

Efectos del clorpirifos en la salud de trabajadores bananeros de La Lima, Honduras

Catharina Wesseling^{1,2}
Aurora Aragón^{1,3}
Marianela Rojas^{1,2}
Luis Blanco^{1,3}
Lylliam López^{1,3}
Arlen Soto^{1,3}
Aura Fúnez^{1,3}
Clemens Ruedert^{1,2}
Jamilet Miranda³
Indiana López^{1,3}

¹ Programa Salud y Trabajo en América Central (SALTRA)*

² Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET-UNA), Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica

³ Centro de Investigaciones en Salud, Trabajo y Ambiente, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua en León (UNAN-León), Nicaragua

SALTRA

Wesseling, Catharina *et al.*

Efectos de clorpirifos sobre la salud de trabajadores bananeros de La Lima, Honduras / Catharina Wesseling, Aurora Aragón, Marianela Rojas, Lylliam López, Luis Blanco, Arlen Soto, Aura Fúnez, Clemens Ruepert, Jamilet Miranda, Indiana López. Heredia, Costa Rica : SALTRA, IRET-UNA, CISTA, UNAN-León, 2006. 55 p.

(Serie Salud y Trabajo, no. 1)

HONDURAS / SALUD OCUPACIONAL / TRABAJADORES BANANEROS / CLORPIRIFOS,
ORGANOFOSFORADO, PLAGUICIDAS, INTOXICACIÓN, NEUROTOXICIDAD, INFORMES TÉCNICOS

ISSN: 1659-2670

Programa Salud y Trabajo en América Central (SALTRA)

Teléfono: (506) 277-3711

URL: <http://www.saltra.info>

Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET-UNA),

Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica

Teléfono y fax: (506) 277-3584 / (506) 2773583

E-mail: iret@una.ac.cr

URL: <http://www.una.ac.cr/iret>

Centro de Investigaciones en Salud, Trabajo y Ambiente, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua (UNAN-León),

Nicaragua

Teléfono y fax: (505)311-5612

E-mail: aragon@unanleon.edu.ni

URL: www.cista-unan.net

- © *Copyright 2006* por Programa Salud y Trabajo en América Central (SALTRA)
- © *Copyright 2006* por Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET-UNA), Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica
- © *Copyright 2006* por Centro de Investigaciones en Salud, Trabajo y Ambiente, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua en León (UNAN-León), Nicaragua

Presentación

Las deficiencias en la salud ocupacional constituyen un problema de salud pública de proporciones epidémicas en los siete países de América Central. Los dos millones de accidentes ocupacionales estimados por año en la fuerza laboral de Centroamérica significan que uno de cada seis trabajadores tiene un accidente en su trabajo lo suficientemente grave para requerir atención médica. Las enfermedades ocupacionales no son diagnosticadas o ignoradas y sus consecuencias socioeconómicas pocas veces son consideradas en la formulación de políticas.

El Programa Salud y Trabajo en América Central (SALTRA) que opera en colaboración con organizaciones e instituciones de América Central y de Suecia, bajo el auspicio de la Secretaría de Integración Social de América Central (SISCA/SICA) y con el apoyo financiero de la Agencia Sueca de Cooperación para el Desarrollo (Asdi), está abordando estos problemas, con el objetivo de desarrollar capacidades nacionales y regionales para la prevención de riesgos ocupacionales, con perspectivas de salud pública y el mejoramiento sostenible de la calidad y eficacia de la producción.

En ese marco, SALTRA publica esta serie “Salud y Trabajo”. La serie responde a la necesidad de ofrecer herramientas técnicas y conceptuales en ese campo tan vital para la vida de Centroamérica. La divulgación de estos temas promueve más investigaciones y más acciones para mejorar la salud de los trabajadores.

La presente investigación sobre “*Efectos de clorpirifos sobre la salud de trabajadores bananeros de La Lima, Honduras*” se realizó a solicitud del Sindicato de Trabajadores de la Tela Railroad Company (SITRATERCO) en La Lima, Honduras. SiD, el Sindicato de Trabajadores Especializados de Dinamarca (hoy día llamado 3F) que asesora a SITRATERCO a través de la Coordinadora de Sindicatos Bananeros de Honduras (COSIBAH) dio apoyo financiero y político. El estudio fue ejecutado en forma conjunta por los dos centros de referencia de SALTRA: el Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas de la Universidad Nacional en Costa Rica (IRET-UNA) y la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua en León (UNAN-León), con un equipo interdisciplinario de expertos y expertas en salud ocupacional, epidemiología, medicina, higiene, psicología, neurofisiología, estadística y métodos participativos.

SALTRA pone a la orden este material que puede ser reproducido citando la fuente.

Resumen ejecutivo

El clorpirifos es un insecticida organofosforado de toxicidad aguda moderada, de amplio uso en la agricultura y el ambiente doméstico. Hallazgos toxicológicos y epidemiológicos recientes de asociaciones a neuropatía periférica y a defectos de neurodesarrollo, y la presencia de residuos de clorpirifos o sus metabolitos en el ambiente doméstico y en seres humanos, llevaron a que la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de los Estados Unidos condujera una re-evaluación de los riesgos asociados a todos los usos aprobados de clorpirifos. En el 2000, la EPA prohibió el uso residencial y restringió algunos usos agrícolas del clorpirifos. En ese mismo año, los Ministros de Salud de Centroamérica y la República Dominicana, en su XVIª reunión anual (RESSCAD), firmaron un acuerdo en Tegucigalpa, Honduras, para restringir o prohibir el clorpirifos, como uno de los 12 plaguicidas que más intoxicaciones produce en el Istmo.

En mayo-junio del 2002, bolsas de polietileno impregnadas con clorpirifos fueron introducidas en las plantaciones bananeras de Chiquita en La Lima, Honduras, como método de protección de la fruta del banana contra una plaga de insectos, “cochinilla”. Ante la inconformidad de los trabajadores fue establecida una Comisión Interinstitucional del Gobierno de Honduras, la cual determinó que el riesgo del uso de la bolsa era bajo, y que este podía ser controlado mediante el uso del equipo de protección personal (EPP) y el monitoreo de colinesterasas en los trabajadores. También solicitaron a través del Sindicato de Trabajadores de la Tela Railroad Company (SITRATERCO), la evaluación de un organismo internacional independiente. Así el Programa Salud y Trabajo en América Central (SALTRA) realizó el presente estudio en el mes de octubre del 2003 en las instalaciones de SITRATERCO. El objetivo fue 1) evaluar si los trabajadores están expuestos a clorpirifos y cuantificar esa exposición, y 2) evaluar, mediante una batería de pruebas neuroconductuales, posibles efectos sobre el sistema nervioso central y periférico a consecuencia de la exposición prolongada a clorpirifos.

Se seleccionaron al azar 108 trabajadores de las 10 fincas bananeras afiliadas a SITRATERCO. Para evitar cualquier posibilidad de incluir a los embolsadores que se sentían más afectados, se invitó a la totalidad de embolsadores de 3 fincas como el grupo de expuestos. Los no-expuestos fueron seleccionados al azar de las listas de trabajadores de las 10 fincas. Se aplicaron cuestionarios de exposición, se determinaron niveles de colinesterasa plasmática y eritrocitaria y 3,5,6-tricloro-2-piridinol (TCP), el metabolito principal del clorpirifos, en orina. A tres protegedores se les realizó una limpieza de la piel de manos, antebrazos y del área peribucal para investigar la presencia de residuos del clorpirifos en la piel. Para

evaluar posibles efectos del plaguicida se aplicaron cuestionarios de síntomas y pruebas neuroconductuales de función del sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP). Uno de los cuestionarios evaluó síntomas agudos y dos, el Q-16 y el Inventario Breve de Síntomas (IBS), asimismo examinaron el dominio del afecto mediante síntomas neuropsiquiátricos crónicos. Las cuatro pruebas del SNC (tiempo de reacción simple, memoria de dígitos, dígito-símbolo, y senderos-A) examinaron el dominio cognitivo mediante pruebas de reacción, concentración, memoria, codificación y planificación. Las pruebas de nueve agujeros, fuerza de agarre, fuerza de pinza y la prueba de Panisset examinaron el dominio motor mediante la evaluación de estabilidad, fuerza y coordinación motora. Las pruebas de Vibratrón II y Vistech 6000 examinaron el dominio sensorial mediante la evaluación de sensibilidad vibrotáctil y contraste visual cercano. De los 108 trabajadores evaluados, se incluyeron los datos de los 94 menores de 50 años, 48 protegedores, 24 trabajadores de campo y 22 trabajadores de empacadora. Se compararon los resultados del grupo de protegedores expuestos al clorpirifos con los resultados del grupo de no-protegedores en su totalidad y de las subcategorías de trabajadores de campo y de la empacadora. Además, se utilizaron los niveles de TCP en orina como variable independiente para predecir los puntajes entre los expuestos. Los niveles de actividad de colinesterasas eritrocitarias y plasmáticas se usaron en los modelos tanto como variables independientes como dependientes. Se realizaron análisis de regresión lineal multivariada para controlar por factores de confusión. Las variables dependientes dicotómicas se analizaron mediante la prueba del Chi-cuadrado o razones de prevalencia.

En relación con la exposición, se encontraron residuos detectables de clorpirifos en las áreas limpiadas de manos, antebrazo derecho y en el área peribucal. Todos los protegedores, excepto dos, tenían residuos detectables de CTP en orina (mediana entre los protegedores $161\mu\text{g/g}$ creatinina) y un trabajador de la empacadora. Los protegedores tenían actividad de colinesterasa plasmática y eritrocitaria significativamente más bajas que el grupo de no-protegedores. Todos los protegedores manifestaron usar el EPP; casi todos (94%) encontraron el EPP incómodo; 3 de cada 4 trabajadores afirmaba quitarse la mascarilla y los guantes una o más veces al día, con el fin de descansar.

En cuanto a los efectos, los protegedores reportaban una peor situación de salud que los de campo y empacadora al momento de la entrevista: con mayor frecuencia se sentían mal, habían dormido mal la noche anterior, estaban tomando vitaminas o medicamentos de uso común, tenían pérdida de peso reciente y problemas en la piel y los ojos, con diferencias estadísticamente significativas. Los protegedores reportaron síntomas típicos de intoxicación con organofosforados el doble o más veces que los no-protegedores. Al comparar a los tres grupos de trabajadores se encontró un gradiente de efectos protegedores > campo > empacadora para 8 de los 18 síntomas y, además, los síntomas agudos se relacionaban en forma lineal con los niveles de colinesterasa plasmática (mientras más bajas las colinesterasas plasmáticas, más síntomas presentaban los trabajadores). Ambos hallazgos indican la presencia de un efecto dosis-respuesta

Los protegedores tuvieron puntajes mucho más altos que los no-protegedores en el Q-16 e ISB, que concierne principalmente manifestaciones de intoxicación tipo crónica. Los puntajes de Q-16 e ISB también se asociaban con los niveles bajos de colinesterasa plasmática. Al comparar protegedores versus no-protegedores, las razones de prevalencia (RP) más altas en el Q-16 (≥ 2.0) fueron pérdida de interés en el sexo, enojo sin razón, problemas de memoria, problemas de concentración, problemas para entender, palpitaciones y tristeza sin razón. En El ISB síntomas con $RP \geq 2.5$ fueron: pensamientos para poner fin a su vida ($RP = 5.2$), problemas de concentración ($RP = 4.5$), falta de apetito, problemas para dormir, nerviosismo y ganas de romper o destruir cosas.

En el dominio cognitivo, las dos pruebas de percepción visomotora, dígito-símbolo y Senderos-A, mostraron un déficit en la ejecución por parte de los protegedores. Estos déficits eran mayores al comparar protegedores con los trabajadores de la empacadora, con respecto a los de campo, con indicación nuevamente de un efecto dosis-respuesta. La prueba de dígito-símbolo también se asociaba a los niveles de colinesterasa plasmática.

En el dominio motor, la prueba de fuerza de pinza palmar y pinza de llave estaban reducidas significativamente en ambas manos en los protegedores, pero no la fuerza de pinza lateral. En el dominio sensorial del sistema nervioso periférico, los protegedores tenían un umbral de sensibilidad vibrotáctil más bajo, (mejor capacidad de distinguir vibraciones) que los no-protegedores y no se encontraron diferencias para contraste visual cercano. Sin embargo, se observó dentro del grupo de protegedores una disminución de contraste visual en los ciclos por grado 1.5, 3 y 6 con niveles crecientes de TCP en orina.

