

Daños a la salud por uso de agroquímicos en Villa Guerrero, Estado de México.

Hinojosa-Juárez A.C¹, Castillo-Cadena J²

Doctora en Ciencias, Centro de Vigilancia Epidemiológica del Estado de México.¹
Doctora en Ciencias, Facultad de Química de la UAEMex.²



Introducción

Los plaguicidas son sustancias tóxicas diseñadas para matar, “biocidas”, fabricados por el hombre para combatir las plagas naturales que atacan a los cultivos o transmiten enfermedades a los animales y al hombre. Diversos seres vivos entre ellos el hombre tienen funciones fisiológicas y bioquímicas similares a las de las especies nocivas que interesa eliminar y son susceptibles en diversos grados a los efectos tóxicos de los plaguicidas químicos.

El empleo de agroquímicos en la floricultura en la región que nos ocupa en este trabajo es considerable, ya que el Estado de México a nivel nacional aporta el 61% de las tierras cultivables. De este porcentaje Villa Guerrero cultiva el 55% de las flores a nivel estatal, se localiza a los 18°57'36" de latitud norte y a los 99°38'30" de longitud occidental. Por su variada posición altimétrica, su privilegiada situación geográfica y su excelente clima templado, Villa Guerrero es origen de una muy variada flora, tanto silvestre como cultivada. De aquí su importancia como productor florícola

a nivel nacional, que si bien mejora su situación económica por esta producción presenta una merma importante en la producción agrícola y pecuaria de autoconsumo, que provoca dependencia del exterior además de contaminación con agroquímicos que a corto, mediano y largo plazo presentan riesgos que potencialmente se manifiestan sobre la flora, la fauna, el hombre y el ambiente.^{1,2}

Los plaguicidas son compuestos químicos utilizados extensivamente en todo el planeta, lo que resulta en una exposición continua de la población a partir de diferentes fuentes tales como alimentos, el agua y el suelo. Aún cuando el efecto tóxico de los plaguicidas está dirigido a organismos específicos, estos compuestos se encuentran en gran cantidad en el ambiente, lo que constituye una amenaza grave a la salud pública. Tan sólo en Estados Unidos, cada año se aplican 4.5 billones de libras de plaguicidas diversos.³

La creciente contaminación ambiental y el uso poco controlado de agroquímicos, así como el interés del estudio de los efectos de los plaguicidas en aspectos bioquímicos y genotóxicos, nos



han motivado a la realización del presente trabajo. La utilización de productos químicos permite aumentar la productividad agrícola así como también controlar o erradicar algunos vectores de enfermedades en el país, sin embargo, resultan ser agentes ambientales nocivos constituyendo aún un peligro permanente para la salud. Consecuentemente, el objetivo de esta investigación fue estudiar parámetros biológicos que permitieran identificar efectos de la exposición ocupacional a plaguicidas.

Los efectos tóxicos de los plaguicidas sobre la población humana han sido motivo de preocupación por muchos años, sin embargo, los mecanismos de toxicidad de la mayoría de los plaguicidas son poco comprendidos a la fecha.⁴

Existen diversos tipos de plaguicidas y cada uno de ellos posee un mecanismo de acción distinto. Entre los plaguicidas más comúnmente utilizados se encuentran los organofosforados, los carbamatos, los organoclorados y los piretroides. Los efectos tóxicos producidos por los plaguicidas organofosforados y carbamatos se enfocan principalmente en el sistema nervioso, afectando las terminales nerviosas a nivel enzimático. Los organofosforados son altamente tóxicos y se absorben rápidamente por las vías respiratorias y por la piel, así como también por medio de la ingestión. Los carbamatos también pueden ser muy tóxicos, y una vez que ingresan al cuerpo se distribuyen rápidamente por el torrente sanguíneo.^{5,6}

Estudios han demostrado efectos nocivos de estos compuestos que no estaban relacionados de manera directa con la inhibición de estas enzimas. Al respecto, la exposición del humano y de los animales a los plaguicidas puede desencadenar procesos nocivos como el estrés oxidante celular.^{7,8}

Gran parte que se introducen a nuestro organismo están sujetos a transformaciones químicas en el cuerpo humano pero es el hígado el órgano principal en que esto ocurre. El hígado es un órgano fundamental en la detoxificación de xenobioticos. Se ha demostrado que el hígado es un órgano blanco primario en casos de exposición crónica y aguda a plaguicidas, por lo tanto, los cambios en la función del hígado podrían ser los indicadores más sensitivos de reacciones tóxicas inducidas por estas exposiciones. En este sentido, el diagnóstico enzimático juega un papel preponderante, por lo que nuestro interés se centró en el estudio de importantes enzimas hepáticas: gamma glutamil transpeptidasa, transaminasa glutámico oxalacético y transaminasa glutámico pirúvica.⁹

