (1987) 11-17.
- Sarto F, Tomarin R, Giacomelli L, Canova A, Raimondi F, Ghiotto C, Fiorentino MV. Evaluation of chromosomal aberrations in lymphocytes and micronuclei in lymphocytes, oral mucosa and hair root cells of patients under antineoplastic therapy. *Mutat. Res.*, 228 (1990) 157-169.
- Sax K. Behaviour of X-ray-induced chromosomal aberrations in *Allium* root tips. *Genetics*, 26 (1941) 418-425.
- Sbrana I, Musio A. Enhanced expression of common fragile site with occupational exposure to pesticides. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 82 (1995) 123-127.
- Scarpato R, Migliore L, Angotzi G, Fedi L, Miligli L, Loprieno N. Cytogenetic monitoring of a group of Italian floriculturists: no evidence of DNA damage related to pesticide exposure. *Mutat. Res.*, 367 (1996a) 73-82.
- Scarpato R, Migliore L, Hirvonen A, Falck G, Norppa H. Cytogenetic monitoring of occupational exposure to pesticides: characterization of *GSTM1*, *GSTT1*, and *NAT2* genotypes. *Environ. Mol. Mutagen.*, 27 (1996b) 263-269.
- Scarpato R, Hirvonen A, Migliore L, Falck G, Norppa H. Influence of *GSTM1* and *GSTT1* polymorphism on the frequency of chromosome aberrations in lymphocytes of smokers and pesticide-exposed greenhouse workers. *Mutat. Res.*, 389 (1997) 227-235.
- Schantz SL, Widholm JJ. Cognitive effects of endocrine-disrupting chemicals in animals. *Environ. Health Perspect.*, 109 (2001) 1197-1206.
- Schinas V, Leotsinidis M, Alexopoulos A, Tsapanos V, Kondakis XG. Organochlorine pesticide residues in human breast milk from southwest Greece: associations with weekly food consumption patterns of mothers. *Arch. Environ. Health*, 55 (2000) 411-417.

- Schoket B, Poirier MC, Vincze I. Biomonitoring of genotoxic exposure in aluminium plant workers by determination of DNA adducts in human peripheral blood lymphocytes. *Sci. Total Environ.*, 1995, 163: 153-163.
- See RH, Dunn BP, San RHC. Clastogenic activity in urine of workers occupationally exposed to pesticides. *Mutat. Res.*, 241 (1990) 251-259.
- Senthilkumar K, Kannan K, Subramanian A, Tanabe S. Accumulation of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in sediments, aquatic organisms, birds, bird eggs and bat collected from south India. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 8 (2001) 35-47.
- Shabtai F, Bichacho S, Halbrecht I. Cytogenetic observations in infertile men working with insecticidal compounds. *Acta Genet. Med. Gemellol (Roma)*, 27 (1978) 51-56.
- Shaham J, Kaufman Z, Gurvich R, Levi Z. Frequency of sister-chromatid exchange among greenhouse farmers exposed to pesticides. *Mutat. Res.*, 491 (2001) 71-80.
- Shane BS, Scarlett-Kranz JM, Reid WS, Lisk DJ. Mutagenicity of urine from greenhouse workers. *J. Toxicol. Environ. Health*, 24 (1988) 429-437.
- Sharinov IK, Vishnevskaja SS, Mergembaeva Kh.S. Chromosome aberrations in hothouse workers coming in contact with pesticides. *Tsitol. Genet.*, 23 (1989) 60-63.
- Shaw GM, Wasserman CR, O'Malley, Nelson V, Jackson RJ. Maternal pesticide exposure from multiple sources and selected congenital anomalies. *Epidemiology*, 10 (1999) 60-66.
- Shore RF, Casulli A, Bologov V, Wienburg CL, Afsar A, Toyne P, Dell'Omo G. Organochlorine pesticide, polychlorinated binphenyl and heavy metal concentrations in wolves (*Canis lupus L.* 1758) from north-west Russia. *Sci. Total Environ.*, 280 (2001) 45-54.
- Shukla VK, Rastogi AN, Adukia TK, Raizada RB, Reddy DC, Singh S. Organochlorine pesticides in carcinoma of the gallbladder: a case-control study. *Eur. J. Cancer Prev.*, 10 (2001) 153-156.
- Slutsky M, Levin JL, Levy BS. Azoospermia and oligospermia among a large cohort of DBCP applicators in 12 countries. *Int. J. Occup. Environ. Health*, 5 (1999) 116-122.
- Smeds A, Saukko P. Identification and quantification of polychlorinated biphenyls and some endocrine disrupting pesticides in human adipose tissue from Finland. *Chemosphere*, 44 (2001) 1463-1471.
- Smith G, Smith CAD, Wolf CR. Pharmacogenetic polymorphisms. En: *Environmental Mutagenesis*. Phillips DH, Venitt S (Eds.). BIOS Scientific Publishers Ltd., UK, 1995.
- Somorovska M, Jahnova E, Tulinska J, Zamecnikova M, Sarmanova J, Terenova A, Vodickova L, Liskova A, Vallova B, Soucek P, Hemminki K, Norppa H, Hirnoven A, Bates AD, Fuortes L, Dusinska M, Vodicka P. Biomonitoring of occupational exposure to styrene in a plastics lamination plant. *Mutat. Res.*, 428 (1999) 255-269.

- Spiewak R. Pesticides as a cause of occupational skin diseases in farmers. *Ann. Agric. Environ. Med.*, 8 (2001) 1-5.
- Šram RJ. Effect of glutathione S-transferase M1 polymorphisms on biomarkers of exposure and effects. *Environ. Health Perspect.*, 106 (Suppl. 1) (1998) 231-239.
- Steenland KMS, Carrano A, Clapp D, Ratcliffe J, Ashworth L, Meinhardt T. Cytogenetic studies in humans after short-term exposure to ethylene dibromide. *J. Occup. Med.*, 37 (1985) 729-732.
- Steenland K, Carrano A, Ratcliffe J, Clapp D, Ashworth L, Meinhardt T. A cytogenetic study of papaya workers exposed to ethylene dibromide. *Mutat. Res.*, 170 (1986) 151-160.
- Steenland K, Cedillo L, Tucker J, Hines C, Sorensen K, Deddens J, Cruz V. Thyroid hormones and cytogenetic outcomes in backpack sprayers using ethylenebis (dithiocarbamate) (EBDC) fungicides in Mexico. *Environ. Health Perspect.*, 105 (1997) 1126-1130.
- Stevens J.T., Sumner D.D. Herbicides. En: *Handbook of Pesticides Toxicology*. W.J. Hayes., E.R. Laws (Ed.). Academic Press. San Diego, 1991, pp. 1317-1408.
- Stich HF, Rosin MP. Micronuclei in exfoliated human cells as an internal dosimeter for exposures to carcinogens. In: HF Stich (Eds.), *Carcinogens and mutagens in the environment*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1983a, pp. 17-25.
- Stich HF, Rosin MP. Quantitating the synergistic effect of smoking and alcohol consumption with the micronucleus test on human buccal mucosa cells. *Int. J. Cancer.*, 31 (1983b) 305-308.
- Stich HF, Curtis JR, Parida BB. Application of the micronucleus test to exfoliated cells of high cancer risk groups: tobacco chewers. *Int. J. Cancer*, 30 (1982) 553-559.
- Stich HF, Stich W, Rosin MP. The micronucleus test on exfoliated human cells. *Basic Life Sci.*, 34 (1985) 337-342.
- Stoneham M, Goldacre M, Seagroatt V, Gill L. Olive oil, diet and colorectal cancer: an ecological study and a hypothesis. *J. Epidemiol. Community Health*, 54 (2000) 756-760.
- Stubbs H, Harris J, Spear RC. A proportionate mortality analysis of California agricultural workers 1978-1979. *Am. J. Ind. Med.*, 6 (1984) 305-320.
- Sultan C, Balaguer P, Terouanne B, Georget V, Paris F, Jeandel C, Lumbroso S, Nicolas J. Environmental xenoestrogens, antiandrogens and disorders of male sexual differentiation. *Mol. Cell Endocrinol.*, 178 (2001) 99-105.
- Sultatos LG. Role of glutathione in the mammalian detoxification of organophosphorus insecticides. In: Chambers JE, Levi P (Eds.) *Organophosphates Chemistry, Fate and Effects*. New York, Academic Press. 1992, pp. 155-168.

- Sultatos LG. Mammalian toxicology of organophosphorus pesticides. *J. Toxicol. Environ. Health*, 43 (1994) 271-289.
- Surrallés J, Natarajan A.T. Human lymphocytes micronucleus assay in Europe. An international survey. *Mutat. Res.*, 392 (1997) 165-174.
- Surrallés J, Carbonell E, Puig M, Xamena N, Creus A, Marcos R. Induction of mitotic micronuclei by the pyrethroid insecticide fenvalerate in cultured human lymphocytes. *Toxicol. Letters*, 54 (1990) 151-555.
- Surrallés J, Xamena N, Creus A, Marcos R. The suitability of the micronucleus assay in human lymphocytes as a new biomarker of excision repair. *Mutat Res.*, 342 (1995a) 43-59.
- Surrallés J, Catalán J, Creus A, Norppa H, Xamena N, Marcos R. Micronuclei induced by alachlor, mitomycin-C and vinblastine in human lymphocytes: presence of centromeres and kinetocores and influence of staining technique. *Mutagenesis*, 10 (1995b) 417-423.
- Surrallés J, Xamena N, Creus A, Catalán J, Norppa H, Marcos R. Induction of micronuclei by five pyrethroid insecticides in whole-blood and isolated lymphocytes cultures. *Mutat. Res.*, 341 (1995c) 169-184.
- Surrallés J, Jeppesen P, Morrison H, Natarajan T. Analysis of loss inactive X-chromosomes in interphase cells. *Am. J. Hum. Genet.*, 59 (1996) 151-1541091-1096.
- Surrallés J, Autio K, Nylund L, Jarventaus H, Norppa H, Veidebaum T, Sorsa M, Peltonen K. Molecular cytogenetic analysis of buccal cells and lymphocytes from benzene-exposed workers. *Carcinogenesis*, 18 (1997) 817-823.
- Tang J, Cao Y, Rose RL, Brimfield AA, Dai D, Goldstein JA, Hodgson E. Metabolism of chlorpyrifos by human cytochrome P450 isoforms and human, mouse, and rat liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.*, 29 (2001) 1201-1204.
- Thierens H, Vral A, Morthier R, Aousalhm B, De Ridderm L. Cytogenetic monitoring of hospital workers occupationally exposed to ionizing radiation using the micronucleus centromere assay. *Mutagenesis*, 15 (2000) 245-249.
- Thrupp LA. Sterilization of workers from pesticide exposure: the causes and consequences of DBCP-induced damage in Costa Rica and beyond. *Int. J. Health Serv.*, 21 (1991) 731-757.
- Tikenko-Holland N, Moore LE, Smith MT. Measurement and characterization of micronuclei in exfoliated human cells by fluorescence in situ hybridization with a centromeric probe. *Mutat. Res.*, 312 (1994) 39-50.
- Titenko-Holland N, Levine AJ, Smith MT, Quintana PJ, Boeniger M, Hayes R, Suruda A, Schulte P. Quantification of epithelial cell micronuclei by fluorescence in situ hybridization (FISH) in mortuary science students exposed to formaldehyde. *Mutat. Res.*, 371 (1996) 237-248.