En conclusión, este estudio muestra que los protegedores, los trabajadores que laboran en la protección de la fruta, tienen exposición al clorpirifos, y que esta exposición se asocia significativamente a varios efectos neurológicos en la salud. No se puede descartar que los trabajadores de campo y de la empacadora estén también expuestos, aunque a niveles menores. No se conoce con certidumbre las rutas de exposición pero, con base en los hallazgos, es probable que en la exposición intervienen las vías dérmica, respiratoria y oral. En las condiciones tropicales y el contexto sociolaboral de estos trabajadores, el EPP no protege adecuadamente. Es evidente que los protegedores sufren intoxicación subclínica con manifestaciones agudas leves. También es evidente que sufren efectos crónicos del sistema nervioso central que se manifiestan a través de excesos importantes de síntomas neuropsicológicos y neuropsiquiátricos, también pensamientos tipo suicida, y peor ejecución de pruebas de percepción y rapidez visomotora. Los efectos dosis-respuesta observados en este estudio indican una relación clara de causa - efecto. Los resultados relacionados con las funciones del sistema periférico son menos claros, y se necesitan realizar más análisis de los datos ya recolectados y posiblemente aplicar pruebas adicionales.

Introducción

El clorpirifos (*O,O*-diethyl *O*-3,5,6-trichloro-2-pyridyl phosphorothioate) es un plaguicida organofosforado y organoclorado, que desde 1965 ha sido usado ampliamente para el control de insectos, tanto en la agricultura como en el ámbito doméstico. Es muy poco soluble en agua y muy soluble en solventes orgánicos. Clorpirifos es de moderadamente hasta muy persistente en suelos con una vida media de 11 a 210 días, por lo que forma sustancias de degradación más persistentes (van Rijn et al, 1995 EXOTXNET, 2004). Se ha documentado, que bajo circunstancias especiales en aplicaciones para termitas el clorpirifos puede persistir en el suelo hasta más de 1500 días (Smegal, 2000). La sustancia puede acumularse en tejido adiposo. La concentración de vapor del clorpirifos es muy baja (máxima 25 ppb a 25°). Sin embargo, se ha mostrado que la gran liposolubilidad del clorpirifos y su facilidad de adherirse a material orgánico facilitan su evaporación y su presencia en el aire (ATSDR, 1997; Roberts & Hutson, 1999; WHO, 2002). Como compuesto organofosforado inhibe la actividad de la colinesterasa, una enzima importante en la regulación de impulsos nerviosos en todo el sistema neurológico (Hayes & Laws, 1990). Clorpirifos es moderadamente tóxico, clase II de la clasificación de peligrosidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Es uno de los 15 plaguicidas más usados en Honduras con aproximadamente 100 mil kilogramos importados en 1999 (base de datos plaguicidas IRET).

La exposición ocupacional a clorpirifos ha causado muchas intoxicaciones, desde síntomas subclínicos hasta intoxicaciones severas. La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) ha documentado que anualmente ocurren unos 5000 casos de intoxicaciones accidentales con clorpirifos en los Estados Unidos (Steenland et al, 2000). Existe un acuerdo de la XVI Reunión del Sector Salud de Centroamérica y República Dominicana (RESSCAD) en Honduras en 2000, firmado por todos los Ministros de Salud de la Región, para restringir el uso de clorpirifos por ser uno de los 12 plaguicidas que más intoxicaciones y muertes producen en la Región (RESSCAD, 2000; Wesseling et al, 2003), de acuerdo con las estadísticas de los sistemas de vigilancia de los países. Síntomas agudos frecuentemente reportados después de exposición a organofosforados (incluyendo el clorpirifos) son dolor de cabeza, náusea, mareos e hipersecreción en forma de sudoración excesiva, salivación, lagrimeo y rinorrea. En caso de sobre-exposición más severa, los síntomas progresan a vómito, calambres abdominales, diarrea, espasmos musculares, debilidad, temblor e incoordinación (Reigart et al, 1999). Las intoxicaciones con clorpirifos pueden llevar al desarrollo de una 'neuropatía periférica retardada inducida por organofosforado', particularmente después de intoxicaciones severas (Lotti et al, 1986; Miranda et al, 2003). También se han reportado

casos clínicos de neuropatías de predominio sensorial asociadas con ansiedad y depresión en personas expuestas ambientalmente al clorpirifos sin un episodio de intoxicación franca (Kaplan et al, 1993; Carodt-Artal et al, 1999), lo cual ha sido corroborado en estudios epidemiológicos (Pilkington et al, 2001; Jamal et al, 2002a; Jamal et al, 2002b). Las intoxicaciones clínicas con compuestos organofosforados (incluyendo el clorpirifos) causan un deterioro crónico de múltiples funciones neurológicas y excesos persistentes de síntomas neurotóxicos y neuropsiquiátricos (Savage et al, 1987; Rosenstock et al, 1990); Steenland et al, 1994; Wesseling et al, 2003; Delgado et al, en prensa).

Además, estudios experimentales en ratones en relación con organofosforados (Eriksson, 1997) y en seres humanos en relación con clorpirifos específicamente (Icenogle et al, 2004; Qiao et al, 2003) han mostrado efectos sobre el neurodesarrollo. Estudios en los Estados Unidos han mostrado la presencia de clorpirifos en el ambiente doméstico proveniente de aplicaciones domésticas (Davis & Ahmed, 1998; Gurunathan et al, 1998) o de actividades agrícolas (Simcox et al, 1995; Loewenherz et al, 1997; Bradman et al, 1997; Lu et al, 2000), con exposición importante de niños. Con base en estos datos, en el 2000, la EPA prohibió el uso doméstico y restringió algunos usos agrícolas y comerciales (Smegal, 2000).

Como parte de su evaluación de riesgo, la EPA identificó y evaluó diferentes escenarios de exposición de trabajadores agrícolas y aplicadores residenciales, al corto, mediano o largo plazo según el caso, y con frecuencia estos escenarios no satisfacían el margen de exposición ocupacional (MOE)¹ (Smegal, 2000). La EPA no ha evaluado ni considerado el escenario de la colocación de bolsas de clorpirifos en la fruta del banano, ya que esta actividad agrícola no está registrada en los Estados Unidos.

Simultáneamente, ante las dudas sobre la seguridad laboral y ambiental de este insecticida, un panel de ocho expertos de los sectores gubernamental, académico e industrial, convocado por Dow Agrosiences en colaboración con la EPA, revisó la literatura científica sobre efectos de exposición al clorpirifos y concluyó que se requieren más estudios para valorar relaciones causa-efecto. El grupo sugirió la realización de estudios con trabajadores de manufactura o aplicación profesional de clorpirifos, específicamente la evaluación de desórdenes cognitivos y afectivos, y la presencia de neuropatía periférica (Albers et al, 1999). Un estudio realizado en trabajadores expuestos de una fábrica de manufactura fue negativo (Albers et al, 2004

¹ MOE es la razón del nivel donde no se observó ningún efecto adverso (NOAEL) seleccionado para la evaluación de riesgo y el nivel de exposición del escenario investigado: NOAEL/[exposición]. Para que un uso determinado sea aceptado por la EPA, la MOE debe ser > 100 para exposiciones ocupacionales (10 * 10 para tomar en consideración las incertidumbres de extrapolaciones inter-especies y variabilidad individual) y 1000 para exposiciones residenciales (idem * 10 para niños, mujeres en edad reproductiva y otras poblaciones sensibles).

a, b y c), mientras que otro estudio en aplicadores contra termitas encontró deficiencias posturales y de destreza manual y un exceso de síntomas neuropsiquiátricos en los aplicadores (Steenland et al, 2000).

Estudios de exposición laboral al clorpirifos y efectos en la salud en países en desarrollo son casi inexistentes. El único estudio que identificamos se realizó en trabajadores industriales de una fábrica en Costa Rica, donde se impregnaban bolsas plásticas con clorpirifos para uso en el cultivo del banano. Este estudio encontró disminución de niveles de colinesterasa plasmática, efectos hepáticos (hepatomegalia y tiempo de protrombina prolongado), efectos neurotóxicos (síntomas de intoxicación sistémica leve y alteraciones clínicas del sistema nervioso periférico, con disminución de reflejos osteotendinosos, debilidad al esfuerzo, dificultad al deambular y alteraciones sensoriales), y efectos en el sistema reproductor masculino (oligospermia) en trabajadores expuestos comparado con un grupo control (Villegas, 2003). Muchos de estos efectos eran más evidentes en los trabajadores en los puestos de trabajo con la exposición más alta.

No existen estudios en trabajadores agrícolas expuestos a clorpirifos en el trópico, donde las condiciones son muy distintas a las de países industrializados con clima templado. En países como en Honduras, los trabajadores se exponen a condiciones climáticas con temperaturas altas y sol y lluvias intensos. La transpiración es más abundante debido a la ropa de protección. El calor sumado a la humedad favorece la absorción cutánea y la distribución de los plaguicidas en el organismo (OIT, 2002). Los riesgos de los trabajadores en tales condiciones son una incógnita.

El presente estudio responde a una preocupación de los trabajadores de las fincas bananeras de Chiquita en La Lima, Honduras, sobre posibles efectos del clorpirifos en su salud, a raíz de la introducción de bolsas de polietileno impregnadas con clorpirifos (Dursban®) en mayo de 2002 para proteger los racimos de banano de una plaga conocida como “cochinilla”. Después de huelgas y negociaciones, una comisión interinstitucional de gobierno determinó que *“Dada la baja peligrosidad del plaguicida (toxicidad dermal) y utilizado en las escalas recomendadas, con las medidas de higiene y salud preventiva, (.el trabajo con la bolsa impregnada con clorpirifos..) representa un bajo riesgo el cual puede ser sujeto a monitoreo a través de la medición de la colinesterasa”* (Comisión Interinstitucional, 2002). Los trabajadores se reintegraron gradualmente a sus labores, previo establecimiento de compromisos de mejoras y protección. Después de 15 meses desde la introducción de la bolsa tratada con clorpirifos los trabajadores opinan que esta les ha afectado su salud, siendo sus mayores preocupaciones síntomas relacionados con el sistema nervioso central y efectos en la piel.

Los objetivos de este estudio son 1) evaluar si los trabajadores están expuestos a clorpirifos y cuantificar esa exposición y 2) evaluar, mediante una batería de pruebas neuroconductuales, posibles efectos sobre el sistema nervioso central y periférico a consecuencia de la exposición prolongada a clorpirifos. Paralelamente se realizó un estudio cualitativo para explorar, a través de entrevistas grupales, la percepción de los trabajadores de su exposición y los efectos sobre su salud, así como la función y el uso del equipo de protección personal. El informe del componente cualitativo del estudio es presentado por separado.

Población de estudio

La población meta fue de aproximadamente 2200 trabajadores de 10 fincas bananeras en La Lima, Honduras, quienes solicitaron el estudio. De ellos, unos 170 son protegedores (embolsadores) los que están directamente expuestos al clorpirifos. El trabajo de protegedor consiste en cubrir el racimo de banano con una bolsa plástica de polietileno impregnada con clorpirifos, para lo cual el trabajador debe cargar las bolsas con el resto del equipo, subirse a una escalera, abrir la bolsa, colocarla sobre el racimo y amarrarla. Algunos de los protegedores también han realizado la labor de soplar bolsas, lo cual consiste en abrir las bolsas con ayuda de un ventilador antes de ser entregadas al protegedor. Los trabajadores que laboran en el campo en otras tareas cerca de los racimos de banano, no tienen contacto directo, pero han expresado preocupación por estar expuestos en forma indirecta a través del aire. Los trabajadores empacadores de las plantas no tienen contacto con la bolsa nueva, pero han expresado preocupación de exposición a través del aire, y por contacto con los restos de la bolsa que se retiran en la empacadora después de haber permanecido dos-tres meses en el campo. Para fines de este estudio se consideran a los embolsadores como los expuestos, y a los trabajadores de campo y de las plantas empacadoras como los no-expuestos. Se calculó que una muestra de aproximadamente 50 trabajadores expuestos y 50 no-expuestos le daría suficiente poder al estudio para poder detectar diferencias de más de un 10% en la ejecución de las pruebas neuroconductuales con suficiente precisión (ATSDR, 1993).