El nivel de gamma glutamil transpeptidasa es un índice sensitivo y específico de daño hepatotóxico. Se ha demostrado que estímulos apropiados como sustancias nocivas o drogas inducen a la célula hepática a incrementar su producción, y algunas veces estos incrementos pueden verse a la sangre posiblemente por la liberación de la enzima provocada por el daño celular. El uso de esta determinación analítica se ha generalizado de tal manera que hoy en día se incluye en el "Screening" de cualquier enfermo afecto de patología hepatobiliopancreática.¹⁰

En el estudio de genotoxicidad se trabajó para unir dos grandes áreas del conocimiento la toxicología y la genética, identificando y analizando la acción de los agentes con toxicidad dirigida hacia los componentes hereditarios de los organismos vivos, y se evaluó a través de la determinación del índice mitótico; de aberraciones cromosómicas, del intercambio de cromátidas hermanas y de la cinética de proliferación celular, las que determinan el impacto que los distintos agroquímicos pueden tener sobre el material genético.^{11,12}

Objetivos

Evaluar los daños a la salud por la exposición a los agroquímicos, considerando los aspectos genéticos y de toxicidad hepática.

Material y Métodos

Se realizó un estudio transversal, comparativo y observacional, entre 69 muestras de trabajadores de diferentes ranchos florícolas de Villa Guerrero, Estado de México (17 mujeres y 52 hombres con edades comprendidas entre 12 y 66 años) el cual se denominó grupo ocupacionalmente expuesto y 49 muestras del personal del Palacio Municipal y alumnos del Centro Bachillerato Tecnológico del mismo lugar (20 mujeres y 29 hombres con edad comprendida entre 14 y 63 años) que en conjunto se denominó grupo no expuesto ocupacionalmente a los agroquímicos.

Simultáneamente a la aplicación de cuestionario del que se obtuvo información de antigüedad laboral, hábitos y condiciones ambientales entre otros, a todas las unidades de investigación se les tomó una muestra de sangre de 5 cc en ayunas por venopuntura.

La hepatotoxicidad fue determinada a través de las siguientes enzimas y metabolitos que se relacionan con el funcionamiento hepático: transaminasa glutámico oxalacético (TGO), transaminasa glutámico pirúvica (TGP), fosfatasa alcalina, fosfatasa ácida, glutamil transpeptidasa, bilirrubina, proteínas, albumina y globulinas. Para la determinación de la actividad serológica de estas enzimas se emplearon Kits de cinética enzimática marca Merk, analizadas en un espectrofotómetro computarizado Vitalab Eclipse marca Merk modelo 6001-365/380 modelo automatizado por medio de la aspiración de las muestras y de los reactivos dentro de una microcelda.

La cantidad de cada enzima presente en el suero se determinó en base al efecto catalítico de la reacción ya que la intensidad de conversión del sustrato en los productos de la reacción está determinada por la velocidad de conversión del complejo enzima-sustrato en los productos de la reacción y la enzima.

Para la determinación de los metabolitos estudiados: bilirrubinas, proteínas totales, albúmina y globulinas, se emplearon los kits de reactivos colorimétricos marca Merck y el mismo espectrofotómetro computarizado Vitalab Eclipse marca Merk modelo 6001-365/380. Para definir si existe diferencia entre las medidas de cada uno de los indicadores metabólicos de los grupos estudiados se realizó la prueba t de Student. Se realizaron gráficas de la actividad enzimática vs., actividad laboral con cada uno de los indicadores de daño hepático.