- Titenko-Holland N, Windham G, Kolachana P, Reinisch F, Parvatham S, Osorio AM, Smith MT. Genotoxicity of malathion in human lymphocytes assessed using the micronucleus assay in vitro and in vivo: A study of malathion-exposed workers. *Mutat. Res.*, 388 (1997) 85-95.
- Titenko-Holland N, Jacob RA, Shang N, Balaraman A, Smith MT. Micronuclei in lymphocytes and exfoliated buccal cells of postmenopausal women with dietary changes in folate. *Mutat. Res.*, 417 (1998) 101-114.
- To-Figueras J, Barrot C, Rodamilans M, Gómez-Catalán J, Torra M, Brunet M, Sabater F, Corbella J. Accumulation of hexachlorobenzene in humans: a long standing risk. *Hum. Exp. Toxicol.*, 14 (1995) 20-23.
- Tolbert PE, Shy CM, Allen JW. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development. *Mutat. Res.*, 271 (1992) 69-77.
- Tollestrup K, Daling JR, Allard J. Mortality in a cohort of orchard workers exposed to lead arsenate pesticide spray. 1995. *Arch. Environ. Health*, 50 (1995) 221-229.
- Torkelson TR, Sadek SE, Rowe VK, y col. Toxicologic investigations of 1,2-dibromo-3-chloropropane. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 3 (1961) 545-559.
- Torres-Bugarín O, de Anda-Casillas A, Ramírez-Muñoz M, Sánchez-Corona J, Cantú J, Zúñiga G. Determination of diesel genotoxicity in firebreathers by micronuclei and nuclear abnormalities in bucal mucosa. *Mutat. Res.*, 413 (1998) 277-281.
- Toruner GA, Akyerli C, Ucar A, Aki T, Atsu N, Ozen H, Tez M, Cetinkaya M, Ozcelik T. Polymorphisms of glutathione S-transferase genes (GSTM1, GSTP1 and GSTT1) and bladder cancer susceptibility in the Turkish population. *Arch. Toxicol.*, 75 (2001) 459-464.
- Toxicología ambiental. Evaluación de Riesgos y restauración ambiental. The University of Arizona. (<http://superfung.pharmacy.arizona.edu/toxamb>). Última revisión 7 Junio 2001.
- Tucker JD, Preston RJ. Chromosome aberrations, micronuclei, aneuploidy, sister chromatid exchanges, and cancer risk assessment. *Mutat. Res.*, 365 (1996) 147-159.
- Undeger U, Basaran N. Assessment of DNA damage in workers occupationally exposed to pesticide mixtures by the alkaline comet assay. *Arch. Toxicol.*, 76 (2002) 430-436.
- Vaglenov A, Creus A, Laltchev S, Petkova V, Pavlova S, Marcos R. Occupational exposure to lead and induction of genetic damage. *Environ. Health Perspect.*, 109 (2001) 295-298.
- Van Bao T, Szabo I, Ruzicska P, Czeizel A. Chromosome aberrations in patients suffering acute organic phosphate insecticide intoxication. *Humangenetik*, 24 (1974) 33-57.
- Van Maanen JM, De Vaan MA, Veldstra AW, Hendrix WP. Pesticides and nitrate in groundwater and rainwater in the Province of Limburg in The Netherlands. *Environ. Monit. Assess.*, 72 (2001) 95-114.

- Venegas W. Micronuclei analysis in lymphocytes of pesticide sprayers from Concepcion (Chile). *Teratog. Carcinog. Mutag.*, 18 (1998) 123-129.
- Vongbuddhapitak A, Atisook K, Thoophom G, Sungwaranond B, Lertreungdej Y, Suntudrob J, Kaewklapanyachareon L. Dietary exposure of Thais to pesticides during 1989-1996. *J AOAC Int.*, 85 (2002) 134-140.
- Webster LR, McKenzie GH, Moriarty HT. Organophosphate-based pesticides and genetic damage implicated in bladder cancer. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 133 (2002) 112-117.
- Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ. Health Perspect.*, 106 (1998) 793-796.
- Wesseling C, Keifer M, Ahlbom A, McConnell R, Moon JD, Rosenstock L, Hogstedt C. Long-term neurobehavioral effects of mild poisonings with organophosphate and n-methyl carbamate pesticides among banana workers. *Int. J. Occup. Environ. Health* 8 (2002) 27-34.
- WHO/IPCS. Environmental Health Criteria 155. Biomarkers and risk assessment: concepts and principles. Geneva (1993) World Health Organization.
- Whorton D, Krauss RM, Marshall S, Milby TH. Infertility in male pesticide workers. *Lancet*, 2 (8051) (1977) 1259-1261.
- Wiklund K, Holm LE. Trends in cancer risk among Swedish agricultural workers. *J. Natl. Cancer Inst.*, 77 (1986) 657-664.
- Windham GC, Titenko-Holland N, Osorio AM, Gettner S, Reinisch F, Haas R, Smith M. Genetic monitoring of malathion-exposed agricultural workers. *Am. J. Ind. Med.*, 33 (1998) 164-174.
- Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N. Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 85 (1993) 648-652.
- Woodward G. Autism and Parkinson's disease. *Med. Hypotheses*, 56 (2001) 246-249.
- Woodward AR, Jennings ML, Percival HF, Moore CT. Low clutch viability of American alligators on Lake Apopka. *Fl. Sci.*, 56 (1993) 52-63.
- Yaqoob P. Monounsaturated fats and immune function. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 31 (1998) 453-465.
- Yeary RA, Eaton J, Gilmore E, North B, Singell J. A multiyear study of blood cholinesterase activity in urban pesticide applicators. *J. Toxicol. Environ. Health*, 39 (1993) 11-25.
- Yoder J, Watson M, Benson WW. Lymphocyte chromosome analysis of agricultural workers during extensive occupational exposure to pesticides. *Mutat. Res.*, 21 (1973) 335-340.

- Yuille M, Condie A, Hudson C, Kote-Jarai Z, Stone E, Eeles R, Matutes E, Catovsky D, Houlston R. Relationship between glutathione S-transferase M1, T1, and P1 polymorphisms and chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 99 (2002) 4216-4218.
- Zeljezic D, Garaj-Vrhovac V. Chromosomal aberration and single cell gel electrophoresis (Comet) assay in the longitudinal risk assessment of occupational exposure to pesticides. *Mutagenesis*, 16 (2001) 359-363.
- Zhang J, Cai WW, Lee DJ. Occupational hazards and pregnancy outcomes. *Am. J. Ind. Med.*, 21 (1992) 397-408.
- Zhao X, Niu J, Wang Y, Yan C, Wang X, Wang J. Genotoxicity and chronic health effects of automobile exhaust: a study on the traffic policemen in the city of Lanzhou. *Mutat. Res.*, 415 (1998) 185-190.
- Zheng T, Zahm SH, Cantor KP, Weisenburger DD, Zhang Y, Blair A. Agricultural exposure to carbamate pesticides and risk of non-Hodgkin lymphoma. *J. Occup. Environ. Med.*, 43 (2001) 641-649.
- Zheng W, Wen WQ, Gustafson DR, Gross M, Cerhan JR, Folsom AR. GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res. Treat.*, 74 (2002) 9-16.
- Zhuleva LI, Umnova NV, Rumak VS. Detection of micronuclei in desquamating cells of the human oral mucosa in the territory of South Vietnam. *Genetika*, 32 (1996) 1700-1704.
- Ziemsens B, Angerer J, Lehnert G. Sister chromatid exchange and chromosomal breakage in pentachlorophenol (PCP) exposed workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 59 (1987) 413-417.

ANEXO I

EFECTO DE LOS PLAGUICIDAS EN HUMANOS

Este cuestionario se realiza para facilitar la selección de muestras en la investigación del efecto de los plaguicidas en poblaciones humanas bajo las condiciones actuales de utilización. Las muestras biológicas serán analizadas mediante distintas técnicas para evaluar posibles cambios en los sistemas biológicos originados por la exposición.

Este cuestionario está clasificado como confidencial y las muestras obtenidas serán utilizadas exclusivamente para este estudio.

HOJA DE CONSENTIMIENTO DEL DONANTE

1. DATOS PERSONALES

Nombre..... Sexo

Fecha de nacimiento Edad

Lugar de nacimiento D.N.I.

Dirección

Población Código postal

Teléfono

2. DATOS DE LA MUESTRA

Muestra recogida por

Fecha Hora

Sangre heparinizada mL (aprox.)

Células de mucosa bucal

Categoría del donante: Código del donante

Firma del donante

Firma del investigador

HISTORIA MÉDICA		
<u>ANTECEDENTES FAMILIARES</u>		
1. ¿Existe algún miembro de su familia con problemas de fertilidad, defectos de nacimiento, alteraciones genéticas o cáncer? Indicar alteración y parentesco. ----- -----		
2. ¿Ha tenido dificultad para tener hijos?	No <input type="checkbox"/> 0 Si <input type="checkbox"/> 1 NS/NC <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/>
3. ¿Le han diagnosticado infértil?	No <input type="checkbox"/> 0 Si <input type="checkbox"/> 1 NS/NC <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/>
Hijos		
4. Ha tenido con su pareja alguno de los siguientes problemas con su descendencia?		
	Ninguna <input type="checkbox"/> 0	
	Abortos <input type="checkbox"/> 1	
	Muertos neonatales <input type="checkbox"/> 2	
	Partos prematuros <input type="checkbox"/> 3	
	Bajo peso al nacer <input type="checkbox"/> 4	
	Malformaciones o enferm hereditarias <input type="checkbox"/> 5	
	Otros <input type="checkbox"/> 6	
	NS/NC <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/>
<u>ANTECEDENTES PERSONALES</u>		
5. Tiene o ha tenido problemas en alguno de los procesos indicados:		
	Procesos circulatorios <input type="checkbox"/> 1	
	Procesos renales <input type="checkbox"/> 2	
	Procesos respiratorios <input type="checkbox"/> 3	
	Procesos neurológicos <input type="checkbox"/> 4	
	Procesos digestivos <input type="checkbox"/> 5	
	Procesos dérmicos <input type="checkbox"/> 6	
	Pr. Infecciosos (hepatitis, meningitis) <input type="checkbox"/> 7	
	Cáncer <input type="checkbox"/> 8	
	NS/NC <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/>
Especificar enfermedades y edad de padecimiento ----- -----		
6. ¿Ha padecido alguno de los siguientes trastornos hematológicos?		
	No <input type="checkbox"/> 0	
	Hemofilia <input type="checkbox"/> 1	
	Talasemia <input type="checkbox"/> 2	
	Portador de talasemia <input type="checkbox"/> 3	
	NS/NC <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/>
7. Sintomatología en los últimos años:		
<input type="checkbox"/> 0 1 Astenia	<input type="checkbox"/> 0 8 Calambres musculares	<input type="checkbox"/> 1 5 Náuseas
<input type="checkbox"/> 0 2 Anorexia	<input type="checkbox"/> 0 9 Dermatitis	<input type="checkbox"/> 1 6 Vómitos
<input type="checkbox"/> 0 3 Cefalea	<input type="checkbox"/> 1 0 Rinitis	<input type="checkbox"/> 1 7 Dolor abdominal
<input type="checkbox"/> 0 4 Vértigos	<input type="checkbox"/> 1 1 Coniuntivitis	<input type="checkbox"/> 1 8 Diarreas
<input type="checkbox"/> 0 5 Convulsiones	<input type="checkbox"/> 1 2 Visión borrosa	<input type="checkbox"/> 1 9 Alteración micción
<input type="checkbox"/> 0 6 Insomnio	<input type="checkbox"/> 1 3 Opresión torácica	<input type="checkbox"/> 2 0 Intoxicacion aguda
<input type="checkbox"/> 0 7 Parestesia	<input type="checkbox"/> 1 4 Disnea	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Especificar duración y frecuencia, si le impidió trabajar y requirió tratamiento médico		

HISTORIA MÉDICA		
EXPLORACIÓN FÍSICA		
ASPECTO GENERAL	<div style="display: flex; flex-direction: column; gap: 2px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">1</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">2</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">3</div> </div>	Asténico Atlético Pícnico
		<input type="checkbox"/>
PIEL	<div style="display: flex; flex-direction: column; gap: 2px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">0</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">1</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">2</div> </div>	Normal Dermatitis Alteraciones pigmentación
		<input type="checkbox"/>
OJOS	<div style="display: flex; flex-direction: column; gap: 2px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">0</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">1</div> </div>	Normal Coniuntivitis
		<input type="checkbox"/>
O.R.L.	<div style="display: flex; flex-direction: column; gap: 2px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">0</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">1</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">2</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">3</div> </div>	Normal Rinitis crónica Faringitis crónica Otitis crónica
		<input type="checkbox"/>
SISTEMA RESPIRATORIO (Auscultación pulmonar normal)	<div style="display: flex; flex-direction: column; gap: 2px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">0</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">1</div> </div> Sí No Especificar :	<input type="checkbox"/>
SISTEMA CIRCULATORIO	<div style="display: flex; flex-direction: column; gap: 2px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">0</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">1</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">2</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">3</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">4</div> </div>	Normal Braquicardia Taquicardia Arritmia Soplo cardíaco
		<input type="checkbox"/>
T.A. máx.-		
T.A. mín.-		
Pulso reposo-		
ABDOMEN	<div style="display: flex; flex-direction: column; gap: 2px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">1</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">2</div> </div>	Hígado palpable Bazo palpable
		<input type="checkbox"/>
SISTEMA NERVIOSO		
Alteraciones del equilibrio	<div style="display: flex; flex-direction: column; gap: 2px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">0</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">1</div> </div>	No Sí
		<input type="checkbox"/>
Reflejos	<div style="display: flex; flex-direction: column; gap: 2px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">0</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">1</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">2</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 20px; text-align: center;">3</div> </div>	Normal Hiperreflexia Hiporreflexia Arreflexia
		<input type="checkbox"/>
<i>Observaciones:</i>		

HISTORIA MÉDICA	
<p><u>ANALÍTICA</u></p> <p><u>SANGRE</u></p> <p>Fórmula: Cayados Segmentados Basófilos Linfocitos Monocitos</p> <p>Hematocrito Colesterol Transaminasas GOT GPT</p> <p>Colinesterasas Plasmática Eritrocítica</p> <p><u>ORINA</u></p> <p>Albumina Sí <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2</p> <p>Paranitrofenol Otros, especificar</p>	<input type="checkbox"/>

HISTORIA LABORAL

OCUPACIÓN ACTUAL

1. Describa la ocupación actual y tipo de empresa

.....