La mayoría de los protegedores pertenecen al sindicato SITRATERCO. Por esa razón, todos los participantes en el estudio fueron seleccionados de las listas de trabajadores afiliados al sindicato. Las diez fincas son similares. Se invitó a todos los protegedores que estaban laborando en el momento del estudio en tres fincas cercanas al sitio donde se realizaron los exámenes, así como a un grupo de protegedores de una finca adicional para asegurar la meta de 50 protegedores. De los 61 protegedores invitados, 53 participaron (respuesta 87%). De los ocho protegedores que no participaron, dos se retiraron durante el examen por razones de tiempo, cinco adujeron no tener interés y un trabajador alegó no tener permiso. La población no-expuesta (trabajadores de campo y de la planta empacadora) fue seleccionada al azar de las 10 fincas. Inicialmente hubo problemas para reclutar a trabajadores de las plantas empacadoras por tener un horario más tardío de trabajo. Por esta razón el Sindicato decidió pagarles las horas a estos trabajadores, de acuerdo con el convenio colectivo del Sindicato

con la empresa. Ocho trabajadores no acudieron por no obtener permiso y un trabajador control no concluyó los exámenes por razones de tiempo (respuesta 86%). Se examinaron en total 108 trabajadores: 53 protegedores, 33 trabajadores de campo y 22 trabajadores de empaque.

Al considerar los 108 trabajadores examinados, los trabajadores no expuestos eran en promedio 6 años mayor que los expuestos. Posiblemente la compañía bananera asigna la labor de protección de la fruta con clorpirifos, en gran parte, a trabajadores jóvenes mientras que los trabajadores mayores se dedican con más frecuencia a otras labores de campo. La magnitud de esta diferencia complicaría la interpretación de los resultados de las pruebas neuroconductuales que en general son muy influenciadas por la edad. Ante esta inconveniencia, primero consideramos hacer análisis estratificados para trabajadores jóvenes y mayores, pero el número de los expuestos en el grupo de mayor edad era demasiado bajo para lograr una buena precisión (9 protegedores versus 18 no-expuestos mayores de 40 años), y siempre se mantenía una diferencia de edad importante dentro del estrato de trabajadores mayores. Para minimizar las diferencias a niveles aceptables, restringimos la población a trabajadores menores de 50 años y fueron eliminados de los análisis 2 protegedores, 9 trabajadores de campo y ningún trabajador de la empacadora (Cuadro 1). También eliminamos de los análisis tres trabajadores cuya labor habitual era la protección de la fruta, pero que no habían realizado esta labor en las últimas tres semanas. La población final de estudio consiste de 48 expuestos y 46 no expuestos (24 de campo y 22 de la empacadora), todos hombres.

Cuadro 1.
Trabajadores bananeros examinados e incluidos en los análisis,
según labor principal. La Lima, octubre 2003.

Labor principal	Trabajadores examinados #	Trabajadores incluidos en los análisis estadísticos #	Trabajadores excluidos (razón de exclusión) #
Protegedores (2 con edad > 50, 3 sin exposición actual a clorpirifos)	53	48	5
Trabajadores de campo (edad > 50)	33	24	8
Trabajadores de empacadora	22	22	0
Total	108	94	13

En el Cuadro 2 se muestran las características demográficas, físicas y los hábitos personales de los grupos de expuestos y no expuestos incluidos en los análisis estadísticos, que pueden tener importancia para la interpretación de los resultados de las distintas pruebas neuroconductuales. Mediante un cuestionario aplicado a todos los participantes, se recolectó datos sobre edad, escolaridad, enfermedades neurológicas previas, traumas craneales con pérdida de conocimiento, uso de medicamentos, consumo de alcohol y tabaco, exposición a otros plaguicidas y otras sustancias tóxicas (en el trabajo actual, trabajos previos y el tiempo libre) e intoxicaciones previas. Los no-expuestos eran en promedio 1.7 años mayores que los expuestos ($p = 0.18$). La escolaridad promedio fue similar entre los grupos. Los no-

Cuadro 2.
Características de los trabajadores bananeros,
La Lima, Honduras, octubre 2003.

	Protegedores (Expuestos) (n = 48)	Trabajadores de campo y empacadora (No expuestos) (n = 46)
Edad		
Edad, años promedio (Desviación estándar, DE)	31.4 (7.0)	33.5 (7.8)
Escolaridad, años promedio (DE)	5.0 (2.1)	4.9 (2.3)
Trabajador bananero, años mediana (rango)	7 (0.6 – 31)	7 (0.7 – 33)
Fumador		
Fumador actual (%)	14.6	32.6
Nunca fumador (%)	72.9	58.7
Alguna vez fumador frecuente (tertil más alto entre los fumadores y ex-fumadores) (%)	8.3	15.2
Alcohol		
Tomador actual (%)	52.1	73.9
Nunca tomador (%)	31.3	13.0
Alguna vez tomador frecuente (tertil más alto entre los tomadores y ex-tomadores) (%)	16.7	28.3
Pérdida conocimiento con atención médica (%)	4 .2	8.7
Índice de masa corporal, kg/m ² promedio (DE)	23.6 (2.8)	25.4 (4.1)
Intoxicación previa con plaguicidas (%)	6.1	0.0
Exposición previa a plaguicidas		
Inhibidores colinesterasas (%)	6.3	6.5
Otros plaguicidas (%)	70.8	62.8
Exposición previa a vibración (%)	17.0	13.0
Exposición previa a solventes (%)	17.0	15.2
Callosidad		
Dedo índice (%)	51.1	60.9
Dedo gordo pie (%)	60.0	41.0
Agudeza visual 20/40 o más baja (%)	2 .2	9.3
Usa lentes (%)	10.5	15.2

expuestos fumaban más e ingerían más licor; sin embargo, el consumo de tabaco y alcohol era relativamente bajo en ambos grupos (por ejemplo, la cantidad reportada de ingesta de licor actual variaba entre 0.01 y 2 tragos diarios en promedio). La diferencia mayor fue en el índice de masa corporal (23.6 expuestos vs 25.4 no-expuestos, $p = 0.01$). Además, tres expuestos reportaron una intoxicación previa con plaguicidas con atención médica versus ninguno de los no-expuestos. Dos de estas intoxicaciones fueron con un inhibidor de la colinesterasa y una de ellas era reciente por el propio clorpirifos.

Recolección de datos

Los exámenes se realizaron en las instalaciones de SITRATERCO en La Lima, Honduras, durante un período de 10 días en octubre del 2003. Se acondicionaron cuatro oficinas para la toma de muestras, la aplicación de cuestionarios y la realización de las pruebas neuroconductuales. El ambiente fue adecuado en términos de tranquilidad y privacidad. Previo a la aplicación de pruebas y exámenes, los participantes recibieron una explicación verbal en lenguaje no-técnico y comprensible sobre el objetivo del estudio, los procedimientos y las pruebas, confidencialidad y el derecho de no-participación. Se les respondió a todas sus preguntas. Además se les entregó una copia impresa del consentimiento previo escrito, el cual fue firmado por todos los participantes y una de las investigadoras principales. Se les indicó a los trabajadores la posibilidad de hacer preguntas a los investigadores en cualquier momento a través de funcionarios del sindicato, quienes tenían la posibilidad de comunicarse por Internet. El sindicato organizó el traslado de los trabajadores. Se reembolsó los costos de horas de trabajo perdidas cuando fuera del caso, pero los trabajadores no recibieron remuneración por su participación.

Debido a que la empresa no les dio permiso a los trabajadores para asistir al examen durante su horario laboral, se realizaron la mayoría de los exámenes en horas de la tarde y la noche y los fines de semana. Los trabajadores programados para el día llegaban todos juntos al finalizar su jornada laboral. Eso causó que la espera entre prueba y prueba fue a veces larga. Para atenuar esta inconveniencia se colocó un televisor en el área de espera y se les sirvió una cena a los participantes. Los exámenes, los cuestionarios, las pruebas y la toma de muestras de sangre, duraron aproximadamente tres horas.

Evaluación de exposición

Los trabajadores que realizaban la labor de protección de la fruta, los protegedores, fueron catalogados como expuestos. Los no-expuestos fueron subdivididos en trabajadores de campo y de la empacadora, bajo la hipótesis de una gradiente de exposición de protegedor > campo > empacador. La empresa no dio permiso para observar el proceso de embolsamiento de la fruta en la plantación. No se utilizaban otros plaguicidas inhibidores de la colinesterasa en las fincas del estudio.

Para evaluar la exposición se aplicó un questionario a todos los participantes. El cuestionario indagó sobre duración e intensidad de exposición a la bolsa con clorpirifos, mediante una historia laboral de puestos de trabajo y la recolección de datos detallados sobre el trabajo de proteger fruta o soplar bolsas. Los cuestionarios incluyeron información sobre duración de exposición (meses de empleo, meses de ejecutar tareas específicas, jornada diaria, descansos) e intensidad de exposición (prácticas para transportar y colocar la bolsa, uso de equipo personal de protección y hábitos higiénicos). En el cuestionario de exposición se les preguntó tanto a los trabajadores expuestos como los no-expuestos su percepción en cuanto a formas y vías de exposición al clorpirifos.

Para cuantificar el clorpirifos en la bolsa de polietileno manipulada por los protegedores se realizaron análisis químicos de tres muestras de bolsas nuevas. Para explorar la posibilidad de exposición de cosechadores y trabajadores de la empacadora quienes manipulan la bolsa vieja, se analizaron 30 muestras de bolsas usadas (3 para cada una de las 10 fincas) que habían sido colocadas sobre la fruta del banano entre 8 – 10 semanas antes. Los análisis se realizaron en el Laboratorio de Análisis de Residuos de Plaguicidas (LAREP) de la Universidad Nacional en Costa Rica. Cada bolsa fue cortada en pedazos y colocada en viales de 30 ml hasta aproximadamente 1 g por vial. A cada vial se agregó 25 ml de acetona y se colocó en un baño de ultrasonido durante 15 minutos. Adicionalmente se prepararon siete viales con la misma cantidad de acetona sin muestra como blancos. Después de la extracción se pasó una parte del extracto a viales de concentración. En los extractos se determinó la cantidad de clorpirifos mediante cromatografía de gases con una columna capilar y un detector fotométrico de llama (FPD). Para cuantificar la presencia de clorpirifos se utilizó una línea de calibración. Se reportaron los promedios de dos determinaciones por muestra. La incertidumbre para las concentraciones de clorpirifos mayores de 1 g/kg es del 5%. El nivel de cuantificación de clorpirifos en la bolsa fue de 0.005 g/kg.

Se tomaron muestras de orina de cada trabajador, expuestos y no-expuestos, con el fin de identificar y cuantificar la excreción del metabolito del clorpirifos 3,5,6-tricloro-2-piridinol (TCP). En un experimento en seres humanos, aproximadamente 70% de clorpirifos fue excretado en la orina después de una dosis oral, la mayoría en menos de 24 horas, con TCP

como principal metabolito. Después de una dosis dérmica, el 1.3% fue excretado en un lapso de 120 horas (5 días). La vida-media de eliminación fue aproximadamente 27 horas tanto para la ingesta oral como absorción dérmica (Smegal, 2000; Health Council of the Netherlands, 2003). El objetivo era tener una medida individual de exposición interna resultante de la absorción del clorpirifos a través de cualquier de las vías (piel, vía respiratoria y vía oral). A cada trabajador se le entregó un vaso plástico con tapa con una capacidad de 35 ml para verter la primera orina de la mañana siguiente al día en que fue examinado. Las muestras fueron recolectadas en sitios previamente acordados con cada trabajador y llevadas en termos con hielo seco a las instalaciones de SITRATERCO para su congelamiento inmediata. Los análisis se realizaron en el Laboratorio del Programa de Salud Ocupacional y Ambiental de la UNAN-León en Nicaragua. Cinco mililitros de tolueno fueron adicionados a 5 ml de orina en un tubo de ensayo. Después se mezcló con un Vortex por un período de 3 minutos y centrifugados a 3000 rpm por 5 minutos. Se tomó un mililitro del residuo en tolueno y fue derivatizado por adición de 25 µL de MTBSTFA (agente derivatizante) y calentado por una hora a 60 grados centígrados (Bartels & Kastl, 1992). El metabolito 3,5,6-TCP obtenido en el extracto fue analizado por cromatografía de gases usando como detector el de captura de electrones. Las concentraciones fueron calculadas mediante una recta de regresión lineal. El nivel de detección de TCP en orina es de 10 µg/L y el de cuantificación es de 19 µg/L. Para ajustar los niveles de TCP se determinó también en las muestras de orina la concentración de creatinina. A un mililitro del reactivo picrato en una cubeta (mezcla de volúmenes iguales de reactivo de ácido pícrico con alcalino) se añadió 10 µL de orina (diluida 1:50 con agua destilada). Se mezcló y se dejó en reposo por 10 minutos a 37 grados centígrados y se tomó la primera lectura de absorbancia (A1) en el espectrofotómetro. Se añadió 25 µL del reactivo ácido, se dejó en reposo por 10 minutos y se tomó la segunda lectura de absorbancia (A2) (Jaffe, 1986). La concentración de creatinina en la muestra fue calculada al tomar como referencia la medición de un estándar de concentración conocida a través de la siguiente fórmula:

$$\text{Creatinina en muestra} = \frac{(\text{Absorbancia 1} - \text{Absorbancia 2})}{\text{Absorbancia del estándar}} * \text{concentración del estándar}$$