Con los estudios de genotoxicidad se evaluó el índice mitótico; de aberraciones cromosómicas, del intercambio de cromátidas hermanas y de la cinética de proliferación celular. El índice mitótico como el número de células por unidad (normalmente 1.000) que sufren mitosis durante un determinado período de tiempo. El cociente se utiliza principalmente como estimación de la velocidad del crecimiento tisular. La determinación de aberraciones cromosómicas, es la técnica que se basa en evidenciar cambios en la morfología de los cromosomas o en su número, pudiendo detectar modificaciones de ploidía, se utiliza para determinar el efecto clastogénico y/o o aneunogénico de los agroquímicos, es una de las pruebas más utilizada para evaluar compuestos genotóxicos. El intercambio entre cromátidas hermanas, son la manifestación citológica de la rotura de la doble hélice del ADN y la reorganización entre sitios homólogos de las dos cromátidas de un cromosoma. Estos cambios, que no alteran la polaridad, la estructura de la doble hélice del ADN ni la morfología de los cromosomas, pueden visualizarse mediante tinción específica por fluorescencia y/o Giemsa en linfocitos de sangre periférica que han sufrido dos ciclos celulares. En la cinética de proliferación linfocitaria se incorporó 5-BrdU para evaluar mediante la determinación de la frecuencia de células metafásicas de primera (M1), segunda (M2) y tercera (M3) divisiones en 100 metafases consecutivas y calculada para el índice de replicación.



Las muestras de sangre para el análisis cromosómico de los dos grupos estudiados se procesaron simultáneamente. El análisis citogenético se realizó por un solo observador, y se verificó al azar la observación de algunos resultados.

Resultados

Los resultados obtenidos del cuestionario que se aplicó a los encargados de los diferentes ranchos florícolas nos indica que los agroquímicos más empleados fueron los siguientes 48% insecticidas y de estos: organofosforados 34.6%; carbamatos 33.4%; organoclorados 19.5% y el 12.5% otros insecticidas, aún cuando el porcentaje podía variar de una semana a otra. El 31.8% de los agroquímicos son fungicidas, el 17.7% son fertilizantes y e 2.5% bactericidas.

De los cuestionarios aplicados a cada uno de los integrantes del estudio que voluntariamente participaron en el estudio se presentan en el promedio y rango de edad, el promedio actual, anterior y total de antigüedad laboral, el promedio de horas de trabajo y el porcentaje de encuestados que dicen usar y no usar el equipo de protección. **Cuadro 1.**

Cuadro 1. Datos laborales de los individuos expuestos ocupacionalmente a los agroquímicos (grupo a)

Edad* (años)	Antigüedad laboral* (años)			Labora * Hrs / día	Uso equipo protección %	
	Actual	Anterior	Total		Si	No
26.02 (12 - 66)	2.91 (10 días - 12 años)	6.25 (1 mes - 50 años)	8.8 (0.5 - 60 años)	8.36	45.45	54.55

* valor promedio
() rango

Los resultados correspondientes a los valores medios de la actividad enzimática, coeficiente de correlación valor p y t de Student de los bioindicadores de daño hepático del grupo A (ocupacionalmente expuesto) vs. grupo B (ocupacionalmente no expuesto) en donde se observan diferencias estadísticamente significativas y los valores numéricos se presentan en los **Cuadros 2 y 3.**

Cuadro 2. Resultado de los bioindicadores de daño hepático en los grupos en estudio en Villa Guerrero, Estado de México.

Bioindicador	Grupo			
	A * Hombres	B * Hombres	A * Mujeres	B * Mujeres
Fos. Acida.	8.29	6.05	5.52	5.58
Fos. Alcalina.	** 164.15	104.0	100.41	88.36
G.T.	12.18	13.43	8.52	8.00
T.G.O.	** 18.35	14.17	** 15.23	11.73
T.G.P.	** 19.22	14.04	14.82	11.94
B. total	** 0.89	0.69	** 0.92	0.67
B. directa	** 0.18	0.11	** 0.17	0.12
B. indirecta	** 0.71	0.58	** 0.76	0.55
Proteínas totales	** 7.10	7.63	** 7.03	7.74
Albumina	** 4.05	4.37	** 3.97	4.43
Globulinas	** 3.02	3.24	** 0.76	3.28

* Valores promedio
** t Student grupo "A" vs. "B" p<0.05

Cuadro 3. Valor medio de la actividad enzimática, comparación de las medias t-Student y coeficiente de correlación r de los grupos mujeres expuestas y no expuestas ocupacionalmente a los agroquímicos.

Enzima y metabolitos	M. ex. X	M. no ex. X	Valor t	Valor p	Valor r
Fos. Acida.	5.52	5.58	0.1062	0.6962	sim. a 0
Fos. Alcalina.	100.41	88.36	1.0879	0.5218	sim. a 0
G.G.T.	8.52	8.00	0.2579	0.9116	dif. a 0
T.G.O.	15.23	11.73	3.4558*	0.0043	dif. a 0
T.G.P.	14.82	11.94	1.9565	0.1013	sim. a 0
B. total	0.92	0.67	3.8580*	0.0009	sim. a 0
B. directa	0.17	0.12	2.8774*	0.0119	sim. a 0
B. indirecta	0.76	0.55	4.6466*	0.0008	sim. a 0
Proteínas totales	7.03	7.74	2.5940*	0.0150	sim. a 0
Albumina	3.97	4.43	2.8748*	0.0073	sim. a 0
Globulinas	0.76	3.28	1.9752*	0.0008	sim. a 0

Medias estadísticamente diferentes con valor p < 0.05
Existe correlación lineal entre el tiempo laboral y la actividad enzimática.