Su trabajo conlleva riesgos, indicar cuáles

Esta expuesto/a a alguno de los siguientes agentes:

Sin exposición	0	0
Ruido	0	1
Disolventes u otros productos químicos	0	2
Metales	0	3
Pinturas	0	4
Tintes	0	5
Asbesto	0	6
Radiaciones (Ravos X. etc.)	0	7
Polvo (.....)	0	8
Pesticidas	0	9
Derivados del carbón	1	0
Derivados del petróleo	1	1
Otros (.....)	1	2
NS/NC	9	9

--	--

2. Cuantos años lleva desempeñando la ocupación actual

--	--

OCUPACIÓN PREVIA

3. Describa su/s trabajo/s previo/s y tipo/s de empresa

.....

Fecha

.....

Alguno de los anteriores suponía exposición a:

Sin exposición	0	0
Ruido	0	1
Disolventes u otros productos químicos	0	2
Metales	0	3
Pinturas	0	4
Tintes	0	5
Asbesto	0	6
Radiaciones (Ravos X. etc.)	0	7
Polvo (.....)	0	8
Pesticidas	0	9
Derivados del carbón	1	0
Derivados del petróleo	1	1
Otros (.....)	1	2
NS/NC	9	9

--	--

4. Indicar el número de años de exposición

--	--

EXPOSICIÓN LABORAL A FITOSANITARIOS																																								
<p><i>En caso de trabajar en invernaderos</i></p> <p>8. ¿Cuántas horas diarias realiza alguna actividad distinta de la fumigación dentro del invernadero? h/día</p> <p>9. ¿En qué momento del día realiza la aplicación?</p> <table style="margin-left: 100px; border: none;"> <tr><td>De las 6 a las 10</td><td style="border: 1px solid black; text-align: center; width: 30px;">1</td></tr> <tr><td>De las 10 a las 20 h</td><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">2</td></tr> <tr><td>De las 20 en adelante</td><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">3</td></tr> <tr><td>NP</td><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">0</td></tr> </table>			De las 6 a las 10	1	De las 10 a las 20 h	2	De las 20 en adelante	3	NP	0	<input type="checkbox"/>																													
De las 6 a las 10	1																																							
De las 10 a las 20 h	2																																							
De las 20 en adelante	3																																							
NP	0																																							
PRODUCTOS UTILIZADOS EN EL ÚLTIMO AÑO																																								
<p>1. Indique los productos utilizados con más frecuencia.</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; border-bottom: 1px dashed black; border-right: 1px dashed black; width: 30%;">Relación de productos</th> <th style="text-align: left; border-bottom: 1px dashed black; border-right: 1px dashed black; width: 40%;">Producto activo</th> <th style="text-align: left; border-bottom: 1px dashed black; width: 30%;">Cantidad (Kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>.....</td><td>.....</td><td>.....</td></tr> <tr><td>.....</td><td>.....</td><td>.....</td></tr> <tr><td>.....</td><td>.....</td><td>.....</td></tr> <tr><td>.....</td><td>.....</td><td>.....</td></tr> <tr><td>.....</td><td>.....</td><td>.....</td></tr> <tr><td>.....</td><td>.....</td><td>.....</td></tr> </tbody> </table>			Relación de productos	Producto activo	Cantidad (Kg)	<table border="1" style="width: 100%; height: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>																
Relación de productos	Producto activo	Cantidad (Kg)																																						
.....																																						
.....																																						
.....																																						
.....																																						
.....																																						
.....																																						
<p>2. Indique los productos utilizados en la última aplicación</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; border-bottom: 1px dashed black; border-right: 1px dashed black; width: 30%;">Relación de productos</th> <th style="text-align: left; border-bottom: 1px dashed black; border-right: 1px dashed black; width: 40%;">Producto activo</th> <th style="text-align: left; border-bottom: 1px dashed black; width: 30%;">Cantidad (Kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>.....</td><td>.....</td><td>.....</td></tr> <tr><td>.....</td><td>.....</td><td>.....</td></tr> <tr><td>.....</td><td>.....</td><td>.....</td></tr> <tr><td>.....</td><td>.....</td><td>.....</td></tr> <tr><td>.....</td><td>.....</td><td>.....</td></tr> <tr><td>.....</td><td>.....</td><td>.....</td></tr> </tbody> </table>			Relación de productos	Producto activo	Cantidad (Kg)	<table border="1" style="width: 100%; height: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>																
Relación de productos	Producto activo	Cantidad (Kg)																																						
.....																																						
.....																																						
.....																																						
.....																																						
.....																																						
.....																																						
<p>3. ¿Cuántos días hace que aplicó pesticidas? días</p>			<table border="1" style="width: 100%; height: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>																																					
<p>4. La aplicación la realiza:</p> <table style="margin-left: 100px; border: none;"> <tr><td>No aplica nunca</td><td style="border: 1px solid black; text-align: center; width: 30px;">0</td></tr> <tr><td>A veces por encima de su altura</td><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Siempre por debajo</td><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">2</td></tr> </table>			No aplica nunca	0	A veces por encima de su altura	1	Siempre por debajo	2	<input type="checkbox"/>																															
No aplica nunca	0																																							
A veces por encima de su altura	1																																							
Siempre por debajo	2																																							
<p>5. ¿Qué tipo de aplicación realiza?</p> <table style="margin-left: 100px; border: none;"> <tr><td>Ninguna</td><td style="border: 1px solid black; text-align: center; width: 30px;">0</td></tr> <tr><td>Espolvoreo</td><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Líquido</td><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">2</td></tr> <tr><td>Gaseoso</td><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">3</td></tr> </table>			Ninguna	0	Espolvoreo	1	Líquido	2	Gaseoso	3	<input type="checkbox"/>																													
Ninguna	0																																							
Espolvoreo	1																																							
Líquido	2																																							
Gaseoso	3																																							
<p>6. ¿Qué tipo de maquinaria usa par la aplicación?</p> <table style="margin-left: 100px; border: none;"> <tr> <td>Polvorizador manual</td><td style="border: 1px solid black; text-align: center; width: 30px;">1</td> <td>Polvorizador de herbicidas</td><td style="border: 1px solid black; text-align: center; width: 30px;">5</td> </tr> <tr> <td>Polvorizador a motor</td><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">2</td> <td>Combinaciones</td><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">6</td> </tr> <tr> <td>Polvorizador a pistola</td><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">3</td> <td>Ninguna</td><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>Atomizador</td><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">4</td> <td></td><td></td> </tr> </table>			Polvorizador manual	1	Polvorizador de herbicidas	5	Polvorizador a motor	2	Combinaciones	6	Polvorizador a pistola	3	Ninguna	0	Atomizador	4			<input type="checkbox"/>																					
Polvorizador manual	1	Polvorizador de herbicidas	5																																					
Polvorizador a motor	2	Combinaciones	6																																					
Polvorizador a pistola	3	Ninguna	0																																					
Atomizador	4																																							

EXPOSICIÓN LABORAL A FITOSANITARIOS		
7. ¿Utiliza mezclas de compuestos?	Sí <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 NS <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/>
Indicar las mezclas más frecuentes y la proporción		

8. La elección de los plaguicidas se debe a:		
Decisión propia <input type="checkbox"/> 1	Por razón del precio <input type="checkbox"/> 5	
Indicación distribuidor <input type="checkbox"/> 2	Por facilidad de suministro <input type="checkbox"/> 6	
Indicación técnico I.T.G. <input type="checkbox"/> 3	Otros <input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/>
Indicación otro agricultor <input type="checkbox"/> 4		
9. ¿Respetas los plazos de seguridad indicados en la etiqueta?	Sí <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
ANÁLISIS DE RIESGO		
1. ¿Utiliza ropa exclusiva para aplicación?	No <input type="checkbox"/> 0 Sí <input type="checkbox"/> 1 NS <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/>
2. ¿Cambia de ropa en el campo al final de la aplicación?	No <input type="checkbox"/> 0 Sí <input type="checkbox"/> 1 NS <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/>
3. ¿Lava la ropa de aplicación separada del resto?	No <input type="checkbox"/> 0 Sí <input type="checkbox"/> 1 NS <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/>
4. ¿Lava la ropa previo a esas acciones?	No <input type="checkbox"/> 0 Sí <input type="checkbox"/> 1 NS <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/>
5. ¿Come, bebe o fuma durante la jornada de aplicación?	No <input type="checkbox"/> 0 Sí <input type="checkbox"/> 1 NS <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/>
6. ¿Se lava en el campo al finalizar la aplicación?	No <input type="checkbox"/> 0 Sí <input type="checkbox"/> 1 NS <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/>
7. ¿Conocía estos hábitos de manejo de plaguicidas?	No <input type="checkbox"/> 0 Sí <input type="checkbox"/> 1 NS <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/>
PROTECCIÓN PERSONAL		
1. ¿Lee lo que recomienda la etiqueta?	No <input type="checkbox"/> 0 Sí <input type="checkbox"/> 1 NS <input type="checkbox"/> 9	
2. ¿Utiliza el equipo de protección personal?	No <input type="checkbox"/> 0 Sí <input type="checkbox"/> 1 NS <input type="checkbox"/> 9	
3. La protección la utiliza:		
	Nunca <input type="checkbox"/> 0	
	Al iniciar la fumigación <input type="checkbox"/> 1	
	Al preparar el caldo <input type="checkbox"/> 2	

EXPOSICIÓN LABORAL A FITOSANITARIOS				
Indique con que frecuencia utiliza los siguientes sistemas de protección				
	Nunca o <25% de veces	Del 25 al 75% de las veces	Siempre o >75%	
PROTECCIÓN DÉRMICA				
4. Guantes	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="checkbox"/>
5. Peto	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="checkbox"/>
6. Sombrero o capucha	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="checkbox"/>
7. Traje impermeabilizado	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="checkbox"/>
8. Botas	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="checkbox"/>
PROTECCIÓN RESPIRATORIA				
9. Máscara	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="checkbox"/>
10. Mascarilla	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="checkbox"/>
PROTECCIÓN OCULAR				
11. Gafas	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="checkbox"/>
12. Pantalla	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="checkbox"/>
13. Con qué criterios usa unas u otras prendas de protección:				
Temperatura	<input type="text" value="1"/>			
Tipo de cultivo	<input type="text" value="2"/>			
Producto que aplica	<input type="text" value="3"/>			
Máquina	<input type="text" value="4"/>			
Otros	<input type="text" value="5"/>	-----		<input type="checkbox"/>
¿Después de una aplicación lava las siguientes protecciones?				
14. Guantes	No <input type="text" value="0"/>	Sí <input type="text" value="1"/>	NS <input type="text" value="9"/>	<input type="checkbox"/>
15. Botas impermeables	No <input type="text" value="0"/>	Sí <input type="text" value="1"/>	NS <input type="text" value="9"/>	<input type="checkbox"/>
16. Ropa impermeable	No <input type="text" value="0"/>	Sí <input type="text" value="1"/>	NS <input type="text" value="9"/>	<input type="checkbox"/>
17. Mascarilla/ Máscara respiratoria	No <input type="text" value="0"/>	Sí <input type="text" value="1"/>	NS <input type="text" value="9"/>	<input type="checkbox"/>
18. Gafas/ Pantalla de protección	No <input type="text" value="0"/>	Sí <input type="text" value="1"/>	NS <input type="text" value="9"/>	<input type="checkbox"/>
19. ¿Después de cuántas aplicaciones cambia el filtro de la máscara?				
	Nunca	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>	
	Nº de veces	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
20. Cuándo se obturan los difusores de las boquillas de las pistolas, ¿sopla con la boca para desobturarlos?				
	No <input type="text" value="0"/>	Sí <input type="text" value="1"/>	NS <input type="text" value="9"/>	<input type="checkbox"/>