Para explorar posibles vías de entrada del clorpirifos, en algunos trabajadores se removieron los residuos de clorpirifos de áreas de la *piel* potencialmente contaminadas por el contacto con las bolsas y por deficiencias eventuales del equipo de protección personal (guantes, ropa y mascarilla). Se realizaron estas limpiezas en las manos y uno de los antebrazos de tres protegedores (a dos de ellos el derecho y a uno el izquierdo) que habían utilizado el equipo de protección durante una jornada laboral. A dos de ellos se les tomó también muestras de la piel alrededor de la boca y la nariz. La técnica consistió en limpiar las áreas con gasas impregnadas con alcohol isopropílico. Cada parte corporal de interés se frotó 10 veces por

separado: manos (palma, dorso e intertrigos) y antebrazos para una muestra compuesta para cada mano, un antebrazo y el área respiratoria. Las muestras obtenidas fueron almacenadas en un congelador y llevadas al laboratorio en la UNAN-León en viales de vidrio dentro de un termo con hielo. Las muestras de gas de la limpieza de piel contenidas en los viales se sometieron a extracción usando como solvente 12 ml de acetona con un estándar interno. La extracción se hizo en baño ultrasonido por un período de 15 minutos. Los residuos de clorpirifos en los extractos se analizaron con cromatógrafo de gases, con detector de captura de electrones (ECD). Las concentraciones de los residuos fueron calculadas mediante una recta de regresión lineal. El nivel de detección fue de 0,03 μg y el nivel de cuantificación 0.1 μg .

Se determinó la actividad de las enzimas *colinesterasas plasmáticas y eritrocitarias* como biomarcadores de exposición y efecto. La acetilcolinesterasa es una enzima que regula los impulsos nerviosos que viajan a través del sistema nervioso, hidrolizando (desactivando) la acetilcolina, un neurotransmisor presente en las sinapsis nerviosas. Los organofosforados, en este caso clorpirifos, tienen la capacidad de formar complejos con la acetilcolinesterasa inhibiendo su actividad, lo cual resulta en un exceso de acetilcolina en las terminaciones nerviosas y la aparición de síntomas de intoxicación por sobre-estimulación nerviosa. Hay dos tipos de colinesterasas que se analizan en la sangre periférica de organismos expuestos a inhibidores de la colinesterasa: las plasmáticas y las eritrocitarias. Las colinesterasas plasmáticas circulan en el compartimiento plasmático de la sangre; actúan como un buffer en el organismo y se deprimen antes de las eritrocitarias. Se ha señalado que la colinesterasa plasmática es un biomarcador de exposición y la depresión de su actividad no necesariamente resulta en síntomas u otros efectos en la salud. Las colinesterasas eritrocitarias, que están presentes en los glóbulos rojos, son iguales a las enzimas que están en el sistema nervioso. Por eso, la depresión de su actividad refleja la inhibición de la acetilcolinesterasa a nivel del sistema nervioso y son consideradas biomarcadores de efecto en la salud (Gallo & Lawryk, 1991). Para determinar las colinesterasas se tomó una muestra de sangre a cada participante mediante un pinchazo en el dedo medio de la mano no-dominante previa limpieza con torundas impregnadas en alcohol, hasta que la torunda utilizada no mostraba signos de suciedad. Se utilizó un equipo para investigaciones de campo, el EQM Test-Mate OP Cholinesterase Kit (McConnell et al, 1992). El equipo fue colocado en un lugar fijo con aire acondicionado (aproximadamente 23 °C), bajo las mismas condiciones de temperatura. El equipo ajusta la colinesterasa eritrocitaria para niveles de hemoglobina. Los resultados que se obtienen en forma inmediata fueron entregados a cada trabajador. En caso de valores bajos en trabajadores expuestos se les recomendó presentar el examen a su supervisor con el fin de cambiar su tarea. Se preguntó sobre determinaciones previas de colinesterasas de los protegidos, pero por lo general no las tenían.

Evaluación de efectos

Se conformó una batería de *pruebas neuroconductuales y cuestionarios de síntomas* para evaluar diversas funciones del sistema nervioso central y periférico. Algunas de estas pruebas forman parte de una batería de pruebas recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y otras son pruebas estandarizadas reconocidas internacionalmente y recomendadas para uso en América Latina (van Wendel de Joode et al, 2000). Se evaluaron funciones neurológicas de los dominios cognitivo, cognitivo-motor, motor, sensorial y afecto. Las pruebas específicas midieron memoria auditiva inmediata (prueba de dígitos en el mismo orden) (Wechsler, 1981; WHO, 1986), percepción y rapidez visomotora: memoria asociativa - codificación (prueba de dígitos y símbolos) (Wechsler, 1981; WHO, 1986) y planificación (prueba de senderos-A) (Reitan & Wolfson, 1985), velocidad motora y concentración (prueba de tiempo de reacción simple) (WHO, 1986), estabilidad motora (prueba de estabilidad en nueve agujeros) (van Wendel de Joode et al, 2000), fuerza motora de dedos (dinamometría de fuerza de pinza) y manos (dinamometría de fuerza de agarre) (Mathiowetz, 1985), función neurológica motora voluntaria (examen neurológico cuantitativo de Panisset) (Panisset, 1996), sensibilidad de contraste visual cercana (prueba de contraste visual Vistech 6000) (Gainsburg, 1984), sensibilidad vibrotáctil de manos y pies, (vibrometría, Vibrotrón II) (Gerr & Letz, 1988) y síntomas neurotóxicos y neuropsiquiátricos [cuestionario de síntomas agudos de exposición a agente inhibidor de la colinesterasa, el Q-16 (Hogstedt et al, 1984; Amador et al, 1995) y el Inventario Breve de Síntomas (Derogatis & Spencer, 1982)]. Para la selección de las pruebas se consideraron experiencias de estudios anteriores en poblaciones expuestas a plaguicidas organofosforados, la escolaridad esperada de la población de estudio, el tiempo disponible para la aplicación de las pruebas y el costo.

Finalmente, y por considerar que un estudio en Costa Rica encontró alteraciones importantes en pruebas de *función hepática* de trabajadores de una fábrica de impregnación de bolsas plásticas con clorpirifos, especialmente en el tiempo de protrombina (Villegas, 2003), se midió el tiempo de protrombina de cada trabajador. Los análisis fueron realizados en el Laboratorio Clínico del Centro de Diagnóstico Médico de La Lima, con muestras de sangre tomadas en el local del Sindicato por personal del Laboratorio. También se utilizaron los niveles de creatinina que se midieron para interpretar los metabolitos en orina en el laboratorio de UNAN-león, como una prueba de *función renal*. Además, a cada trabajador se le tomó una muestra de células bucales para evaluar interacciones entre susceptibilidad genética y exposición ocupacional; estos análisis están pendientes de la obtención de fondos adicionales.

No se pudo completar toda la batería para medir exposición y efectos para todos los trabajadores debido a características particulares de los trabajadores, fallas en el equipo de medición y fallas en la organización. Específicamente, algunos trabajadores no pudieron realizar las pruebas en que se necesita usar un lápiz. Un trabajador con una lesión en una mano no pudo realizar una prueba de fuerza. Los cuestionarios de síntomas y la prueba de memoria auditiva no fueron aplicados en un trabajador con sordera. Otros trabajadores no realizaron la prueba de sensibilidad de contraste visual en uno o ambos ojos por lesiones oculares. Algunos trabajadores no entregaron su muestra de orina o no fueron sangrados para el tiempo de protrombina. Debido a un atraso en el envío del reactivo desde los Estados Unidos, la prueba de colinesterasa eritrocitaria no se realizó en los primeros 3 días. La falta de una hoja en el cuestionario del Inventario Breve de Síntomas, así como fallas electrónicas en el equipo de tiempo de reacción simple y el equipo para medir estabilidad motora produjeron datos faltantes. El cuadro 3 resume los exámenes realizados y el número de trabajadores que completaron cada examen entre los 94 que fueron incluidos en los análisis.

Cuadro 3.
Batería de exámenes de exposición a clorpirifos y efectos en trabajadores bananeros, La Lima, octubre 2003.

Examen	Objetivo	Platajeros n = 48	Trabajadores de campo n = 24	Trabajadores empacadora n = 22
Exposición				
Limpieza de piel manos	Limpieza de piel manos Explorar exposición dérmica en presencia de guantes	3	-	-
Limpieza de antebrazos	Explorar exposición dérmica en presencia de uniforme manga larga	2	-	-
Limpieza piel área respiratoria	Explorar posibilidad de exposición respiratoria y oral en presencia de mascarilla protectora	2	-	-
Metabolitos de clorpirifos en orina	Medición individual de exposición interna reciente por cualquier vía	47	24	20
Colinesterasas plasmáticas	Medición de exposición reciente al nivel de grupo	48	24	22
Colinesterasas eritrocitarias	Medición de exposición reciente al nivel de grupo (también refleja efecto neurológico)	25	18	22
Cuestionario exposición	Evaluación de intensidad, duración y formas de exposición; explorar percepciones de exposición	47	24	22

Cuadro 3. / continúa

Examen	Objetivo	Protegedores n = 48	Trabajadores de campo n = 24	Trabajadores empacadora n = 22
Pruebas de efectos				
Digitos	Memoria auditiva inmediata	47	24	22
Digitos y simbolos	Memoria asociativa (codificación)	47	24	22
Tiempo de reacción simple	Concentración y velocidad motora	47	24	22
Senderos-A	Percepción viso-motora	47	24	22
Nueve agujeros	Estabilidad motora	47	15	14
Prueba de Panisset	Función neurológica motora voluntaria	48	24	20
Fuerza de agarre	Fuerza motora de manos	48	24	22
Fuerza de pinza lateral, palmar y pinza	Fuerza motora de dedos	48	23	22
Vibrometría (Vibratrón II)	Sensibilidad vibrotáctil manos y pies	48	24	22
Vistech-6000	Sensibilidad de contraste visual cercano	47	23	22
Cuestionario de síntomas agudos	Síntomas de intoxicación	47	24	22
Q-16 (ampliado)	Síntomas neurotóxicos crónicos	47	24	22
BSI	Dominiros neurológicos de afecto y bienestar psicológico	46	22	15
Tiempo protrombina	Función hepática	47	23	20
Creatinina	Función renal	47	24	20

Análisis estadísticos

Se realizaron análisis de frecuencias relativas de las características de exposición reportados por los protegedores. Se compararon los resultados del grupo de protegedores expuestos al clorpirifos con los resultados del grupo de no-protegedores en su totalidad y de la subcategorías de trabajadores de campo y de la empacadora. Además, se utilizaron los niveles de TCP en orina como variable independiente para predecir los puntajes entre los expuestos. Los niveles de actividad de colinesterasas eritrocitarias y plasmáticas se usaron en los modelos tanto como variables independientes como dependientes.

Las variables dependientes continuas (las pruebas neuroconductuales del sistema nervioso central y periférico, los puntajes totales de los cuestionarios de síntomas y los resultados de los exámenes de colinesterasas, del tiempo de protrombina y los niveles de creatinina)

se analizaron mediante una regresión lineal simple para obtener la diferencia cruda de los promedios de los dos grupos. Para probar la significancia estadística de la diferencia al nivel de 95% se utilizó la prueba t para muestras independientes. Para obtener una distribución normal, se realizaron transformaciones logarítmicas para el tiempo de reacción simple (promedio y desviación estándar), senderos-A y los puntajes totales obtenidos en el IBS y el cuestionario de síntomas agudos. Para controlar por factores de confusión, se realizaron análisis de regresión lineal multivariada (coeficientes beta con intervalos de confianza al nivel del 95%).