Los resultados con el índice mitótico como estimación de la velocidad del crecimiento tisular, comparando los grupos ocupacionalmente expuestos (grupo A) y ocupacionalmente no expuesto (grupo B) presentan diferencias estadísticamente significativas. **Cuadro 4.** La frecuencia de aberraciones cromosómicas y de células afectadas entre el grupo expuesto y no expuesto ocupacionalmente no presentan diferencias estadísticamente significativas, se presentan en el **Cuadro 5.**

**Cuadro 4.** Índice mitótico obtenido en las muestras Estudiadas en Villa Guerrero, Estado de México.

GRUPO	n	NO. CÉLULAS ANALIZADAS	I.M.*
A	61	122 000	5.122** □ 1.882
B	35	70 000	4.474 □ 1.763

* Valores promedio □ desviación estándar
 ** t Student grupo "A" vs. "B" p<0.05

Cuadro 5. Frecuencias de aberraciones cromosómicas y de células afectadas obtenidas en las muestras estudiadas en Villa Guerrero, Estado de México.

GRUPO	n	NO. CÉLULAS ANALIZADAS	% A.C.*	% CÉLULAS AFECTADAS
A	45	4500	2.93** □ 2.57	2.95**
B	32	3200	2.44 □ 2.63	2.30

* Valores promedio □ desviación estándar
 ** t Student grupo "A" vs. "B" p>0.05

La frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas en el número de células analizadas en el grupo expuesto ocupacionalmente (grupo a) y grupo no expuesto ocupacionalmente (grupo b) así como la cinética de proliferación celular, presentan diferencias estadísticamente significativas entre ambas grupos. **Cuadros 6 y 7.**

Cuadro 6. Frecuencia de intercambio entre cromátidas hermanas obtenidas en las muestras estudiadas en Villa Guerrero, Estado de México.

GRUPO	n	Nº CÉLULAS ANALIZADAS	I.C.H.*
A	50	1500	7.09** 0.91
B	36	1080	6.141 0.99

* Valores promedio desviación estándar
 ** t Student A grupo "A" vs. "B" p< 0.05

Cuadro 7. Cinética de proliferación celular de los individuos muestreados en Villa Guerrero, Estado de México.

GRUPO	n	Nº. CÉLULAS ANALIZADAS	C. P. C. (%)			I. R. *
			M 1°	M 2°	M 3°	
A	50	5 000	30.02	51.06	18.92	1.88 ** 0.166
B	36	3 600	20.76	51.9	27.34	2.012 0.175

* Valores promedio + desviación estándar
 ** t Student grupo "A" vs. "B" p< 0.05

Comentarios y conclusiones

Es Villa Guerrero, una zona florícola tan importante en el Estado de México, es innegable el uso desmedido e indiscriminado que se hace de los agroquímicos, lo que conlleva al riesgo a la salud ocupacional, así como al riesgo de la población en general por exposición ambiental.

Los plaguicidas se comercializan con formulaciones que contienen aditivos, tales como vehículos, emulsionantes, tensoactivos o adyuvantes que se agregan al ingrediente activo para mejorar las propiedades físicas y químicas y facilitar la penetración al organismo. Para ahorrar tiempo y recursos, en un mismo tanque de aplicación mezclan varios plaguicidas con distintos principios activos, aditivos y para distintos órganos blanco cuando las formulaciones están diseñadas para ser usadas individualmente disueltas en agua. En estas mezclas se desestiman las posibles interacciones no sólo en los principios activos, sino también entre los aditivos de las distintas formulaciones.

Cuando la exposición de la población a plaguicidas se da en forma de mezclas complejas que son afectadas por diferentes factores ambientales, siendo poco factible calcular el grado y la calidad

de la exposición. Aunado a lo anterior la observación personal con relación al equipo de protección en donde constatamos que los trabajadores ocupacionalmente expuestos no lo usan. El fumigador que casi siempre es un menor de edad, se coloca mandil, guantes y un paliacate en la boca y nariz, los otros trabajadores (desbotonadores, desyerbadores, etc.) permanecen en el mismo invernadero cerrado en el tiempo en que se aplican los compuestos químicos, sin ninguna protección exponiéndose directamente a los compuestos químicos.