EXPOSICIÓN LABORAL A FITOSANITARIOS		
21. ¿Ha sufrido en alguna ocasión intoxicación con pesticidas?		
No	<input type="checkbox"/> 0	Sí <input type="checkbox"/> 1
		NS <input type="checkbox"/> 9
		<input type="checkbox"/>
<i>En caso de respuesta afirmativa:</i>		
22. ¿Fue hospitalizado?		
No	<input type="checkbox"/> 0	Sí <input type="checkbox"/> 1
		NS <input type="checkbox"/> 9
		<input type="checkbox"/>
Indique brevemente las características de la intoxicación:		
Vía (ingestión, inhalación, dérmica):		
Compuesto o compuestos		
Fecha de la/s intoxicación/es		
Síntomas		
ALMACENAJE DE PRODUCTOS		
1. ¿Dónde almacena los plaguicidas?		
En almacén separado de la vivienda	<input type="checkbox"/> 1	
En la vivienda	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
2. Los plaguicidas se encuentran:		
En dependencia específica para productos peligrosos	<input type="checkbox"/> 0	
Junto a otros productos almacenados:		
Abonos	<input type="checkbox"/> 1	
Alimento de animales	<input type="checkbox"/> 2	
Alimento de personas	<input type="checkbox"/> 3	
Otros	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/>
3. ¿Almacena los plaguicidas en envases herméticamente cerrados?		
No	<input type="checkbox"/> 0	Sí <input type="checkbox"/> 1
		NS <input type="checkbox"/> 9
		<input type="checkbox"/>
4. ¿Cambia los productos de los envases?		
No	<input type="checkbox"/> 0	Sí <input type="checkbox"/> 1
		NS <input type="checkbox"/> 9
		<input type="checkbox"/>
5. ¿Qué agua utiliza para la limpieza de los utensilios de preparación de mezclas y aplicación?		
Abastecimiento	<input type="checkbox"/> 1	
Riego o río	<input type="checkbox"/> 2	
Agua estancada	<input type="checkbox"/> 3	
Agua notable consumible	<input type="checkbox"/> 4	
NS/NC	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/>
6. ¿Qué hace con el sobrante de plaguicidas?		
Vertido a red de saneamiento	<input type="checkbox"/> 1	Se entierra en fosa vertidos
Vertido a red de riego	<input type="checkbox"/> 2	Se quema
Vertido al río	<input type="checkbox"/> 3	Se guarda para otra ocasión
Vertido a agua estancada	<input type="checkbox"/> 4	Otros. especificar
Se derrama en el campo	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
		<input type="checkbox"/> 7
		<input type="checkbox"/> 8
		<input type="checkbox"/> 9
		<input type="checkbox"/>

HÁBITOS			
4. DIETAS			
4.1. ¿Sigue algún tipo de dieta habitualmente?			
No	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="0"/>		
Hiposódica	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="1"/>		
Hipocalórica	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="2"/>		
Hiperproteica	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="3"/>		
Vegetariana	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="4"/>		
Macrobiótica	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="5"/>		
Edulcorante	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="6"/>		
Diabética	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="7"/>		
Otras	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="9"/>	----- <input style="width: 30px; height: 15px;" type="text"/>	
4.2. ¿Cuántas veces a la semana suele comer los siguientes ingredientes?			
Carnes rojas	-----	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	
Carnes blancas	-----	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	
Pescado	-----	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	
Vegetales frescos	-----	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	
Vegetales cocinados	-----	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	
Piezas de fruta que come diariamente	-----	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	
	g/día		
4.3. Indica la frecuencia semanal de consumo de los siguientes tipos de grasa y aceites:			
	<i>Poco</i>	<i>Medio</i>	<i>Mucho</i>
Aceite de oliva	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="1"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="2"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="3"/>
Aceite vegetal (girasol, semilla, ...)	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="1"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="2"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="3"/>
Grasas vegetales / margarina	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="1"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="2"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="3"/>
Grasas de animales / manteca	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="1"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="2"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="3"/>
5. DROGAS			
5.1. ¿Consume o ha consumido algún tipo de droga?			
No	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="0"/>		
Hashís	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="1"/>		
Marihuana	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="2"/>		
Cocaína	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="3"/>		
Otras	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="4"/>		
NS/NC	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text" value="9"/>	<input style="width: 30px; height: 15px;" type="text"/>	
Observaciones:			

ANEXO II

Anexo 2

I. Estudios de biomonitorización de poblaciones expuestas a plaguicidas mediante la técnica de MN en linfocitos de sangre periférica

POBLACIÓN ESTUDIADA	AÑOS EXPOSICIÓN	RESULTADOS	COMENTARIOS	REFERENCIA
71 floricultores (♂,♀) trabajadores en invernaderos y campo abierto, en Liguria (Italia) crónicamente expuestos; y 75 controles (♂,♀)	2-55 años (intervalo) 25,3 años (media)	Incremento significativo de la frecuencia de MN en los expuestos a plaguicidas	Relación entre MN y duración de la exposición. No se observa influencia del tabaco sobre MN. Incremento de MN en mujeres, independientemente de la exposición	Bolognesi y col., 1993a
71 floricultores (56♂y 15♀) trabajadores en invernaderos y campo abierto, en Liguria (Italia); y 75 controles	2 - >30 años (intervalo)	Incremento significativo de la frecuencia de MN en los expuestos a plaguicidas; especialmente en trabajadores de invernaderos	Relación entre MN y duración de la exposición y edad en expuestos. No se observa influencia del tabaco sobre MN. Incremento de MN en mujeres, independientemente de la exposición	Bolognesi y col., 1993b
71 floricultores (56♂,15♀) trabajadores en invernaderos y campo abierto, en Liguria (Italia) crónicamente expuestos; y 75 controles	2 - >30 años (intervalo)	Incremento significativo de la frecuencia de MN en los expuestos a plaguicidas; especialmente en trabajadores de invernaderos	Relación entre MN y duración de la exposición. No se observa influencia del tabaco sobre MN. Incremento de MN en mujeres, independientemente de la exposición	Bolognesi y col., 1993c
48 trabajadores agrícolas y 50 controles del centro de Italia	—	Diferencias significativas entre controles y expuestos	Descenso del índice de proliferación celular en expuestos	Pasquini y col., 1996
43 floricultores (24♂,19♀) y 42 controles (22♂,20♀), en la Toscana (centro de Italia)	—	No se observan diferencias en la frecuencia de MN entre los dos grupos estudiados	Muestras obtenidas en un periodo de alta frecuencia de aplicación	Scarpato y col., 1996a
23 floricultores de la Toscana y 22 controles. Muestras: a-periodo baja exposición b-periodo alta exposición	—	No se observan diferencias en la frecuencia de MN entre los dos grupos estudiados	Frecuencia superior de MN en el periodo b)	Scarpato y col., 1996b
41 trabajadores expuestos a mezclas de solventes organoclorados, en São Paulo (Brasil), y 28 controles	9 años (media)	Incremento significativo de la frecuencia de MN en los trabajadores expuestos respecto a los controles	Correlación positiva entre niveles de hexaclorobenzeno (HCB) y años de exposición	da Silva y col., 1997

(Continuación)

I. Estudios de biomonitorización de poblaciones expuestas a plaguicidas mediante la técnica de MN en linfocitos de sangre periférica

POBLACIÓN ESTUDIADA	AÑOS EXPOSICIÓN	RESULTADOS	COMENTARIOS	REFERENCIA
27 viticultores expuestos a plaguicidas; 15 controles de un área rural cercana; y 20 controles, de Belgrado (Yugoslavia). Todos ♂. Muestras en diferentes tiempos: a- durante aplicaciones b- 1 mes después de las aplicaciones c- al final de la temporada	12,1 años (media)	Muestra a): no diferencias en la frecuencia de MN entre expuestos y controles. Muestra b): incremento significativo en el número de MN de los expuestos respecto muestra a. Muestra c): incremento significativo de la frecuencia de MN en expuestos respecto los controles y de controles rurales respecto al grupo de referencia	Correlación positiva entre años de exposición a plaguicidas y frecuencia de MN	Joksić y col., 1997
38 aplicadores de malatión (29♂y 9♀) y 16 controles (9♂y 7♀), de California (EEUU)	—	No se observan diferencias en la frecuencia de células con MN entre controles y expuestos	—	Titenko-Holland y col., 1997
31 ♂ trabajadores expuestos a plaguicidas (incluyendo bromuro de metilo) y 27 ♂ controles, de Florida (EEUU)	6 años (media) 0,5-32 años (intervalo)	No se observan diferencias entre controles y expuestos	Asociación positiva entre la edad y el número de MN cinetocoro negativos	Calvert y col., 1998
18♀ empleadas en una granja y 21♀ controles, todas asiáticas	—	No se observan diferencias entre controles y expuestos. La frecuencia de MN aumenta en relación al tiempo de trabajo en la granja	Asociación positiva entre el consumo de carne y la frecuencia de MN	Davies y col., 1998
22 aplicadores de mezclas de plaguicidas y 16 controles; de Concepción (Chile)	7 años (media)	No se observan diferencias entre las dos poblaciones para la frecuencia de MN	—	Venegas y col., 1998
53 individuos (controles y expuestos). Expuestos a malatión, por el programa de erradicación de la mosca de la fruta	—	No se observan diferencias en la frecuencia de MN entre controles y expuestos	—	Windham y col., 1998

(Continuación)

I. Estudios de biomonitorización de poblaciones expuestas a plaguicidas mediante la técnica de **MN en linfocitos de sangre periférica**

POBLACIÓN ESTUDIADA	AÑOS EXPOSICIÓN	RESULTADOS	COMENTARIOS	REFERENCIA
34 trabajadores de invernadero (20♂ y 14♀) expuestos a plaguicidas y 33 controles (17♂ y 16♀), de Italia	–	Incremento de células con MN en fumadores expuestos vs fumadores control. Incremento significativo de células con MN en aplicadores de extensas áreas. GSTM1+ y NAT2+ mostraron frecuencias mayores de MN que los genotipos nulos	Se utilizó el método anti-BrdU, para el reconocimiento de células de 1ª división	Falck y col., 1999
12 aplicadores y 9 controles	–	No se observa incremento de daño al comparar el periodo previo con el final, después de la aplicación de los plaguicidas	El grupo estudiado aplica el herbicida 2,4-ácido diclorofenoxiacético	Figgs y col., 2000
64♂ trabajadores de invernaderos en Almería (España); y 50♂ controles	9,8 años (media)	No se observa incremento significativo de MN en ninguno de los 2 tipos celulares	–	Lucero y col., 2000
Trabajadores croatas expuestos a mezclas de plaguicidas. Muestras: a) después de 8 meses produciendo plaguicidas b) 8 meses después de acabar la producción	–	a) Incremento significativo de la frecuencia MN en expuestos vs controles b) Descenso de frecuencia MN respecto a), pero significativamente superior al control	Mezcla de plaguicidas: atrazina, alacloro, cianazina, malatión y ácido 2,4-diclorofenoxiacético	Garaj-Vrhovac y Zeljezic, 2001
49♂ trabajadores expuestos a plaguicidas dentro y/o fuera de invernaderos y 50♂ controles, del sur de Polonia	16,3 años (media)	No se observa ninguna diferencia entre grupos respecto a la frecuencia de MN	Incremento significativo del nº de abortos en la población agrícola. Correlación negativa entre CBPI y edad	Pastor y col., 2001a
50 agricultores (30♂, 20♀) expuestos a plaguicidas; y 66 controles (41♂, 25♀), de Nea Makri (Grecia)	8,6 años (media)	No se observa ninguna diferencia entre grupos respecto a la frecuencia de MN. Descenso significativo del CBPI en expuestos vs controles	Correlación positiva y significativa entre MN y edad y RX. Correlación negativa entre CBPI y edad y RX	Pastor y col., 2001b
32♀ recolectoras de banana, expuestas a plaguicidas; y 37♀ controles, de Costa Rica	–	No se encuentran diferencias significativas en frecuencia de MN entre los dos grupos de mujeres	Dentro de las trabajadoras expuestas, las que tuvieron abortos espontáneos mostraron una tendencia a un incremento en la frecuencia de MN vs las que no los sufrieron	Ramírez y Cuenca, 2001