Las variables dependientes dicotómicas (categorías sí - no) se analizaron mediante la prueba del Chi-cuadrado de Pearson. Se utilizó la prueba exacta de Fisher cuando el número esperado para una de las celdas era menor a cinco. Para los síntomas específicos se calcularon las razones de prevalencia con intervalos de confianza al nivel del 95%. Para las 10 dimensiones del BSI se dicotomizó los resultados al percentil 75 del grupo no-expuesto y se estimaron los riesgos relativos mediante las razones de prevalencia con intervalos de confianza al nivel del 95%.

Para construir los modelos de los análisis multivariados se evaluó si los factores de confusión potenciales, al añadirlos al modelo, cambiaban la medición del efecto crudo en más de un 10%. Los modelos finales para las pruebas neuroconductuales del sistema nervioso central y las pruebas de afecto incluyeron entre 2 y 5 de las siguientes co-variables: edad, educación, antecedente de pérdida de conocimiento, agudeza visual, alcohol, solventes, exposición previa a otros plaguicidas (no-inhibidores de las colinesterasas). La inclusión de exposición previa a plaguicidas organofosforados e intoxicación previa con plaguicidas no cambiaban las estimaciones de efecto en esta población de estudio. En los modelos para las pruebas neuroconductuales del sistema nervioso periférico se incluyeron entre tres y seis de las siguientes co-variables: edad, educación, pérdida de conocimiento, índice de masa corporal, fumado, alcohol y exposición previa a fuentes de vibración. Además, se incluyó grado de callosidad para la prueba de vibrometría y agudeza visual para las pruebas de dígito símbolo y contraste visual cercana.

Los análisis se realizaron con el SPSS/PC para Windows v. 8.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill.), excepto el cálculo de razones de prevalencia y sus intervalos de confianza que se efectuaron con EPI-INFO 2002.

Resultados

Exposición

Concentraciones de clorpirifos en las bolsas

Las tres muestras de bolsas nuevas contenían 1, 0.98 y 0.97% de clorpirifos respectivamente. Aunque las bolsas usadas en su mayoría no tenían residuos por encima del límite de detección, nueve bolsas (30%) contenían niveles de residuos entre 0.01 – 3.1 g/kg. Estas bolsas provenían de cuatro fincas, las bolsas con los niveles más altos de la finca Omonita y, en el caso de una muestra, de la Finca Limón (Cuadro 4).

Cuadro 4.
Residuos de clorpirifos en bolsas de banano. LDR:
límite de reporte (0.005 g/kg).
La Lima, Honduras, octubre 2003.

Finca	Tipo de bolsa	g/kg *
Bolsa nueva 1	Bolsa nueva 1	10.0
Bolsa nueva 2	Bolsa nueva 2	9.8
Bolsa nueva 3	Bolsa nueva 3	9.7
Finca Indiana	Usada	< LDR
Finca Indiana	Usada	< LDR
Finca Indiana	Usada	0.01
Finca Ceibital	Usada	0.03
Finca Ceibital	Usada	0.01
Finca Ceibital	Usada	0.05
Finca Tibombo	Usada	< LDR
Finca Tibombo	Usada	< LDR
Finca Tibombo	Usada	< LDR
Finca Limón	Usada	2.2
Finca Limón	Usada	< LDR
Finca Limón	Usada	0.01
Finca Santa Rosa	Usada	< LDR
Finca Santa Rosa	Usada	< LDR
Finca Santa Rosa	Usada	< LDR
Finca Omonita	Usada	1.1

Cuadro 4. / continúa

Finca	Tipo de bolsa	g/kg *
Finca Omonita	Usada	1.7
Finca Omonita	Usada	3.1
Finca Mopala	Usada	< LDR
Finca Mopala	Usada	< LDR
Finca Mopala	Usada	< LDR
Finca Cobb	Usada	< LDR
Finca Cobb	Usada	< LDR
Finca Cobb	Usada	< LDR
Finca Corozal	Usada	< LDR
Finca Corozal	Usada	< LDR
Finca Corozal	Usada	< LDR
Finca Laurel	Usada	< LDR
Finca Laurel	Usada	< LDR
Finca Laurel	Usada	< LDR

* Muestras analizadas por duplicado, el resultado es un promedio de las dos determinaciones.

Exposición de los protegedores según cuestionario

El 60% de los trabajadores tenían entre 12 y 15 meses de trabajar con bolsas con clorpirifos, 26% entre 10-12 meses y 23% 9 meses o menos. En promedio colocaban 144 (DE 29) bolsas diariamente. Todos los protegedores manifestaron utilizar el equipo de protección personal (EPP), usualmente en forma completa. La mayoría (76%) sacude las bolsas antes de colocarlas y todos utilizan los codos para abrir las bolsas. El contacto con la bolsa ocurre con la cara al amarrar la cinta en el 43% y con tórax, abdomen o extremidades al anclar al cable aéreo en el 50%. El 85% de los protegedores reportan que en estos movimientos se les suben las mangas del uniforme (overol) exponiendo la piel. Casi todos los trabajadores (94%) encontraron el EPP incómodo: la mascarilla (85%), los guantes (63%) y el uniforme (30%). Las causas que señalaban incluían dificultad para respirar (falta de aire, ahogo, sofoco, opresión), calor (recalentamiento), tamaño inapropiado (grande, flojo, pequeño, apretado, socado, gruesos, pesado, al amarrar se lleva la punta de los guantes), material irritante (picação, ronchas, quema) y disminución en el rendimiento (PPE baja la rapidez, incomoda los movimientos, quita destreza). El 24% dijo nunca quitarse ninguna parte del equipo de protección, pero el 76% afirmaba quitarse la mascarilla y los guantes una o más veces al día, por necesidad de descansar.

TCP en orina

La presencia del metabolito TCP en orina confirma la absorción sistémica del clorpirifos en esta población de protegedores. Con la excepción de dos trabajadores, todos los protegedores tenían niveles medibles de TCP en orina. La mediana para los protegedores fue de 160 $\mu\text{g/g}$ creatinina [rango: < límite de reporte (LDR) – 430], muy cercano al promedio de 161.4 $\mu\text{g/g}$ (DE 85.3). En los no-protegedores se detectó TCP en un único trabajador de la empacadora (36 $\mu\text{g/g}$) (Cuadro 5).

Cuadro 5.
Niveles de 3,5,6 tricloro-2-piridinol (TCP) en orina de trabajadores bananeros, según grupo de exposición. Mediana y rango ($\mu\text{g/g}$ creatinina), LDR: límite de reporte (19 $\mu\text{g/g}$), valor p para prueba de Chi-cuadrado de Pearson. La Lima, Honduras, octubre 2003.

	Protegedores (n = 47)	No protegedores (n = 44)	p
TCP en orina, mediana (rango)	160 (<LDR – 430)	<LDR (<LDR – 36)	
# trabajadores con niveles detectados de TCP	45	1	< 0.0001

Limpieza de piel

Los tres trabajadores reportaron el uso de guantes, mascarilla, botas de hule, camisa manga larga y pantalón largo (uniforme entregado por la empresa). El trabajador 2 se quitaba y ponía la mascarilla en forma intermitente. Ninguno se quitaba los guantes. Ninguno se lavó antes del proceso de limpieza de residuos en las manos, antebrazo y



zona respiratoria. La limpieza de piel reveló que todas las partes del cuerpo limpiadas tenían niveles detectables de residuos de clorpirifos (Cuadro 6). Los dos trabajadores para quienes se removieron residuos en ambas manos, un antebrazo y el área respiratoria sumaban 2.23 y 4.25 μg de clorpirifos al final de la jornada laboral.

Cuadro 6.
Residuos de clorpirifos (μg) encontrados en las limpiezas de las manos, antebrazo y área respiratoria de 3 protegedores. LDR: Límite de reporte, 0.1 μg . La Lima, Honduras, octubre 2003.

Trabajador	Mano derecha	Mano izquierda	Antebrazo izquierdo	Antebrazo derecho	Área respiratoria	Quitar mascarilla	Lavarse antes almuerzo	TCP orina ($\mu\text{g/g}$ creatinina)
1	0.85	3.25	< LDR	Nunca	Sí	106
2	0.98	1.01	..	0.12	0.12	Sí	No almuerzo	97
3	1.94	1.79	..	0.27	0.25	Nunca	No	66

Colinesterasas

Los protegedores tenían actividad de colinesterasa plasmática y eritrocitaria significativamente más bajas que el grupo de no-protegedores (Cuadro 7), equivalentes a una depresión de 18 y 7%, respectivamente, en los expuestos comparado con los no-expuestos. No hubo diferencias entre los trabajadores de campo ($n = 18$) y de los trabajadores de la empacadora ($n = 22$) en cuanto a los niveles de colinesterasas eritrocitarias ($p = 0.32$), pero los trabajadores

de la empacadora ($n = 22$) tenían niveles de colinesterasas plasmáticas algo más bajos que los trabajadores de campo ($n = 24$) (diferencia $- 0.21$, $p = 0.07$).

Los niveles de colinesterasas plasmáticas y eritrocitarias no correlacionaban entre sí para todos los participantes (Spearman



rho = 0.09, p = 0.46) ni dentro del grupo de los protegedores (r = -0.08, p = 0.69). Se observó una correlación moderada entre colinesterasas eritrocitarias y meses de laborar con la bolsa con clorpirifos (Spearman rho = 0.55, p = 0.006), la cual era contraria a la dirección esperada. La correlación entre meses laboradas y colinesterasas plasmáticas era baja (Spearman rho = -0.25, p = 0.09). No hubo correlación entre meses laborados con la bolsa y niveles de TCP (Spearman rho = 0.09, p = 0.56).

Cuadro 7.
Promedios y desviaciones estándares (DE) de colinesterasas plasmáticas y eritrocitarias de protegedores expuestos a clorpirifos y trabajadores no-expuestos. Diferencia promedia e intervalo de confianza (IC) al 95% y valor p para la comparación de los promedios de expuestos y no expuestos (prueba t para muestras independientes). La Lima, Honduras, octubre 2003.

	Protegedores Promedio (DE)	No-protegedores Promedio (DE)	Diferencia promedia	IC 95%	p
Colinesterasa plasmática (UI)	1.43 (0.37)	1.74 (0.40)	-0.32	-0.48, -0.16	<0.0001
(48 protegedores vs 46 no-expuestos)					
Colinesterasa eritrocitaria (UI)	28.37 (2.57)	30.39 (3.28)	-2.02	-3.56, -0.47	0.01
(25 protegedores vs					

Efectos

Percepciones e indicadores de salud

El cuadro 8 muestra percepciones de los trabajadores participantes relacionadas con su salud el día del examen, así como algunos indicadores. Los protegedores reportaron más frecuentemente sentirse mal (p < 0.001) y haber dormido mal la noche anterior (p = 0.01). Una mayor frecuencia de consumo de medicamentos de uso común (vitaminas, aspirinas y otros analgésicos) concuerda con este hallazgo. Una mayor proporción de protegedores reportó pérdida de peso reciente (razón de prevalencia 1.63, p = 0.03) y el índice de masa corporal (IMC) de los protegedores era significativamente menor que el de los no-expuestos (ver Cuadro 2). La diferencia en el peso ajustando por talla y edad fue más de cuatro kilos (beta -4.4, 95% IC -8.2, -0.6). No hubo diferencias significativas en el tiempo de protrombina entre los protegedores y no-protegedores (p = 0.62) ni en los niveles de creatinina (p = 0.51).

Los protegedores también reportaron más problemas de salud previos en relación con clorpirifos, incluyendo malestares compatibles con intoxicación sistémica leve, dermatitis de contacto, irritación y dolor ocular y sangrado por la nariz. Por el contrario, síntomas previos de intoxicación, problemas de ojos y piel y sangrado por la nariz en relación con otros agroquímicos no fueron reportados con mayor frecuencia por los protegedores. Antecedentes de problemas de piel y ojos con otras sustancias agroquímicas fueron más frecuentes en los no-protegedores (Cuadro 8), especialmente los trabajadores de campo.