El utilizar biomarcadores de daño hepático y genotoxicidad nos proporcionó algunos parámetros para analizar el riesgo potencial del uso de agroquímico, ya que revela el riesgo de daño hepático y genotóxico.

Los indicadores metabólicos de daño hepático que presentan diferencias significativas (p< 0.05) entre las medias de los cuatro grupos estudiados aplicando la prueba t de Student, y en los que se presenta correlación lineal entre la edad y la actividad enzimática o entre el tiempo laboral y la actividad enzimática en los grupos estudiados para las enzimas fosfatasa alcalina, transaminasa glutámico pirúvica y transaminasa glutámico oxalacética, así como con el metabolitos proteínas totales, albúmina, globulinas, bilirrubinas totales, directa e indirecta.



Conviene señalar que la actividad plasmática de la TGO aumenta cuando hay lesión en la mayoría de los órganos y que la TGP es más específica para el hígado. Esto facilita la identificación de hepatopatías y de otros padecimientos.

En este contexto, nuestros resultados concuerdan con lo reportado para otros autores, ya que ha sido descrito que las actividades séricas aumentadas de la TGO y TGP.^{13,14}

El 62% de los hombres menores de 17 años presentan actividad enzimática mayor que el límite superior de referencia incremento de las actividades séricas de estas enzimas se relaciona con el proceso de necrosis celular. Cuando esto sucede, las enzimas pasan a la sangre en cantidades proporcionales a la lesión tisular.

En el momento del estudio el 34% de los trabajadores expuestos tenían menos de 20 años y la observación personal durante nuestro trabajo en el lugar nos indicó que la alimentación de los trabajadores era a base de chile, tortilla, frijol y refresco embotellado y es también este grupo poblacional el que presenta valores enzimáticos mayores que el límite superior de referencia en algunos de los metabolitos estudiados.

Al igual que para las aberraciones cromosómicas, la lesión que conduce al intercambio puede haber sido originada en cualquier fase del ciclo celular aunque no se manifiesta citológicamente hasta que la célula entra en división y atraviesa la fase S. Frente a determinados agroquímicos, la inducción de intercambios de cromátidas hermanas puede presentar una mayor sensibilidad que las aberraciones cromosómicas, pudiendo manifestarse efectos genotóxicos a concentraciones menores a las necesarias para producir las aberraciones cromosómicas.¹⁵

Se ha observado que la frecuencia de intercambios de cromátidas hermanas aumenta cuando las células son expuestas a agentes mutágenos y cancerígenos conocidos, y en el caso de ciertas enfermedades congénitas. El control biológico se puede aplicar al estudio de grupos de individuos con una presumible o conocida exposición a genotóxicos, a fin de determinar su grado de absorción de un tóxico o detectar sus efectos. Tanto la absorción del genotóxico como sus efectos biológicos suelen ser considerados determinantes del potencial peligro derivado de una exposición.

La observación de alguno de estos fenómenos ha de ser razón suficiente para tomar unas medidas preventivas.¹⁶

Los linfocitos pueden acumular lesiones debidas a la exposición repetida o prolongada, lo cual los convierte en, teóricamente, un tipo celular ideal para detectar daños debidos a exposiciones crónicas y a bajas dosis de agentes genotóxicos. La exposición a una variedad de agentes, tanto físicos como químicos, puede resultar en un incremento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas y/o intercambio de cromátidas hermanas en linfocitos de sangre periférica de individuos expuestos. Por ello, las técnicas citogenéticas pueden ser usadas para establecer, en una población determinada, el daño derivado de una exposición a agroquímicos y para estimar el potencial riesgo para la salud.¹⁶

Un incremento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas en una población se suele considerar como un indicador de incremento del riesgo de cáncer, pero los ensayos citogenéticos no pueden predecir riesgo de cáncer para individuos puntuales. Aunque las aberraciones cromosómicas y los intercambios de cromátidas hermanas se detectan en diferentes poblaciones de linfocitos (de 1ª y 2ª división celular, respectivamente), y las lesiones que se producen pueden ser diferentes, estos indicadores son complementarios y suelen utilizarse ambos en el estudio de poblaciones expuestas a mutágenos.¹⁷

Los resultados de este trabajo se concluyen que tanto los que trabajan directamente en el cultivo de la flor como los que no son floricultores, presentan el mismo índice mitótico y la misma frecuencia de aberraciones cromosómicas, pero diferencias en el intercambio de cromátidas hermanas y diferencias en la cinética de proliferación celular.