(Continuación)

I. Estudios de biomonitorización de poblaciones expuestas a plaguicidas mediante la técnica de **MN en linfocitos de sangre periférica**

POBLACIÓN ESTUDIADA	AÑOS EXPOSICIÓN	RESULTADOS	COMENTARIOS	REFERENCIA
107 floricultores (92♂,15♀) trabajadores en invernaderos, campo abierto o ambos; y 61 controles (42♂,19♀), procedentes del este de Liguria (Italia)	27,8±15,5 (media) 2-70 (intervalo)	Incremento significativo de la frecuencia de BNMN en floricultores expuestos a plaguicidas vs el grupo control	Incremento significativo de BNMN en mujeres y de BNMN con la edad. Correlación positiva entre años de exposición a plaguicidas y BNMN	Bolognesi y col., 2002
39♂ trabajadores en invernaderos en Almería (España); y 22 controles. Muestras: a) periodo de alta exposición b) periodo de menor exposición	8,31±1,12 (media)	No se observan variaciones notables de frecuencia de BNMN entre los dos periodos de tiempo estudiados	Descenso significativo del nivel de colinesterasa en plasma en el periodo a) respecto b), dentro de los límites considerados normales	Pastor y col., 2002a
84 agricultores expuestos a plaguicidas (58♂,26♀); y 65 controles (53♂,12♀), del sureste de Hungría	18,75±0,89 (media)	No se observan diferencias significativas entre las frecuencias de BNMN de los dos grupos estudiados	Incremento significativo de BNMN con la edad	Pastor y col., 2002b

Anexo 2

II. Estudios de biomonitorización de poblaciones expuestas a plaguicidas mediante la técnica de MN en células de mucosa bucal

POBLACIÓN ESTUDIADA	AÑOS EXPOSICIÓN	RESULTADOS	COMENTARIOS	REFERENCIA
Habitantes de Bin Mi (Shongbe, sur Vietnam), expuestos a fitotóxicos (agente naranja) en los años 1960	–	Incremento significativo de la frecuencia de células dañadas	–	Zhuleva y col., 1996
30 floricultores (22♀ y 8♂) trabajadores de invernaderos en Morelos (México); y 30 controles (28♀ y 2♂)	7,7 años (media) 1,5-10 años (intervalo)	Incremento significativo de MN en el grupo de expuestos. No se observan diferencias entre ♂ y ♀ para MN	Cuando se tomaron las muestras de sangre, hacía 3 meses que los agricultores no tenían contacto con los plaguicidas. Ninguna protección. No beben, no fuman	Gómez-Arroyo y col., 2000
64♂ trabajadores de invernaderos en Almería (España); y 50♂ controles	9,8 años (media)	No se observa incremento significativo de MN en células bucales	–	Lucero y col., 2000
49♂ trabajadores expuestos a plaguicidas dentro y/o fuera de invernaderos y 50♂ controles, del sur de Polonia	16,3 años (media)	No se observa ninguna diferencia entre grupos respecto de la frecuencia de MN en células bucales	–	Pastor y col., 2001a
50 agricultores (30♂ y 20♀) expuestos a plaguicidas y 66 controles (41♂ y 25♀), de Nea Makri (Grecia)	8,6 años (media)	No se observa ninguna diferencia entre grupos respecto de la frecuencia de MN en células bucales	–	Pastor y col., 2001b
84 agricultores expuestos a plaguicidas (58♂, 26♀); y 65 controles (53♂, 12♀), de Hungría	18,75±0,89 (media)	No se observan diferencias significativas entre las frecuencias de CBMN del grupo expuesto y el control	Incremento significativo de la frecuencia de MN con el consumo de cigarrillos y con la edad	Pastor y col., 2002b

Anexo 2

III. Estudios de biomonitorización de poblaciones expuestas a plaguicidas mediante la técnica de **Aberraciones Cromosómicas (CA)**

POBLACIÓN ESTUDIADA	AÑOS EXPOSICIÓN	RESULTADOS	COMENTARIOS	REFERENCIA
31 individuos intoxicados con plaguicidas organofosforados	–	Incremento significativo de las CA estables y roturas cromosómicas	–	Czeizel y col., 1973
42♂ aplicadores; y 16♂ controles, de Idaho (EEUU). Muestras: a) muestra después de un periodo de no exposición a plaguicidas b) muestra en un momento de elevada exposición	8,5 años (media) 1-25 años (intervalo)	Incremento significativo de lesiones cromatídicas durante el periodo b) respecto el periodo a). En controles no existen diferencias en el tiempo y los aplicadores muestran más CA en la muestra b)	Tendencia a un mayor daño cromatídico que cromosómico	Yoder y col., 1973
31 casos de intoxicación (23♂, 8♀) con insecticidas organofosforados; 15 controles Muestras: a) 3-6 días después intoxicación b) 30 días después c) 180 días después	–	Incremento temporal y significativo de aneuploidía después de la intoxicación con malatión o mevinfos; y de la proporción de aberraciones tipo ct-cr después de intoxicación con malatión o triclorfon. Incremento permanente de la proporción de aneuploidía en el grupo expuesto a triclorfon	4 individuos murieron	Van Bao y col., 1974
73 trabajadores, productores de insecticidas organofosforados	–	No se observan diferencias significativas entre el grupo estudiado y el control	La frecuencia de CA en algunos casos era muy superior en expuestos	Czeizel y col., 1975
12 productores de dieldrin, 9 agricultores y 17 controles	–	No se observan diferencias significativas en la frecuencia de CA entre los grupos estudiados	–	Dean y col., 1975
1) 30♂, directamente expuestos a DDT 2) 20♂, trabajadores de las mismas plantas pero no expuestos directamente (controles); 3) 8♂, directamente expuestos a DDT; y 10♂ control no relacionados	1) 2-10 años 2) 20 días-2 años (intervalos)	Incremento significativo de la frecuencia de CA en el grupo 1) respecto del grupo 2); y del grupo 3) respecto del 4)	–	Rabello y col., 1975

(Continuación)

III. Estudios de biomonitorización de poblaciones expuestas a plaguicidas mediante la técnica de **Aberraciones Cromosómicas (CA)**

POBLACIÓN ESTUDIADA	AÑOS EXPOSICIÓN	RESULTADOS	COMENTARIOS	REFERENCIA
Dos grupos de 55 estudiantes en total, entre 15 y 17 años, residentes en dos distritos con el triple de aplicación de plaguicidas en uno respecto el otro	—	No se observan diferencias significativas en la frecuencias de CA entre los dos grupos	—	Pilinskaia y col., 1977
Trabajadores (♂) en contacto con insecticidas	—	Incremento de roturas cromosómicas. El cromosoma Y especialmente dañado	Todos infértiles	Shabtai y col., 1978
Dos grupos de adolescentes residentes en zonas con intenso y limitado uso de plaguicidas, respectivamente	—	Incremento significativo de la frecuencia de CA en el grupo residente en la zona con intenso uso de plaguicidas	—	Pilinskaia y col., 1979
10 agricultores que trabajan con plaguicidas y 7 agricultores-conductores de tractor (controles)	—	No se observan diferencias en las frecuencias de CA entre los dos grupos	—	Högstedt y col., 1980
Agricultores expuestos a policloropireno	—	Incremento significativo de la frecuencia de CA en el grupo agrícola respecto del control	—	Samosh, 1981
22 ♂, trabajadores expuestos exclusivamente a PCP(pentaclorofenol) y Na-PCP; y 22 ♂, controles	—	Incremento significativo de cambios estructurales cromosómicos en el grupo expuesto a PCP respecto el control	Todos los individuos expuestos y 9 controles eran fumadores	Bauchinger y col., 1982
15 ♂, crónicamente expuestos a metilparatión de Sao Paulo (Brasil); y 13 ♂ controles	0,12-7 años (intervalo)	No se observan diferencias en las frecuencias de CA entre los dos grupos	Todos los expuestos tienen niveles de colinesterasa en sangre \leq al 75%	de Cassia Stocco y col., 1982
36 (♂,♀) floricultores de invernaderos, de La Capilla-Buenos Aires (Argentina); y 15 (♂,♀) controles	—	Incremento significativo de la frecuencia de CA tipo intercambio, en el grupo de expuestos	Individuos de origen asiático. Agricultores con pocas medidas de protección; 21 de ellos mostraron síntomas de intoxicación crónica	Dulout y col., 1985

(Continuación)

III. Estudios de biomonitorización de poblaciones expuestas a plaguicidas mediante la técnica de **Aberraciones Cromosómicas (CA)**

POBLACIÓN ESTUDIADA	AÑOS EXPOSICIÓN	RESULTADOS	COMENTARIOS	REFERENCIA
10 ♂, expuestos al agente naranja; y controles (mujeres e hijos)	–	Incremento significativo de roturas cromosómicas en hombres expuestos respecto a sus mujeres e hijos, no expuestos	8 de los hombres expuestos tuvieron hijos con defectos congénitos	Kaye y col., 1985
14 aplicadores de EDB [dibromuro de etileno] (Colorado- EEUU); y 6 controles. Muestras antes y después de las aplicaciones	–	No se observan diferencias significativas en las frecuencias de CA en los periodos estudiados	–	Steenland y col., 1985
60 ♂, trabajadores en plantas de embalaje de papaya en Hilo (Hawai) expuestos a EDB; y 42 ♂, controles	5,1 años (media)	No se observan diferencias en las frecuencias de CA entre los grupos estudiados	Tendencia al aumento de CA con la edad	Steenland y col., 1986
Viticultores de Andhra Pradesh (India) expuestos a plaguicidas	–	Incremento significativo de roturas y “gaps” cromosómicos en los trabajadores expuestos a plaguicidas	Incremento de la incidencia de abortos espontáneos y nacidos muertos	Rita y col., 1987
20 trabajadores expuestos a diferentes concentraciones de pentaclorofenol (PCP)	3-34 años (intervalo)	No se observa relación entre las concentraciones de PCP y el número de CA	–	Ziensen y col., 1987
80 ♂, trabajadores expuestos a mezclas complejas de plaguicidas (Hungría) ; y 24 ♂, controles	0-15 años (intervalo)	Incremento significativo de CA en relación con la duración de la exposición	–	Páldy y col., 1987
38 trabajadores (♂,♀) productores de macetas de plantas ornamentales en invernaderos, de una asociación japonesa en el norte de Buenos Aires (Argentina); y 44 controles	–	No se observan diferencias significativas entre el grupo expuesto y el control. Se estudian CA estructurales	Se utilizan principalmente organofosforados, carbamatos y organoclorados. Los valores de los análisis bioquímicos y hematológicos fueron similares en los dos grupos	Dulout y col., 1987
55 ♂, expuestos a plaguicidas; y 60 ♂, controles	–	Incremento significativo de CA numéricas en trabajadores que manipulan agroquímicos respecto de los controles. No hay diferencias en CA estructurales. Incremento significativo de CA en trabajadores de campo abierto	–	Nehéz y col., 1988

(Continuación)

III. Estudios de biomonitorización de poblaciones expuestas a plaguicidas mediante la técnica de **Aberraciones Cromosómicas (CA)**

POBLACIÓN ESTUDIADA	AÑOS EXPOSICIÓN	RESULTADOS	COMENTARIOS	REFERENCIA
25 ♂, expuestos a diferentes plaguicidas; y 30 ♂, controles	—	Incremento significativo de CA en los aplicadores (fumadores y bebedores de alcohol), independientemente de la duración de la exposición a plaguicidas	Exposición a: DDT, BHC, malatión, paratión, dimetoato, fenitrotión, urea y gromor	Rupa y col., 1988
50 trabajadores en campos de algodón, expuestos a diferentes plaguicidas (India), todos fumadores; 20 individuos no fumadores (control 1); 27 fumadores (control 2)	1-23 (intervalo)	Incremento significativo de CA en expuestos a plaguicidas respecto de los controles (1 y 2). Las CA de tipo cromatídico fueron más frecuentes en controles 2 que en controles 1	Los agricultores transportan mezclan (con sus manos) y aplican los plaguicidas, sin medidas de protección	Rupa y col., 1989a
22 aplicadores de plaguicidas en campos de algodón; y 25 ♂, controles	—	Incremento significativo de CA en la población expuesta respecto la control, independientemente de la duración de la exposición	—	Rupa y col., 1989c
40 trabajadores de invernaderos en contacto con mezclas complejas de plaguicidas	—	Incremento significativo de CA en el grupo de expuestos a plaguicidas, respecto el grupo control	—	Sharinov y col., 1989
44 trabajadores (♂,♀),expuestos a mancozeb durante la producción del plaguicida Novozir Mn80; y 30 controles (♂,♀)	—	Incremento significativo de CA en el grupo expuesto respecto al control	—	Jablonická y col., 1989
1) 24 ♂, fumigadores profesionales expuestos a fosfina, y a otros plaguicidas (muestras durante el periodo de aplicación); y 39 ♂ controles 2) Muestras recogidas entre las 6 semanas y los 3 meses después del periodo de aplicación de 12♂, fumigadores; y 10 ♂, controles	—	1) Incremento significativo de CA en el grupo de aplicadores respecto el control 2) No se observan diferencias en las células de 1ª división (48 h) entre los grupos. Aumento de la frecuencia de reordenaciones en las muestras de 72 h	—	Garry y col., 1989