Cuadro 8.
Percepciones e indicadores del estado de salud de protegedores expuestos al clorpirifos y no-protegedores y morbilidad previa relacionada con agroquímicos auto-reportada. Trabajadores bananeros, La Lima, Honduras, octubre 2003.

	Protegedores (n = 48) %	No-protegedores (n = 46) %	p *
Se siente mal hoy	29.2	4.4	0.001
Durmió mal la noche anterior	14.6	0.0	0.01
Consumo actual de vitaminas y/o analgésicos comunes	33.3	10.9	0.009
Utilización actual medicamento tópico	2.1	6.5	0.36
Pérdida de peso reciente (43 / 39)	62.8	38.5	0.03
Tiempo protrombina < 80%	44.7	39.5	0.62
Creatinina (cuartil más alto)	23.4	29.5	0.56
Síntomas previos de intoxicación sistémica con clorpirifos	35.4	13.0	0.01
Problemas en piel con clorpirifos	50.0	2.2	< 0.0001
Problemas en ojos con clorpirifos	37.5	4.3	< 0.001
Sangrado por la nariz por clorpirifos	12.5	0.0	0.03
Síntomas previos de intoxicación sistémica con otros agroquímicos	8.3	13.0	0.52
Problemas en piel con otros agroquímicos	14.6	39.1	0.007
Problemas en ojos con otros agroquímicos	4.2	21.7	0.01

Síntomas agudos

Los protegedores expuestos al clorpirifos reportaron significativamente más síntomas compatibles con intoxicación aguda con un plaguicida inhibidor de colinesterasa durante el último mes comparado con los no-protegedores (promedios de 11.2 vs 6.5 respectivamente, en un cuestionario de 18 síntomas). Considerando además la frecuencia de ocurrencia de estos 18 síntomas durante el último mes (0 = nunca, 1 = pocas veces, 2 = regularmente, 3 = frecuentemente, 4 = casi siempre), las medianas de los puntajes para protegedores y no-protegedores fueron 20 (rango 3 – 72) vs 9 (rango 0 – 57), o sea, los protegedores vs no-protegedores se diferenciaban por un factor de 2.2. El factor ajustado fue de 2.5 (95% CI 1.7 – 3.7; R^2 0.28). Ser protegedor explicaba por sí solo 21% de la variabilidad.

El cuadro 9 muestra los resultados para los síntomas específicos (respuestas dicótomas: 0 = nunca, 1 = pocas veces hasta casi siempre). Dolor de cabeza fue el síntoma más frecuente

Cuadro 9.
Razones de prevalencia (RP) e intervalo de confianza(IC) de 18 síntomas compatibles con intoxicaciones con plaguicidas organofosforados presentados (durante el últimos mes si/no) en protegedores expuestos al clorpirifos y no-protegedores. Trabajadores bananeros, La Lima, Honduras, octubre 2003.

	Protegedores (n = 47) %	No-protegedores (n = 44) %	RP	95% IC
Dolor de cabeza	87.2	63.0	1.4	1.08 - 1.77
Vista turbia o nublada	85.1	43.5	2.0	1.38 - 2.78
Sudoración anormal	80.9	37.0	2.2	1.46 - 3.27
Cansancio anormal	80.9	45.7	1.8	1.25 - 2.50
Dolor de estómago	76.6	37.0	2.1	1.38 - 3.12
Somnolencia	76.6	58.7	1.3	0.98 - 1.74
Calambres	74.5	47.8	1.6	1.10 - 2.20
Bostezos	72.3	47.8	1.5	1.07 - 2.15
Lagrimo	72.3	39.1	1.9	1.24 - 2.76
Problemas piel	70.2	52.2	1.4	0.96 - 1.88
Salivación excesiva	59.6	26.1	2.3	1.33 - 3.92
Ganas de vomitar	55.3	28.3	2.0	1.16 - 3.32
Fasciculaciones	53.2	34.8	1.5	0.88 - 2.36
Tos	44.7	32.6	1.4	0.81 - 2.31
Rinorrea	40.4	17.4	2.3	1.13 - 4.77
Flema	38.3	23.9	1.6	0.85 - 3.01
Vómitos	31.9	8.7	3.7	1.32 - 10.23
Diarrea	23.4	8.7	2.7	0.92 - 7.84

[razón de prevalencia (RP) 1.4], seguido de visión borrosa, sudoración excesiva y cansancio. Los síntomas con al menos una prevalencia doble comparada con la de los trabajadores no expuestos eran vómito, diarrea, rinorrea, salivación excesiva, sudoración excesiva, dolor abdominal, visión nublada y ganas de vomitar.

El cuadro 10 compara la ocurrencia de síntomas entre los tres subgrupos, los protegedores, los trabajadores de campo y los trabajadores de la empacadora. En 9 de los 18 síntomas (vista nublada, fatiga anormal, somnolencia, calambres, fasciculaciones, tos, rinorrea, flemas y diarrea) la frecuencia aumenta al aumentar la exposición, bajo la hipótesis de exposición de trabajadores de empaque < exposición trabajadores de campo < exposición de protegedores.

Cuadro 10.

Razones de prevalencia (RP) e intervalo de confianza(IC) de 18 síntomas compatibles con intoxicaciones con plaguicidas organofosforados (presentados durante el últimos mes sí/no) en protegedores, trabajadores de campo y trabajadores de la empacadora. La Lima, Honduras, octubre 2003.

	Protegedor (n = 47) %	Campo (n = 24) %	Empaque (n = 22) %	RP (protegedor vs campo)	95% intervalo de confianza	RP (protegedor vs empaque)	95% intervalo de confianza
Dolor de cabeza	87.2	62.5	63.6	1.4	1.00 - 1.94	1.4	0.98 - 1.91
Vista nublada	85.1	50.0	36.4	1.7	1.12 - 2.58	2.3	1.33 - 4.12
Sudoración anormal	80.9	37.5	36.4	2.2	1.26 - 3.68	2.2	1.26 - 3.93
Fatiga	80.9	50.0	40.9	1.6	1.06 - 2.47	2.0	1.17 - 3.33
Dolor de estómago	76.6	33.3	40.9	2.3	1.28 - 4.13	1.9	1.11 - 3.17
Mucho sueño	76.6	66.7	50.0	1.2	0.83 - 1.59	1.5	0.98 - 2.39
Calambres	74.5	54.2	40.9	1.4	0.92 - 2.06	1.8	1.07 - 3.09
Bostezos	72.3	45.8	50.0	1.6	0.99 - 2.52	1.5	0.92 - 2.28
Lagrimo	72.3	37.5	40.9	1.9	1.12 - 3.33	1.8	1.04 - 3.01
Dermatitis	70.2	50.0	54.5	1.4	0.90 - 2.18	1.3	0.84 - 1.97
Salivación excesiva	59.6	25.0	27.3	2.4	1.15 - 4.95	2.2	1.06 - 4.50
Ganas de vomitar	55.3	29.2	27.3	1.9	0.97 - 3.72	2.0	0.98 - 4.28
Fasciculaciones	53.2	37.5	31.8	1.4	0.79 - 2.54	1.7	0.86 - 3.24
Tos	44.7	37.5	27.3	1.2	0.65 - 2.19	1.6	0.77 - 3.48
Secreción nasal	40.4	25.0	9.1	1.6	0.74 - 3.51	4.4	1.13 - 17.43
Flema	38.3	33.3	13.6	1.2	0.59 - 2.25	2.8	0.92 - 8.54
Vómitos	31.9	8.3	9.1	3.8	0.95 - 15.39	3.5	0.88 - 14.04
Diarrea	23.4	12.5	4.5	1.9	0.58 - 6.00	5.2	0.71 - 37.43

Se observó una relación entre niveles de colinesterasas plasmáticas (para todos los participantes en el estudio) y la frecuencia de síntomas agudos (entre más bajas las colinesterasas plasmáticas más frecuentes los síntomas), tanto para todos los participantes del estudio ($p < 0.001$) como para el subgrupo de los protegedores ($p = 0.008$) (Cuadro 11). No hubo una asociación entre los niveles de colinesterasas eritrocitarias y frecuencia de síntomas. Al considerar solo los protegedores, en quienes se concentraron los niveles de TCP detectables, estos niveles no tenían valor predictivo para la frecuencia de los síntomas.

Cuadro 11.
Relación entre biomarcadores de exposición y frecuencia de síntomas agudos, según categoría de exposición. DE: desviación estándar, DEG: desviación estándar geométrica. Trabajadores bananeros, La Lima, Honduras, octubre 2003.

	Promedio síntomas agudos (DE)	Promedio geométrico (DEG)	Factor*	95% CI	R ²	p
<i>Colinesterasas plasmáticas</i> (mediana = 1.51 UI; Rango 0.77 - 2.56)						
Todos (n = 93)	19.0 (16.2)	12.1 (2.9)	0.41	0.25, 0.66	0.23	<0.001
Protegedores (n = 47)	25.7 (17.0)	20.3 (2.1)	0.48	0.28, 0.81	0.34	0.008
Trabajadores de campo (n = 24)	12.8 (11.5)	7.5 (3.2)	0.61	0.19, 1.92	0.24	0.38
Trabajadores de empaque (n = 22)	11.3 (13.1)	6.5 (3.0)	0.74	0.19, 3.32	0.09	0.68
<i>Colinesterasas eritrocitarias</i> (mediana = 29.7 UI; Rango 21.8 - 37.8)						
Todos (n = 65)	14.6 (13.2)	9.2 (2.9)	0.96	0.89, 1.05	0.06	0.36
Protegedores (n = 24)	18.6 (13.7)	14.2 (2.2)	0.98	0.86, 1.11	0.25	0.70
No-protegedores (n = 40)	12.2 (12.4)	7.0 (3.1)	1.01	0.90, 0.13	0.09	0.87
<i>TCP</i> (mediana = 36; Rango <LDR - 430)						
Todos (n = 90)	19.16 (16.43)	2.57 (1.08)	1.003	1.013, 1.054	0.21	0.002
Protegedores (n = 46)	26.1 (16.9)	3.08 (0.73)	0.999	0.997, 1.002	0.27	0.57

* Con cada unidad en que aumenta la variable independiente, la variable dependiente (frecuencia de síntomas) cambia de acuerdo al factor (si es > 1 aumenta, si es < 1 disminuye). Por ejemplo, para cada unidad en que las colinesterasas plasmáticas aumentan, la frecuencia de síntomas entre todos los participantes (n = 93) disminuye en promedio con un factor de 0.41 (41%). Con cada unidad de aumento de TCP, la frecuencia de síntomas aumenta entre todos los participantes (n = 93) con un factor de 1.003 (0.3%), mientras que entre los protegedores (n = 46) la frecuencia de síntomas disminuye con un factor de 0.999 (0.1%).

(Ajustado por edad, consumo de alcohol y exposición a otros plaguicidas)

Cuestionarios de síntomas neuropsiquiátricos crónicos

Los protegedores obtuvieron puntajes mucho más altas que los no-protegedores en los dos cuestionarios que evalúan el dominio de afecto a través de síntomas neuropsicológicos y neuropsiquiátricos de tipo crónico [Q-16: mediana expuestos = 11.0 (rango 1 – 20) vs mediana no-expuestos = 5.5 (rango 0 – 21) y $p = 0.001$ para la prueba t]; Inventario Breve de Síntomas (IBS): mediana expuestos = 40.5 (rango 1 – 167) vs mediana no-expuestos = 23.0 (rango



0 – 148) y $p = 0.002$ para la diferencia de los promedios de los logaritmos de los valores individuales].

El cuadro 13 muestra los síntomas reportados por los protegedores en comparación con los no expuestos en el Q-16. Los síntomas que fueron reportados por los protegedores con al menos una

Cuadro 12.

Síntomas neuropsicológicos y neuropsiquiátricos crónicos (puntajes totales) en protegedores expuestos a clorpirifós comparado con trabajadores no-expuestos. DE: desviación estándar. Trabajadores bananeros, La Lima, Honduras, octubre 2003.