Los resultados preliminares obtenidos a través de los marcadores seleccionados en este estudio ponen de manifiesto el riesgo bajo el cual se encuentran los habitantes del municipio de Villa Guerrero y aunque tienen carácter preliminar, proporcionan un panorama que refleja una problemática compleja en la que factores de diferente índole se ven entrecruzados. Toda la población de la comunidad se ha visto expuesta, en diferentes tiempos a los agroquímicos de toxicidad múltiple.

Los datos de hepatotoxicidad y genotoxicidad manifiestos en este trabajo obligan a preguntarnos sobre los procesos de adaptación que se están y se seguirán dando en esta región. Otro aspecto que requiere ser abordado.

No es la intención de este trabajo proponer que se altere la actividad florícola sino por el contrario, contribuir a que se reflexione sobre el riesgo a la salud de los floricultores, de los no floricultores y del ecosistema que habitan.

Referencias bibliográficas

1. Consejo Mexicano de la Flor (2004). Directorio de afiliados. <http://www.conmexflor.org/frontitems.php>. Consulta febrero 18-2005.
2. INEGI (2000). Tabulados Básicos Nacionales y por Entidad Federativa. Base de datos y Tabulados de la Muestra Censal. XII Censo General de Población y Vivienda, 2000. México.
3. Alavanja, M.C., Hoppin, J.A. and Kamel, F. (2004). Health effect of chronic pesticide exposure: cancer and neurotoxicity. *Annu. Rev. Public Health* 25: 155-197.
4. Ferrer, A. (2003). Pesticide poisoning. *Annales Sis. San Navarra*. 26: 155-171).
5. Weiss B., Amler, S. and Amler, R.W. Pesticides. *Pediatrics*. 113: 1030-1036).
6. Jeyaratman, J, Maroni, M. (1994). Organophosphorus compounds. *Toxicology*. 91: 15-27.
7. Brown MA, Brix K. A. Review of health consequences from high, intermediate and low-level exposure to organophosphorus nerve agents. *J Appl Toxicol*. 1998; 18:393-408.
8. Turrens IF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol*. 2003; 552:335-344.
9. Lein PI, Fryer AD. Organophosphorus insecticides induce airway hyperreactivity by decreasing neuronal M2 muscarinic receptor function independent of acetylcholinesterase inhibition. *Toxicol Sci*, 2005; 83:166-176.
10. Gaines TB. Acute toxicity of pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1969; 14:515-534.
11. Carrano, A. V. Chromosomal alterations as markers of exposure and effect *J. Occup. Med.*, 1986, Vol. 28, (10):1112-1116
12. Lamberti L., Bigatti P. P. y Ardito G. (1983). Cell kinetics and sister chromatid-exchange frequency in human lymphocytes. *Mutat. Res.* 120,193-199.
13. Pincus MR, Zimmerman HI, Henry IB. *Enzimología Clínica*. En: Diagnóstico y Tratamiento Clínicos par el Laboratorio. 9ª Edición. Henry IB, editor. MASSON; 2000. p. 259-292. Fischbach FT: Manual de Pruebas Diagnósticas. 5ª Edición. McGraw-Hill Interamericana, Mexico; 1997. p.1149
14. Sonnenschein P, Golbs S, Wiezorek W D. The fermentation diagnosis and histologic studies in blood and the liver of surviving rats after 1 and 2 administrations of a median toxic dose of parathion methyl. Results of studies on the activities of the plasma enzymes AIAT, AsAT, AP and gamma-GT. *Arch Exp Veterinarmed*. 1989; 43(1):1-8.
15. Carrano, A. V. and Natarajan, A. T. Considerations for population monitoring using cytogenetic techniques *Mutat. Res.*, 1988, 204: 379-406
16. Sorsa, M., A. Ojajarvi and Salomaa S. Cytogenetic surveillance of workers exposed to genotoxic: chemicals Teratogen., Carcinogen. and Mutagen., 1990, 10:215-221



Inteligencia Epidemiológica 2013;1:6-11

17. Perera, F. Biomarkers and molecular epidemiology of occupationally related cancer J. Toxicol. Environ. Health, 1993, 40:203-215

<http://www.redalyc.org/pdf/579/57924211007.pdf>