(Continuación)

III. Estudios de biomonitorización de poblaciones expuestas a plaguicidas mediante la técnica de **Aberraciones Cromosómicas (CA)**

POBLACIÓN ESTUDIADA	AÑOS EXPOSICIÓN	RESULTADOS	COMENTARIOS	REFERENCIA
Mujeres de una zona con elevados niveles de aplicación de plaguicida y con elevada frecuencia de nacimientos con retraso mental	–	No se observan cambios en los niveles de AC de los trabajadores que estaban en contacto con los plaguicidas	–	Airiian y col., 1990
189 ♂ y 16 ♀, trabajadores con plaguicidas, de tres regiones del sudeste de Hungría	–	Incremento significativo de las CA numéricas en los expuestos	–	Desi y col., 1990
28 trabajadores –empaquetadores de gran variedad de plaguicidas y 20 controles oficinistas, de Egipto	12,9±6,2 años (media)	Incremento significativo de la frecuencia de CA en el grupo expuesto	Dentro de expuestos, los fumadores mostraron más CA que los no fumadores	El-Ghazali y col., 1990
a) 32 floricultores expuestos a plaguicidas; b) 32 individuos con exposición similar a grupo a), con cáncer de vejiga; c) 31 controles	–	Incremento significativo de la frecuencia de CA en los dos grupos de expuestos vs controles. Ninguna diferencia entre a) y b)	No influencia de la edad ni del hábito de fumar	De Ferrari y col., 1991
26 ♂, aplicadores de plaguicidas y 26 ♂, controles. Todos no fumadores y abstemios	2-18 años (intervalo)	Incremento significativo de la frecuencia de CA en los aplicadores	Resultados independientes de los años de exposición a plaguicidas. Descenso significativo del MI en el grupo expuesto respecto al control	Rupa y col., 1991a
29 aplicadores de plaguicidas y 14 controles	–	Incremento significativo de la frecuencia de CA en el grupo agrícola respecto del control	Frecuencia de CA independiente de edad, tabaco y de la duración de la exposición	Kourakis y col., 1992
70♂, floricultores/ fruticultores, de El Maresme (España); y 69♂ controles	<5->29 años (intervalo)	Incremento significativo de la frecuencia de CA en el grupo agrícola	Relación años de exposición y frecuencia de CA. A más edad, menor PRI	Carbonell y col., 1993
29♂, floricultores/ fruticultores, de El Maresme (España) y 29♂ controles. Muestras: a) alta exposición (primavera-verano) b) baja exposición (otoño-invierno)	–	Incremento significativo de CA en el grupo expuesto (periodo a), respecto del control; pero no en el periodo b	El análisis de los parámetros hematológicos no mostró ningún dato relevante	Carbonell y col., 1995a

(Continuación)

III. Estudios de biomonitorización de poblaciones expuestas a plaguicidas mediante la técnica de **Aberraciones Cromosómicas (CA)**

POBLACIÓN ESTUDIADA	AÑOS EXPOSICIÓN	RESULTADOS	COMENTARIOS	REFERENCIA
29♂, floricultores/ fruticultores, de El Maresme (España) y 29♂ controles. Muestras: a) alta exposición (primavera-verano) b) baja exposición (otoño-invierno)	–	Incremento significativo de CA en el grupo expuesto (periodo a). Ninguna diferencia entre grupos en periodo b. Diferencias significativas entre a y b para los expuestos a plaguicidas	–	Carbonell y col., 1995b
Individuos de Damasco (Siria), grupos: I) 9♂ aplicadores (deltametrín y cipermetrín); II) 7 manipuladores y controladores (piretroides y mezclas); III) 6♂, controles no fumadores Muestras de I): a) inicio, b) medio, c) final, temporada de aplicación	3 años (grupo I)	Incremento significativo de CA en grupos I) y II) respecto de los controles. Para el grupo I), se observa un incremento significativo de AC en los tiempos b) y c) vs el inicial	Las CA estructurales más comunes fueron roturas cromatídicas	Mohammad y col., 1995
30 trabajadores (26♂, 4♀) expuestos a plaguicidas y 30 controles (26♂, 4♀), todos indios nativos de Colombia	16,5±8,8 años (media)	No se observan diferencias en la frecuencia de CA entre los grupos	Cultivo predominante: patata; plaguicidas/funguicidas más usados: organofosforados, carbamatos y ditiocarbamatos; ninguna medida de protección	Hoyos y col., 1996
29 aplicadores de plaguicidas en invernaderos, 27 en campo abierto y 30 controles, todos de Ionia (Grecia)	–	Incremento significativo de los efectos clastogénicos en aplicadores. Trabajadores de invernaderos mostraron niveles superiores de CA que los trabajadores de campo abierto	Plaguicidas: organofosforados, carbamatos, ditiocarbamatos y organoclorados	Kourakis y col., 1996
43 floricultores (24♂, 19♀) y 42 controles (22♂, 20♀) de la Toscana (centro Italia)	–	No se observan diferencias en la frecuencia de CA entre los dos grupos estudiados	Incremento significativo de la frecuencia de CA en fumadores. Muestras obtenidas en un periodo de alta frecuencia de aplicación	Scarpato y col., 1996a
23 floricultores de la Toscana y 22 controles. Muestras: a-periodo baja exposición b-periodo alta exposición	–	No se observan diferencias en la frecuencia de CA entre los dos grupos estudiados	–	Scarpato y col., 1996b

(Continuación)

III. Estudios de biomonitorización de poblaciones expuestas a plaguicidas mediante la técnica de **Aberraciones Cromosómicas (CA)**

POBLACIÓN ESTUDIADA	AÑOS EXPOSICIÓN	RESULTADOS	COMENTARIOS	REFERENCIA
27 viticultores expuestos a plaguicidas; 15 controles de un área rural cercana; y 20 controles de Belgrado. Todos ♂. Muestras en diferentes tiempos: a-durante aplicaciones b-1 mes después de las aplicaciones c-al final de la temporada	12,1 años (media)	Muestra a): diferencias significativas de CA inestables en expuestos respecto a los controles. Muestra b): incremento de CA inestables en expuestos respecto a). Muestra c): incremento significativo de la frecuencia de CA en expuestos respecto los controles y respecto de la muestra a)	Correlación entre años de exposición y CA	Joksić y col., 1997
30 floricultores de invernaderos expuestos a plaguicidas (♂,♀) y 32 controles, de la Toscana (Italia)	—	No se observan diferencias en la frecuencia de CA entre los dos grupos estudiados, y tampoco existe relación con el genotipo GST	Fumadores con ausencia del gen <i>GSTM1</i> muestran un incremento significativo de CA vs los fumadores con <i>GSTM1</i> positivo	Scarpato y col., 1997
49 aplicadores altamente expuestos a EBDC (cultivo de tomate, México); 14 terratenientes (levemente expuestos); y 31 controles	—	Incremento significativo de la frecuencia de CA y de TSH (hormona estimulante del tiroides) en aplicadores vs controles	EBDC: etilenebis(ditiocarbamato)-funguicida (p.ej. mancozeb, maneb)	Steenland y col., 1997
24 trabajadores expuestos a plaguicidas y 10 controles	—	Incremento significativo de la frecuencia de CA en los expuestos vs los controles	Descenso significativo de los niveles de acetilcolinesterasa	Brega y col., 1998
Fruticultores/floricultores de El Maresme. Todo ♂. Muestras: a) periodo de máxima exposición, 61 agricultores y 60 controles b) periodo de menor exposición, 29 agricultores y 24 controles	—	a) Incremento significativo de la frecuencia de CA en el grupo agrícola b) No existen diferencias significativas de CA entre los dos grupos En los individuos expuestos a plaguicidas se observa una reducción significativa del % de CA en b) respecto a)	—	Carbonell y col., 1998
Trabajadores de una planta de herbicidas (productos que contienen dioxinas) y controles, de Ufa (Rusia)	—	Incremento significativo de la frecuencia de CA en los trabajadores con herbicidas vs los controles	—	Kaioumova y Khabutdinova, 1998

(Continuación)

III. Estudios de biomonitorización de poblaciones expuestas a plaguicidas mediante la técnica de **Aberraciones Cromosómicas (CA)**

POBLACIÓN ESTUDIADA	AÑOS EXPOSICIÓN	RESULTADOS	COMENTARIOS	REFERENCIA
20 agricultores (cultivo banana) expuestos a mezclas de plaguicidas y 20 controles, de Costa Rica	29 años (media)	Los expuestos mostraron frecuencias mayores (no significativas) de células aberrantes y roturas cromatídicas. Respecto a la capacidad de reparación del daño inducido, los agricultores muestran significativamente mayor daño	Todos no fumadores. El 75% de los expuestos presentó problemas de esterilidad y reducción espermática. Los agricultores con alelos desfavorables de P450, GSTT1 y M1 y PON son más susceptibles a los efectos genotóxicos	Au y col., 1999
300 formuladores, 300 aplicadores de plaguicidas y sus respectivos controles	—	Incremento significativo de CA en expuestos vs controles	—	Arm, 1999
23 agricultores del Instituto agronómico de Paraná (Brasil) y los respectivos controles	—	Incremento significativo de la frecuencia de CA en el grupo expuesto vs el control	Todos los agricultores usan medidas de protección	Antonucci y Colus., 2000
20♂ trabajadores agrícolas de Sao Jerónimo da Serra (Brasil)	—	No se observan diferencias entre la frecuencia de CA de los expuestos y los controles	El índice mitótico es mayor en los controles que en los expuestos. No se encuentra relación entre GSTM1 y CA	Gregorio D'Arce y Colus, 2000
116 trabajadores de invernadero y 29 controles: a) pre-temporada b) después de una época de aplicación de plaguicidas en el invernadero	—	a) Pequeñas diferencias no significativas entre controles y expuestos b) La frecuencia de CA es significativamente superior que en a) y que en el control	Se observa un mayor incremento de daño en los trabajadores que no usan guantes	Lander y col., 2000
Trabajadores croatas expuestos a mezclas de plaguicidas. Muestras: a) después de 8 meses produciendo plaguicidas b) 8 meses después de acabar la producción	—	a) Incremento significativo de la frecuencia de CA en expuestos vs controles b) Descenso del número de CA respecto a), pero significativamente superiores al control	Mezcla plaguicidas: atrazina, alacloro, cianazina, malatión y ácido 2,4-diclorofenoxiacético	Garaj-Vrhovac y Zeljezic, 2001
17♂ y 3♀, empleados en la producción de plaguicidas; y 12♂ y 8♀ controles. Muestras: a) después de 8 meses de elevada exposición a plaguicidas b) después de 8 meses sin contacto	22,25 años (media) 4-30 años (intervalo)	a) Incremento significativo del número de CA en expuestos vs controles b) Descenso significativo del número de AC respecto a), pero significativamente superiores al control	Expuestos a diferentes mezclas de pesticidas: atrazina, cianazina, alacloro, ácido 2,4-diclorofenoxiacético y malatión	Zeljezic y Garaj-Vrhovac, 2001

Anexo 2

IV. Estudios de biomonitorización de poblaciones expuestas a plaguicidas en linfocitos de sangre periférica, mediante la técnica de intercambios entre cromátidas hermanas (SCE)