Prueba	Protegedores promedio (DE)	No-expuestos promedio (DE)	Diferencia cruda	Beta*	95% IC	R ²	p
Puntaje total Q-16 modificado	10.7 (5.32)	6.6 (5.4)	4.1	3.9	1.8, 6.1	0.24	0.001
BSI Gran total	55.5 (46.1)	28.7 (29.2)	26.8	----	----	----	----
- ln síntomas total BSI	3.64 (1.00)	2.80 (1.32)	0.85	0.77	0.29, 1.25	0.26	0.002

* Diferencia ajustada por edad, educación, solventes y otros plaguicidas

frecuencia doble, incluyen pérdida de interés en el sexo, enojo sin razón, problemas de memoria, problemas de concentración, problemas para entender, palpitations y tristeza sin razón. Las razones de prevalencias de síntomas relacionados con el sistema nervioso periférico fueron menos altos, 54 y 60% para pérdida de fuerza muscular y sensibilidad, respectivamente. La prevalencia de ‘Dificultad para abotonar la camisa’ (un síntoma improbable de neurotoxicidad periférica severa) fue baja (positivo para 3 protegedores y 3 no-protegedores) y la razón de prevalencias cercana a 1 (RP = 0.98, p = 0.98).

Cuadro 13.
Proporción de protegedores y no protegedores que respondieron positivamente a preguntas de Q-16 ampliado. Trabajadores bananeros, La Lima, octubre 2003.

	Protegedores (n = 47)	No- protegedores (n = 46)	Razón de prevalencia	95% intervalo de confianza
Síntomas Q-16 ampliado				
Olvidadizo	55.3	32.6	1.7	1.04 - 2.76
Los familiares dicen que es olvidadizo	31.9	21.7	1.5	0.74 - 2.92
Apuntar para acordarse	36.2	32.6	1.1	0.63 - 1.95
Devolverse para chequear	48.9	39.1	1.3	0.79 - 1.99
Olvidar actividades importantes	29.8	13.0	2.3	0.96 - 5.43
Difícil entender periódicos	27.7	17.4	1.6	0.73 - 3.47
Difícil entender noticias radio/tele	29.8	13.0	2.3	0.96 - 5.43
Dificultad concentración	48.9	21.7	2.3	1.21 - 4.19
Enojado sin razón	42.6	17.4	2.5	1.20 - 4.99
Triste sin razón	38.3	19.6	2.0	0.98 - 3.90
Anormalmente cansado	68.1	47.8	1.4	0.99 - 2.04
Pérdida interés sexo	51.1	19.6	2.6	1.36 - 5.00
Palpitations	48.9	21.7	2.3	1.21 - 4.19
Opresión en el pecho	55.3	34.8	1.6	0.99 - 2.55
Sudoración anormal	40.4	30.4	1.3	0.76 - 2.32
Dolor de cabeza	89.4	54.3	1.7	1.24 - 2.18
Problemas sueño	55.3	37.0	1.5	0.95 - 2.36
Sensación de caerse	57.4	32.6	1.8	1.09 - 2.86
Pérdida de fuerza	70.2	45.7	1.5	1.07 - 2.22
Pérdida de sensibilidad	66.0	41.3	1.6	1.07 - 2.38
Punzadas / hormigueo	70.2	60.9	1.2	0.86 - 1.55
Dificultad abotonarse	6.4	6.5	1.0	0.21 - 4.60

El cuadro 14 muestra el riesgo de los protegedores para exceso de síntomas en las diez dimensiones neuropsiquiátricas del IBS. Existe un exceso en todas las dimensiones con excepción de la dimensión de paranoia y sensibilidad interpersonal. En cuanto a la frecuencia de ocurrencia de síntomas específicos en el ISB (Cuadro 15), sobresalen pensamientos para poner fin a su vida que fue cinco veces más elevada en los protegedores que en los no-protegedores. Otros síntomas con excesos grandes fueron problemas de concentración (RP = 4.5), falta de apetito, problemas para dormir, nerviosismo y ganas de romper o destruir cosas. En general, hubo una concordancia aceptable entre síntomas parecidos a los del Q-16 y ISB. Las coeficientes kappa oscilaban entre 0.4 y 0.6.

Cuadro 14.
Riesgo de protegedores versus no-protegedores de reportar exceso de síntomas (> percentil 75 entre los no-protegedores) en diez dimensiones neuropsiquiátricas del Inventario Breve de Síntomas (INS).
La Lima, Honduras, octubre 2003.

Dimensión del IBS	Protegedores (n = 46)	No- protegedores (n = 38)	Razón de prevalencias	95% IC
Somatización	58.7	26.3	2.23	1.24 - 3.94
Compulsividad obsesiva	47.8	23.7	2.02	1.03 - 3.44
Sensibilidad interpersonal	32.6	23.7	1.38	0.72 - 2.30
Depresión	41.3	26.3	1.57	0.84 - 2.60
Ansiedad	43.5	21.1	2.06	0.99 - 3.54
Hostilidad	37.0	21.1	1.75	0.85 - 2.97
Ansiedad Fóbica	32.6	18.4	1.77	0.81 - 3.04
Paranoia	29.8	27.3	1.09	0.66 - 1.73
Psicotismo	52.2	26.3	1.98	1.07 - 3.39
Síntomas adicionales	47.8	21.1	2.27	1.10 - 3.95

Cuadro 15.
Reporte de síntomas específicos por protegedores versus no-protegedores
en el Inventario Breve de Síntomas (INS). La Lima, Honduras, octubre 2003.

	Protegedores (n = 47)	No- protegedores (n = 46)	Razón de prevalencia	95% intervalo de confianza
Síntomas IBS (sí / no)				
Somatización				
Sensación de desvanecimiento	57.4	30.4	1.9	1.14 - 3.12
Dolores en el corazón o pecho	46.8	22.7	2.1	1.10 - 3.85
Ganas de vomitar o malestar estomacal	61.7	27.3	2.3	1.33 - 3.85
Falta de aire	54.3	27.5	2.0	1.12 - 3.49
Calores o escalofríos de repente	76.1	52.5	1.4	1.04 - 2.03
Hormigueos o se le duermen partes del cuerpo	67.4	65.0	1.0	0.77 - 1.40
Debilidad en partes de su cuerpo	80.4	52.5	1.5	1.10 - 2.13
Síntomas obsesivos compulsivos				
Dificultad para acordarse de las cosas	66.0	41.3	1.6	1.07 - 2.38
Sentimientos de estar bloqueado para hacer cosas	27.7	25.0	1.1	0.56 - 2.21
Revisar varias veces lo que está haciendo	63.8	31.8	2.0	1.24 - 3.25
Dificultad para tomar decisiones	53.2	25.0	2.1	1.19 - 3.79
Su mente se queda en blanco	39.1	20.0	2.0	0.96 - 4.01
Dificultad para concentrarse	67.4	15.0	4.5	2.09 - 9.65
Sensibilidad interpersonal				
Fácilmente resentido	59.6	43.2	1.4	0.91 - 2.08
La gente es poco amable o que no lo quiere	51.1	38.6	1.3	0.83 - 2.11
Se siente menos que otras personas	34.0	18.2	1.9	0.89 - 3.93
Preocupación sobre cómo le caen los demás	54.3	35.0	1.6	0.94 - 2.56
Depresión				
Pensamientos de poner fin a su vida	23.4	4.5	5.2	1.21 - 21.94
Sentimientos de soledad	25.5	13.6	1.9	0.77 - 4.56
Sentimientos de tristeza	40.4	25.0	1.6	0.87 - 3.00
Falta de interés en cualquier cosa	46.8	20.5	2.3	1.19 - 4.42
Sin esperanzas para el futuro	45.7	37.5	1.2	0.73 - 2.03
Sentimientos de que no vale nada	31.9	23.9	1.3	0.69 - 2.59
Ansiedad				
Nerviosismo o temblores	55.3	19.6	2.8	1.49 - 5.36
Asustado de repente, sin ninguna razón en particular	46.8	25.0	1.9	1.03 - 3.40
Sentimientos de temor	44.7	31.8	1.4	0.82 - 2.40
Tensión o ansiedad	58.7	35.0	1.7	1.03 - 2.73
Momentos de terror o pánico	28.3	20.0	1.4	0.65 - 3.06

Cuadro 15. / continúa

	Protegedores (n = 47)	No- protegedores (n = 46)	Razón de prevalencia	95% intervalo de confianza
Una inquietud tan grande que no puede quedarse sentado	51.1	37.0	1.4	0.86 - 2.21
Hostilidad				
Fácilmente enojado o molesto	61.7	41.3	1.5	0.99 - 2.25
Ataques de cólera o enojo que no puede controlar	29.8	25.0	1.2	0.61 - 2.34
Ganas de golpear, pegar o herir a alguien	28.3	15.0	1.9	0.79 - 4.50
Ganas de romper o destruir cosas	28.3	10.0	2.8	1.00 - 7.98
Se pelea frecuentemente con la gente	26.1	12.5	2.1	0.80 - 5.41
Ansiedad fóbica				
Miedo a los espacios abiertos o afuera en la calle	31.9	20.5	1.6	0.76 - 3.20
Miedo de viajar en bus	23.9	17.5	1.4	0.61 - 3.36
Evitar algunos lugares, personas o situaciones que le dan miedo	41.3	32.5	1.3	0.72 - 2.23
Incómodo en lugares donde hay mucha gente	32.6	27.5	1.2	0.62 - 2.28
Nerviosismo cuando está solo	36.2	21.7	1.7	0.85 - 3.24
Paranoia				
Sentimientos que otros son culpables de sus problemas	38.3	34.8	1.1	0.64 - 1.88
Sentimientos de que no se puede confiar en las personas	74.5	63.6	1.2	0.89 - 1.55
Otros le están mirando o están hablando	42.6	52.3	0.8	0.53 - 1.26
Otros no le reconocen suficientemente sus éxitos	61.7	47.8	1.3	0.89 - 1.88
Las demás personas se aprovechan de usted si lo permite	57.4	54.3	1.1	0.74 - 1.72
Psicotismo				
La idea que otra persona controla sus pensamientos	25.5	10.9	2.3	0.9 - 6.14
Sentimientos de soledad aun cuando está con gente	34.0	18.2	1.9	0.89 - 3.93
Debería ser castigado por sus pecados	60.9	40.0	1.5	0.98 - 2.37
Nunca se siente en confianza con otra persona o unido a alguien	60.9	45.0	1.4	10.89 - 2.05
Síntomas adicionales				

Se observó una asociación clara entre la actividad colinesterásica plasmática de los protegedores y el puntaje total en ambos cuestionarios (Q-16, $p = 0.003$; IBS, $p = 0.001$) (Cuadro 16). La actividad colinesterásica eritrocitaria también tendía a asociarse con los síntomas, pero no alcanzó significancia estadística por haber menor número de mediciones. El TCP no era predictor significativo de los síntomas crónicos de los protegedores.

Cuadro 16.
Relación de tres biomarcadores con los resultados de trabajadores bananeros expuestos a clorpirifos (protegedores) en el Q16 y IBS de síntomas neuropsiquiátricos crónicos.
La Lima, Honduras, octubre 2003.

	Beta*	Beta estandarizada	95% IC	R ²	p
Q-16 modificado					
- Colinesterasas plasmáticas (n = 46)	-5.97	-0.42	-9.72, -2.22	0.36	0.003
- Colinesterasas eritrocitarias (n = 24)	-0.49	-0.29	-1.21, 0.24	0.21	0.18
- TCP (n = 44)	0.007	0.11	-0.012, 0.025	0.18	0.47
Inventario Breve de Síntomas (In)					
- Colinesterasas plasmáticas (n = 46)	-1.22	-0.45	-1.90, -0.54	0.41	0.001
- Colinesterasas eritrocitarias (n = 24)	-0.16	-0.43	-0.35, 0.02	0.40	0.08
- TCP (n = 44)	0.02	0.20	-0.001, 0.006	0.26	0.16

* Diferencia ajustada por edad, educación, solventes y otros plaguicidas

Pruebas neuroconductuales cognitivos del sistema nervioso central

Dos de las cuatro pruebas neuroconductuales del dominio cognitivo mostraron un déficit significativo, o casi significativo, en la ejecución por parte de los protegedores (Cuadro 17), ambas pruebas de percepción visomotora: dígito-símbolo que mide memoria asociativa o codificación ($\beta = -4.9$; 95% IC -9.8, -0.1) y Senderos - A que mide la capacidad de planificación ($p = 0.07$). La diferencia en dígito-símbolo entre los protegedores y los trabajadores de empaque, la categoría menos expuesta, era mayor ($\beta = -6.4$; 95% IC: -12.4, -0.4) que entre los protegedores y los trabajadores de campo ($\beta = -4.1$; 95% IC: -10.5, 2.3). De manera similar, para Senderos - A (In) la diferencia con los trabajadores de



empaques era mayor y significativa que con los trabajadores de campo. No se observaron diferencias en tiempo de reacción y en memoria inmediata auditiva comparando los protegidos con los no-protegidos ni con los subgrupos de trabajadores de campo y trabajadores de empaque.