POBLACIÓN ESTUDIADA	AÑOS EXPOSICIÓN	RESULTADOS	COMENTARIOS	REFERENCIA
57 aplicadores de plaguicidas por pulverización; y los respectivos controles	—	No se observan diferencias significativas entre los dos grupos	—	Crossen y col., 1978
22 ♂, trabajadores expuestos exclusivamente a PCP (pentaclorofenol) y Na-PCP; y 22 ♂, controles	—	Incremento significativo de SCE en el grupo de expuestos a PCP respecto del control	Todos los individuos expuestos y 9 controles eran fumadores. No se observan diferencias entre los fumadores de los dos grupos	Bauchinger y col., 1982
35 ♂, aplicadores de herbicidas fenoxiácidos (2,4-D, MCPA, y sus mezclas) de Finlandia; y 15 controles. Muestras: antes, durante y después del periodo de aplicación de plaguicidas	—	No se observan diferencias entre los diferentes tiempos analizados (expuestos). Tampoco hubo diferencias entre los valores de SCE para los dos grupos (controles y expuestos)	Se observa un incremento significativo de SCE en los fumadores	Linnainmaa y col., 1983
36 (♂,♀) floricultores de invernaderos de La Capilla-Buenos Aires (Argentina); y 15 (♂,♀) controles	—	Incremento significativo de SCE en el grupo estudiado respecto del control; y de los sintomáticos respecto a los asintomáticos	Individuos de origen asiático. Los agricultores utilizaban pocas medidas de protección; 21 de ellos mostraban síntomas de intoxicación crónica	Dulout y col., 1985
10 ♂, expuestos al agente naranja; y controles (mujeres e hijos)	—	No se observa un incremento en SCE entre los hombres expuestos y sus mujeres y sus hijos, no expuestos	8 de los hombres expuestos, tenían hijos con defectos congénitos	Kaye y col., 1985
14 aplicadores de EDB [dibromuro de etileno] (Colorado, EUU); y 6 controles. Muestras: antes y después de las aplicaciones con plaguicida	—	No se observan diferencias significativas en las frecuencias de SCE a los tiempos estudiados	—	Steenland y col., 1985
60 ♂, trabajadores en plantas de embalaje de papaya en Hilo (Hawai) expuestos a EDB; y 42 ♂, controles	5,1 años (media)	No se encontraron diferencias en las frecuencias de SCE entre los grupos estudiados	Se observó un incremento de SCE en los fumadores	Steenland y col., 1986

(Continuación)

IV. Estudios de biomonitorización de poblaciones expuestas a plaguicidas en linfocitos de sangre periférica, mediante la técnica de intercambios entre cromátidas hermanas (SCE)

POBLACIÓN ESTUDIADA	AÑOS EXPOSICIÓN	RESULTADOS	COMENTARIOS	REFERENCIA
20 trabajadores expuestos a diferentes concentraciones de pentaclorofenol (PCP)	3-34 años (intervalo)	No se observa relación entre la concentración de PCP y el número de SCE	–	Ziensen y col., 1987
25 ♂ expuestos a diferentes plaguicidas; y 30 ♂, controles	–	Incremento significativo de SCE en los aplicadores (fumadores y bebedores de alcohol), independientemente de la duración de la exposición a plaguicidas, respecto a los controles	Exposición a: DDT, BHC, malatión, paratión, dimetoato, fenitrotion, urea y gromor	Rupa y col., 1988
50 trabajadores en campos de algodón expuestos a diferentes plaguicidas (India), fumadores; y 20 no fumadores (control 1) ; 27 fumadores (control 2)	1-23 (intervalo)	Incremento significativo de SCE con la duración de exposición, y vs controles 2. Incremento significativo de SCE en controles 2 respecto controles 1	MI aumenta en controles 2 y en los expuestos, mientras baja en largas exposiciones. En expuestos el PRI baja con la duración de la exposición	Rupa y col., 1989b
44 (♂,♀),trabajadores expuestos a mancozeb durante la producción del plaguicida Novozir Mn80; y 30 (♂,♀), controles	–	Incremento significativo SCE en el grupo expuesto respecto al control. No se encontraron diferencias (SCE) entre grupos, para los no fumadores y sí para los fumadores (SCE)	Influencia del tabaco en el incremento de SCE en trabajadores expuestos	Jablonická y col., 1989
24 ♂, fumigadores profesionales expuestos a fosfine, y otros plaguicidas (muestras durante el periodo de aplicación); y 39 ♂, controles	–	No se observan diferencias entre grupos en los valores de SCE	–	Garry y col., 1989
27 trabajadores expuestos a mezclas de plaguicidas de El Maresme (España) y 28 controles	10 años (media)	No se observan diferencias en las frecuencias de SCE entre los dos grupos	Los fumadores mostraron un incremento significativo de SCE respecto a los no fumadores. Los valores de PRI fueron similares en los dos grupos	Carbonell y col., 1990
Mujeres de una zona con elevados niveles de aplicación de plaguicidas y con elevada frecuencia de nacimientos con retraso mental	–	Se observan pequeños incrementos de los niveles de SCE	–	Airiian y col., 1990

(Continuación)

IV. Estudios de biomonitorización de poblaciones expuestas a plaguicidas en linfocitos de sangre periférica, mediante la técnica de intercambios entre cromátidas hermanas (SCE)

POBLACIÓN ESTUDIADA	AÑOS EXPOSICIÓN	RESULTADOS	COMENTARIOS	REFERENCIA
28 trabajadores –empaquetadores- de gran variedad de plaguicidas y 20 controles oficinistas, de Egipto	12,9±6,2 años (media)	No se observan diferencias entre grupos	–	El-Ghazali y col., 1990
a) 32 floricultores expuestos a plaguicidas; b) 32 individuos con exposición similar al grupo a), con cáncer de vejiga; c) 31 controles	–	Incremento significativo de la frecuencia de SCE en los dos grupos de expuestos. Ninguna diferencia entre a) y b)	–	De Ferrari y col., 1991
61♂, aplicadores de plaguicidas de campos de algodón, y 45♂, controles. Todos no fumadores	–	Incremento significativo de la frecuencia de SCE en aplicadores respecto los controles	Los aplicadores no usaban ningún tipo de protección, trabajando 8h/día 9meses/año. Los expuestos muestran un retraso del ciclo celular y un descenso de MI, respecto los controles	Rupa y col., 1991b
Muestra rural de Tlaxcala (México): 94♂, expuestos a plaguicidas y 76♂ controles	1-35 años (intervalo)	No se observan diferencias en las frecuencias de SCE entre los dos grupos	Ni tabaco, ni alcohol, ni los años de exposición afectan los valores de SCE	Gómez-Arroyo y col., 1992
70♂ (floricultores, horticultores) de El Maresme (España); y 69♂ controles	<5->29 años (intervalo)	No se observan diferencias en las frecuencias de SCE entre los dos grupos	Incremento de la frecuencia de SCE en los fumadores. A más edad, menor PRI	Carbonell y col., 1993
29♂ y 4♀, empleados de una compañía de control de plagas del sur de Australia, divididos en: a) 10 controles b) 5 conductores, mantenimiento c,d) 15 aplicadores de aldrín e) 3 fumigadores de metylbromide	3 meses-20 años (intervalo)	No se observa ninguna diferencia en la frecuencia de SCE entre los diferentes grupos	Aldrín (clorinato ciclodieno) como termiticida	Edwards y col., 1994

(Continuación)

IV. Estudios de biomonitorización de poblaciones expuestas a plaguicidas en linfocitos de sangre periférica, mediante la técnica de intercambios entre cromátidas hermanas (SCE)

POBLACIÓN ESTUDIADA	AÑOS EXPOSICIÓN	RESULTADOS	COMENTARIOS	REFERENCIA
29♂, floricultores/ fruticultores, de El Maresme (España) y 29♂ controles. Muestras: a) alta exposición (primavera-verano) b) baja exposición (otoño-invierno)	—	No se observan diferencias entre grupos, en ninguno de los tiempos. Diferencias significativas entre a y b para los controles	Incremento de la frecuencia de SCE en los fumadores	Carbonell y col., 1995b
134 trabajadores de invernaderos aplicadores de plaguicidas y 157 controles	—	No se observan diferencias en la frecuencia de SCE entre fumadores aplicadores y controles. Tendencia a un descenso de la frecuencia de SCE con menor protección durante la aplicación de plaguicidas	Expuestos a más de 50 insecticidas, funguicidas y reguladores del crecimiento	Lander y Ronne, 1995
30 trabajadores (26♂, 4♀) expuestos a plaguicidas y 30 controles (26♂, 4♀), todos indios nativos de Colombia	16,5±8,8 años (media)	No se observan diferencias en la frecuencia de SCE entre los grupos	Cultivo predominante: patata; plaguicidas/funguicidas más usados organofosforados, carbamatos y ditiocarbamatos; ninguna medida de protección	Hoyos y col., 1996
29 aplicadores de plaguicidas en invernaderos, 27 en campo abierto y 30 controles, todos de Ionia (Grecia)	—	No se observa ningún incremento en la frecuencia de SCE en aplicadores	Plaguicidas: organofosforados, carbamatos, ditiocarbamatos y organoclorados	Kourakis y col., 1996
48 trabajadores agrícolas y 50 controles del centro de Italia	—	No se observan diferencias en la frecuencia de SCE entre los dos grupos respecto edad, tabaco y duración de la exposición	Incremento de la frecuencia de SCE en fumadores. Descenso del índice de proliferación en expuestos	Pasquini y col., 1996
43 floricultores (24♂, 19♀) y 42 controles (22♂, 20♀) de la Toscana (centro Italia)	—	No se observan diferencias en la frecuencia de SCE entre los dos grupos estudiados	Muestras obtenidas en un periodo de alta frecuencia de aplicación. Incremento significativo de la frecuencia SCE en fumadores expuestos	Scarpato y col., 1996a
23 floricultores de la Toscana y 22 controles. Muestras: a-periodo baja exposición b-periodo alta exposición	—	No se observan diferencias en la frecuencia de SCE entre los dos grupos estudiados. Incremento marginal de SCE en floricultores en el periodo b)	—	Scarpato y col., 1996b

(Continuación)

IV. Estudios de biomonitorización de poblaciones expuestas a plaguicidas en linfocitos de sangre periférica, mediante la técnica de intercambios entre cromátidas hermanas (SCE)

POBLACIÓN ESTUDIADA	AÑOS EXPOSICIÓN	RESULTADOS	COMENTARIOS	REFERENCIA
27 viticultores expuestos a plaguicidas; 15 controles de un area rural cercana; y 20 controles de Belgrado. Todos ♂. Muestras en diferentes tiempos: a-durante aplicaciones b-1 mes después de las aplicaciones c-al final de la temporada	12,1 años (media)	No se observan diferencias en la frecuencia de SCE entre grupos en los distintos tiempos	–	Joksić y col., 1997
49 aplicadores altamente expuestos a EBDC (cultivo de tomate, México); 14 terratenientes (levemente expuestos); y 31 controles	–	Incremento significativo de la frecuencia de SCE y de TSH (hormona estimulante del tiroides) en aplicadores respecto controles	EBDC: etilenebis(ditiocarbamato) - funguicida (p.ej. mancozeb, maneb)	Steenland y col., 1997
30 floricultores (22♀ y 8♂) trabajadores de invernaderos en Morelos (México); y 30 controles (28♀ y 2♂)	7,7 años (media) 1.5-10 (intervalo)	Incremento significativo de SCE en el grupo de expuestos	Al tomar las muestras de sangre, hacia 3 meses que los agricultores no tenían contacto con los plaguicidas. Ninguna protección. No beben, no fuman. MI fué significativamente superior en el grupo expuesto	Gómez-Arroyo y col., 2000
135 trabajadores de una industria de plaguicidas organofosforados, de Hyderabad (India); y 111 controles de características similares	1-24 años (intervalo)	Incremento significativo de SCE en el grupo de expuestos a plaguicidas	A mayor tiempo de exposición, mayor frecuencia de SCE	Padmavathi y col., 2000
Trabajadores croatas expuestos a mezclas de pesticidas. Muestras: a) después de 8 meses produciendo plaguicidas b) 8 meses después de acabar la producción	–	a) Incremento significativo de la frecuencia SCE en expuestos vs controles b) Valores iguales a los de a)	Mezcla plaguicidas: atrazina, alaclor, cianazina, malatión y ácido 2,4-diclorofenoxiacético	Garaj-Vrhovac y Zeljezic, 2001
104 floricultores de Sharon (Israel) y 44 controles	28,3 años (media) 2,5-55,5 (intervalo)	Incremento significativo de SCE, tanto en número como en HFC, en el grupo agrícola comparado con el control	Población agrícola estudiada en un periodo de gran exposición. El grupo agrícola presenta mayor edad y un porcentaje mayor de fumadores	Shaham y col., 2001

Anexo 2

V. Estudios de biomonitorización de poblaciones expuestas a plaguicidas mediante **ensayo del COMETA (SCGE)**

POBLACIÓN ESTUDIADA	AÑOS EXPOSICIÓN	RESULTADOS	COMENTARIOS	REFERENCIA
Exposición: 1) 8 individuos a mezclas funguicida-insecticida; 2) 11 a herbicidas; 3) 14 a triazoles; 4) 8 a clorotalonil y mezclas de insecticidas Muestras: S0- horas antes de aplicación plaguicidas; S1- 24 horas después de la aplicación	–	Incremento daño en el DNA en S1 para grupos 1 y 4. No se ve afectada la viabilidad	Descenso significativo de neutrófilos en grupos 2 y 3 en S1, con pérdida de viabilidad; en grupo 3, descenso eritrocitos. Análisis de leucocitos mononucleados	Lebailly y col., 1998a
Agricultores expuestos a plaguicidas: a) inicio temporada aplicaciones, b) en el medio, c) final periodo de intensa aplicación (mismos individuos que Lebailly 1998a)	–	Incremento significativo del daño del DNA en grupos 1, 3 y 4, respecto al grupo 2. Correlación negativa entre días sin aplicación y daño en el DNA	Incremento significativo del daño en el DNA en fumadores. Análisis de leucocitos mononucleados	Lebailly y col., 1998b
a) y b): 10 trabajadores de la producción de plaguicidas (7♂ y 3♀) y 10 controles (7♂ y 3♀). Muestras: a) después de 6 meses de intensa exposición; b) después de 6 meses sin exposición	22,2 años (media) 4-30 (intervalo)	Incremento significativo de daño genético en el grupo de expuestos a) y b) respecto del grupo control	Ningún individuo del estudio tomó medicinas, ni estuvo expuesto a radiación en los 12 meses previos. Se mide longitud y momento de la cola. Análisis de LSP	Garaj-Vrhovac y col., 2000
Trabajadores croatas expuestos a mezclas de plaguicidas. Muestras: a) después de 8 meses produciendo plaguicidas b) 8 meses después de acabar la producción	–	a) Incremento significativo de los valores del cometa en expuestos vs controles b) Descenso migración DNA respecto a), pero significativamente superior al control	Mezcla plaguicidas: atrazina, alacloro, malatión, cianazina, y ácido 2,4-diclorofenoxiacético. Análisis de LSP	Garaj-Vrhovac y Zeljezic, 2001
17♂ y 3♀, empleados en la producción de plaguicidas; y 12♂ y 8♀ controles. Muestras: a) después de 8 meses de elevada exposición a plaguicidas b) después de 8 meses sin contacto con plaguicidas	22,25 años (media) 4-30 años (intervalo)	a) Incremento significativo de los niveles daño en DNA en expuestos vs controles (longitud y momento de la cola) b) Descenso significativo de niveles de daño DNA, en expuestos respecto a), aunque siguen siendo significativamente superiores al control	Expuestos a diferentes mezclas de plaguicidas: atrazina, cianazina, alacloro, ácido 2,4-diclorofenoxiacético y malatión	Zeljezic y Garaj-Vrhovac, 2001

(Continuación)

V. Estudios de biomonitorización de poblaciones expuestas a plaguicidas mediante **ensayo del COMETA (SCGE)**

POBLACIÓN ESTUDIADA	AÑOS EXPOSICIÓN	RESULTADOS	COMENTARIOS	REFERENCIA
33 trabajadores expuestos a plaguicidas y 33 controles. Todos de Ankara (Turquía)	Al menos 1 año	Incremento significativo del daño en el grupo expuesto <i>vs</i> el control	El uso de medidas de protección reducen el daño	Undeger y Basaran, 2002

Anexo 2

VI. Estudios de biomonitorización de poblaciones expuestas a plaguicidas mediante **otras técnicas diferentes a las ya citadas**

TIPO ENSAYO	TIPO CELULAR	POBLACIÓN ESTUDIADA	RESULTADOS	COMENTARIOS	REFERENCIA
Detección de no-disyunción del cr. Y	Esperma	18 trabajadores expuestos a DBCP (1,2-dibromo-3-chloropropano); y 15 controles	Incremento significativo del número de espermatozoides con 2 cr. Y en el grupo de expuestos a DBCP respecto los controles	6-18 meses exposición	Kapp y col., 1979
Análisis de orina y sangre), análisis cromosómicos y electrocardiograma	LSP y orina	10 aplicadores de organofosforados, carbamatos y piretroides; y 10 controles	No se encontraron anomalías relacionadas con el tipo de trabajo	Las muestras se tomaron antes y después de un periodo de aplicación de piretroides	Desi y col., 1986
<i>Salmonella typhimurium</i> , ±S9: TA98,TA100	Muestras de orina	12 aplicadores de plaguicidas en invernaderos. Se recogieron muestras de orina al final del día de aplicación y otra muestra del mismo individuo 3 días después (muestra control)	7 trabajadores no mostraron diferencias en la mutagenicidad de sus muestras de orina (expuesta y control). Los 5 trabajadores restantes mostraron un aumento significativo en la concentración de mutágenos en la muestra después de la exposición	3 de los 5 trabajadores que dieron positivo, no utilizaban mascarilla	Shane y col., 1988
Ensayo de clastogenicidad con extracto de orina en células CHO	Células de la orina	22 ♂, agricultores altamente expuestos a diferentes plaguicidas; 11 individuos, del área de investigación de agricultura en la zona, expuestos a pequeñas cantidades y 21 controles (♂,♀). Todos los individuos eran canadienses, no fumadores	Los resultados del periodo pre-aplicación, no muestran diferencias entre los grupos. Únicamente se observa un incremento significativo de la actividad clastogénica en los agricultores (en periodo de aplicación), evidente únicamente en las muestras recogidas al final de la jornada de aplicación	—	See y col., 1990
Necrospemia, número y morfología	Esperma	32 agricultores expuestos al herbicida 2,4-D y 25 controles	Los individuos expuestos muestran un incremento en el número de astenospermia, movilidad, necrospemia y teratospermia	—	Lerda y col., 1991
<i>hprt</i> (hipoxantina-guanina fosfori-bosil transferasa)	LSP	240 individuos, controles y expuestos, trabajadores en manufacturación del plaguicida de monoclorinato de benceno en Hungría	Incremento de la frecuencia de mutación en expuestos en correlación con la duración de la exposición, respecto de los controles	El tabaco incrementó el número de mutaciones en expuestos	Major y col., 1992-1993

(Continuación)

VI. Estudios de biomonitorización de poblaciones expuestas a plaguicidas mediante **otras técnicas diferentes a las ya citadas**

TIPO ENSAYO	TIPO CELULAR	POBLACIÓN ESTUDIADA	RESULTADOS	COMENTARIOS	REFERENCIA
Sitios frágiles comunes (cFS) sensibles a la afidilcolina	LSP	Individuos ocupacionalmente expuestos a plaguicidas	Mayor frecuencia de sitios frágiles en expuestos a plaguicidas, en especial en puntos de rotura implicados en leucemias y linfomas no-Hodgkin	–	Sbrana y Musio, 1995
Análisis cromosómico de bandas G	LSP	20 trabajadores expuestos a herbicidas, 18 a insecticidas, 23 fumigadores y 33 controles, del centro-norte de EEUU	Incremento significativo de la frecuencia de reordenamientos en fumigadores y aplicadores de insecticidas respecto controles	Exceso de roturas en algunas bandas de los aplicadores de plaguicidas	Garry y col., 1996
Detección aductos en DNA , postmarcaje con ³² P	LSP	26 floricultores (invernadero) expuestos a mezclas plaguicidas y 22 controles, de Italia	Frecuencia de aductos en DNA significativamente superior en los floricultores	–	Peluso y col., 1996
Sitios frágiles comunes (cFS) sensibles a la afidilcolina	LSP	Expuestos a plaguicidas: 7♀ recolectoras de flores en invernaderos; y 4♂ aplicadores 10 controles (7♀, 3♂). Todos no fumadores	Incremento de la expresión de 8 bandas en los expuestos a plaguicidas. La mayoría de ellas son sitios frágiles y puntos de rotura implicados en reordenamientos cromosómicos	Años de exposición: mujeres, 10 años; hombres, 17 años	Musio y Sbrana, 1997
MN	Células bucofaringeas	31♂ expuestos a plaguicidas (incluyendo bromuro de metilo) y 27♂ controles, de Florida	Incremento (casi significativo) de la frecuencia de MN en expuestos	6 años de media de exposición	Calvert y col., 1998
Mutaciones en gen <i>hprt</i>	LSP	31♂ expuestos a plaguicidas (incluyendo bromuro de metilo) y 27♂ controles, de Florida	Incremento (no significativo) de la frecuencia de variación en expuestos	Asociación positiva entre la frecuencia de variantes <i>hprt</i> y tabaco. Media de exposición 6 años	Calvert y col., 1998
Cultivo celular, y fotografías de las diversas alteraciones cromosómicas	LSP	8 pacientes expuestos a la aplicación doméstica de organofosforados	Se observaron roturas cromosómicas y cromatídicas, dicéntricos, translocaciones, anillos, intercambios y endoduplicaciones	–	Lieberman y col., 1998

(Continuación)

VI. Estudios de biomonitorización de poblaciones expuestas a plaguicidas mediante **diversas técnicas**

TIPO ENSAYO	TIPO CELULAR	POBLACIÓN ESTUDIADA	RESULTADOS	COMENTARIOS	REFERENCIA
Frecuencia de mutación de glicoforina A (<i>gpa</i>)	LSP	53 individuos (controles y expuestos). Expuestos a malatión, en el programa de erradicación de la mosca de la fruta	Las frecuencias de variación en <i>gpa</i> no se asociaron con la exposición a malatión	–	Windham y col., 1998
<i>Challenge assay</i>	LSP	20 agricultores (cultivo banana) expuestos a mezclas de plaguicidas y 20 controles, de Costa Rica	Incremento significativo de frecuencia de roturas y células aberrantes; e incremento de deleciones cromosómicas y dicéntricas en expuestos vs controles	Todos no fumadores. El 75% de los expuestos presentó problemas de esterilidad y reducción de espermatozoides. Media de exposición 29 años	Au y col., 1999
Genotipos: <i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i> , <i>CYP2E1</i> y <i>PON</i>	LSP	20 agricultores (cultivo banana) expuestos a mezclas de plaguicidas y 20 controles, de Costa Rica	Incrementos de dicéntricos en <i>GSTM1</i> y <i>GSTT1</i> nulos, en expuestos vs controles; incremento roturas ct. en expuestos <i>TI-</i> respecto expuestos <i>TI+</i> . Expuestos con deleción <i>MI</i> , alelo mutante <i>CYP2E1</i> , y /o alelo de baja detoxificación <i>PON</i> , mostraron un incremento significativo de aberraciones, roturas y dicéntricos vs controles	Todos no fumadores. El 75% de los expuestos presentó problemas de esterilidad y reducción de espermatozoides. Media de exposición 29 años	Au y col., 1999
Aneuploidía en espermatozoides con FISH	Esperma	30 trabajadores agrícolas. Muestras: antes y después de la exposición a fungicidas	La exposición a fungicidas no se relaciona con aneuploidía en espermatozoides humanos	Fumar incrementa la aneuploidía en espermatozoides humanos. Se analiza disomía y diploidia para los cr. 1 y 7	Harkonen y col., 1999
Aductos en DNA, postmarcaje con P ³²	Células blancas	57 floricultores (40♂,17♀) de invernaderos y 33 controles (22♂,11♀), de Liguria (Italia)	Incremento significativo de aductos de DNA en floricultores, después de ajustar para edad y sexo	Todos no fumadores	Munnia y col., 1999
Aneuploidía en espermatozoides con FISH	Esperma	32♂ de una fábrica de manufacturación de plaguicidas, 43♂ controles, de una fábrica textil, todos de Anhui (China)	La exposición ocupacional a OPs incrementa la prevalencia de aneuploidía en el esperma	Expuestos a OPs: etilparatión o metamidofos. Se analiza disomía para el cr. 18 y para los cr. sexuales	Padungtod y col., 1999
Cuerpos Howell-Jolly <i>Gaps</i> y roturas	Sangre periférica	10♂ agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados, 5♂ controles, de la región Riverina en Australia	Incremento significativo en el número de sitios frágiles cromosómicos y cuerpos de Howell-Jolly en los agricultores	No se observan diferencias en los niveles de colinesterasa en plasma	Webster y col., 2002