Cuadro 17.
Resultados en pruebas neuroconductuales cognitivas de trabajadores bananeros expuestos a clorpirifos (protegedores) versus trabajadores no expuestos. Trabajadores bananeros, La Lima, Honduras, octubre 2003.

Prueba	Protegedores promedio (DE)	No- protegedores promedio (DE)	Diferencia cruda	Beta*	p	95% IC	R ²
Tiempo reacción simple (ms)	278 (48)	275 (47)	3	-	-	-	-
- ln tiempo de reacción	5.6 (0.2)	5.6 (0.2)	0.01	0.02 [§]	0.52	-0.05, 0.09	0.05
Memoria dígitos en el mismo orden	3.8 (1.6)	3.9 (1.7)	-0.1	-0.2	0.50	-0.9, 0.4	0.15
Dígito – símbolo (#)	30.2 (11.9)	33.8 (12.8)	-3.6	-4.9	0.05	-9.8, -0.1	0.22
Sendero-A (s)	78.0 (56.1)	67.5 (32.6)	10.6	-	-	-	-
- ln sendero	4.25 (.045)	4.13 (0.43)	0.12	0.16 [†]	0.07	-0.01, 0.33	0.17

*Diferencia ajustada por edad, educación, pérdida conocimiento, agudeza visual, alcohol, solventes, otros plaguicidas

[§] Tomando el exponente de la beta para la prueba de tiempo de reacción simple eso resulta en un factor 1.02 (95% CI 0.95, 1.09), lo cual quiere decir que el tiempo de reacción de los protegedores, en promedio, es un 2% más lento que los no expuestos.

[†] La beta de 0.16 resulta en un factor 1.17 (95% CI 0.99, 1.39), lo cual quiere decir que los protegedores son, en

Las colinesterasas plasmáticas eran predictores de los resultados del tiempo de reacción simple y la prueba de dígito-símbolo ($p = 0.07$ y 0.04 , respectivamente), y los niveles de TCP en orina de memoria de dígitos ($p = 0.10$). En general, las asociaciones entre los niveles de los tres biomarcadores y los resultados de los protegedores en las pruebas cognitivas no eran muy notorias (Cuadro 18).

Pruebas del sistema nervioso periférico

En relación con las *pruebas de función motora* se observó una peor ejecución de la prueba de nueve agujeros (estabilidad motora), pero la diferencia fue no significativa después de ajustar por factores de confusión. En las dinamometrías, se encontró que la fuerza de agarre de ambas manos estaba levemente disminuida en los protegedores comparado con los no-protegedores, pero no significativamente. La fuerza de pinza palmar y pinza de llave estaba

Cuadro 18.
Relación de tres biomarcadores con los resultados en cuatro pruebas neuroconductuales
cognitivas de trabajadores bananeros expuestos a clorpirifos (protegedores).
La Lima, Honduras, octubre 2003.

Prueba	Beta*	Beta* estandarizada	p	95% IC	R ²
Tiempo de reacción simple (ln)					
- Colinesterasas plasmáticas (n = 46)	-0.126	-0.28	0.07	-0.263, 0.011	0.11
- Colinesterasas eritrocitarias (n = 24)	-0.026	-0.39	0.07	-0.055, 0.003	0.24
- TCP (n = 44)	0.00039	0.20	0.17	-0.0023, 0.0010	0.04
Memoria de dígitos					
- Colinesterasas plasmáticas (n = 46)	-0.29	-0.07	0.60	-1.36, 0.79	0.38
- Colinesterasas eritrocitarias (n = 24)	-0.01	0.02	0.94	-0.30, 0.28	0.46
- TCP (n = 44)	-0.05	0.23	0.05	-0.09, 0.00	0.43
Dígito - símbolo					
- Colinesterasas plasmáticas (n = 46)	9.67	0.30	0.04	0.55, 18.79	0.38
- Colinesterasas eritrocitarias (n = 24)	0.37	0.08	0.75	-2.06, 2.80	0.33
- TCP (n = 44)	-0.02	-0.14	0.34	-0.062, 0.022	0.36
Senderos – A (ln)					
- Colinesterasas plasmáticas (n = 46)	-0.035	-0.03	0.85	-0.398, 0.328	0.30
- Colinesterasas eritrocitarias (n = 24)	-0.025	-0.17	0.46	-0.095, 0.045	0.45
- TCP (n = 44)	0.0008	0.14	0.28	-0.0006, 0.0021	0.36

* Diferencia ajustada por edad, educación, pérdida conocimiento, agudeza visual, alcohol, solventes, otros plaguicidas.

reducida significativamente en ambas manos para protegedores, pero no la fuerza de pinza lateral (Cuadro 19). En cuanto a las *pruebas sensoriales* del sistema nervioso periférico, los protegedores tenían un umbral de sensibilidad vibrotáctil más bajo (esto es, mejor capacidad de distinguir vibraciones), que los no-protegedores, sobre todo en el dedo gordo del pie. Después de ajustar por factores de confusión, este hallazgo no fue significativo. En la prueba de distinción de contraste visual cercano, no se observaron diferencias importantes entre los trabajadores expuestos y no expuestos (cuadro 19).

Cuadro 19.
Comparación entre resultados de pruebas del sistema nervioso periférico de trabajadores bananeros
expuestos a clorpirifos (protegedores) versus trabajadores no expuestos.

DE: desviación estándar.
La Lima, Honduras, octubre, 2003.

	Protegedores Promedio (DE)	No-expuestos Promedio (DE)	Diferencia cruda	p	Beta*	95% IC	R ²
Estabilidad motora (Nueve agujeros)							
Mano dominante - # veces tocando	102.8 (33.9)	90.2 (29.5)	12.6	0.10	3.0	-11.7, 17.7	0.24
Mano no-dominante - # veces tocando	102.8 (31.3)	86.8 (36.4)	16.0	0.05	7.8	-8.2, 23.9	0.16
Fuerza de manos Dinamometría de agarre							
- Mano dominante (promedio de tres)	41.9 (6.4)	43.4 (6.7)	-1.5	0.26	-0.7	-3.5, 2.2	0.10
- Mano no-dominante (promedio de tres)	40.8 (5.8)	41.7 (6.4)	-0.8	0.51	-0.3	-2.9, 2.3	0.10
Fuerza de dedos Dinamometría de pinza							
Mano dominante							
- Palmar (promedio de tres)	18.2 (2.7)	19.4 (2.8)	-1.2	0.04	-1.2	-2.4, 0.0	0.11
- Lateral (promedio de tres)	15.8 (2.4)	16.2 (3.6)	-0.4	0.50	-0.2	-1.4, 1.1	0.13
- Llave (promedio de tres)	19.4 (2.5)	20.8 (3.2)	-1.4	0.02	-0.9	-2.0, 0.3	0.22
Mano no-dominante							
- Palmar (promedio de tres)	18.2 (2.6)	19.3 (2.7)	-1.2	0.03	-1.0	-2.1, 0.1	0.14
- Lateral (promedio de tres)	15.5 (2.6)	15.6(3.0)	-0.1	0.86	-0.4	-0.8, 1.6	0.14
- Llave (promedio de tres)	19.1 (2.6)	20.4 (2.8)	-1.3	0.02	-1.0	-2.1, 0.2	0.14
Sensibilidad vibrotáctil (Vibratrón II)							
Dedo índice	1.68 (0.66)	1.81 (0.61)	-0.13	0.31	-0.10	-0.35, 0.14	0.12
Dedo gordo pie	1.94 (0.58)	2.29 (0.90)	-0.35	0.03	-0.25	-0.57, 0.07	0.10
Constraste visual cercano (Vistech 6000) (ciclos por grado)							
A) 1.5 cpd	59.2 (8.8)	57.3 (8.5)	1.9	0.25	2.2	-1.6, 6.0	0.11
B) 3.0 cpd	73.8 (13.3)	72.9 (12.8)	0.4	0.72	1.0	-4.3, 6.3	0.13
C) 6.0 cpd	81.3 (17.7)	80.9 (18.6)	0.4	0.66	-1.6	-8.9, 5.6	0.25
D) 12.0 cpd	66.6 (21.7)	65.5 (23.2)	1.1	0.37	-3.7	-11.9, 4.4	0.38
E) 18.0 cpd	23.4 (8.7)	23.4 (8.2)	0.0	0.47	-1.2	-4.4, 2.1	0.31

* Diferencia ajustada por edad, educación, ingesta de alcohol, índice de masa corporal, exposición a solventes, exposición a vibración para las pruebas de función motora. Para vibrometría también grado de callosidad y para contraste visual también agudeza visual y otros plaguicidas.

Se observó una asociación entre la pérdida de contraste visual cercano en los ciclos de 1.5, 3 y 6 grados con niveles de TCP en orina. Las colinesterasas plasmáticas y eritrocitarias no predecían la capacidad de distinguir contrastes (Cuadro 20).

Cuadro 20.
Resultados en prueba de contraste visual cercano (Vistech 6000) de trabajadores bananeros expuestos a clorpirifos (protegedores) en relación con los niveles de tres biomarcadores.

	Contraste visual cercana (ciclos por grado)	Beta*	95% IC	p R ²	
<i>Colinesterasas plasmáticas</i> (promedio = 1.58, rango 0.77-2.56)	A) 1.5 cpd	-0.10	-4.46 – 4.66	0.97	0.10
	B) 3.0 cpd	-0.68	-7.05 – 5.69	0.83	0.13
	C) 6.0 cpd	1.13	-7.55 – 9.81	0.80	0.25
	D) 12.0 cpd	5.92	-3.78 – 15.62	0.23	0.38
	E) 18.0 cpd	3.31	-0.50 – 7.11	0.14	0.33
Todos (n = 86)					
<i>Colinesterasas eritrocitarias</i> (promedio = 29.6, rango 21.8 – 37.8)	A) 1.5 cpd	-0.33	-1.05 – 0.39	0.37	0.16
	B) 3.0 cpd	-0.41	-1.50 – 0.69	0.46	0.22
	C) 6.0 cpd	0.06	-1.32 – 1.44	0.93	0.38
	D) 12.0 cpd	0.35	-1.11 – 1.83	0.63	0.51
	E) 18.0 cpd	-0.02	-0.62 – 0.58	0.95	0.42
Todos (n = 59)					
TCP Todos (n = 83)	A) 1.5 cpd	0.018	0.0002 – 0.036	0.05	0.17
	B) 3.0 cpd	0.022	-0.004 – 0.048	0.10	0.15
	C) 6.0 cpd	0.012	-0.023 – 0.048	0.51	0.25
	D) 12.0 cpd	-0.001	-0.047 – 0.034	0.75	0.35
	E) 18.0 cpd	0.003	-0.013 – 0.019	0.72	0.29
Protegedores (n = 39)	A) 1.5 cpd	0.036	0.058 – 0.066	0.02	0.31
	B) 3.0 cpd	0.051	0.002 – 0.101	0.04	0.21
	C) 6.0 cpd	0.053	-0.011 – 0.117	0.10	0.23
	D) 12.0 cpd	0.013	-0.062 – 0.885	0.72	0.29
	E) 18.0 cpd	0.022	-0.001 – 0.051	0.12	0.35

* Diferencia ajustada por edad, agudeza visual, solventes, otros plaguicidas

Discusión

Este estudio es el primero que evalúa efectos neurológicos en un grupo de trabajadores agrícolas expuestos al clorpirifos en un país tropical en desarrollo. Los resultados muestran 1), que los trabajadores que laboran en la protección de la fruta, los protegedores, tienen exposición al clorpirifos y 2), que esta exposición se asocia significativamente a excesos de síntomas agudos y crónicos, así como a deficiencias en la ejecución de varias pruebas de percepción visomotora y fuerza motora, mientras que no se encontraron diferencias considerables entre los expuestos y no expuestos en el dominio sensorial. Para los síntomas agudos, síntomas crónicos y percepción visomotora se encontró una relación lineal con los niveles de colinesterasas plasmáticas, altamente significativa, lo cual indica que existe una relación causal entre la exposición a clorpirifos y estos efectos.

Validez del estudio

El estudio tiene varias fortalezas. Una es la selección de la población de estudio. Los protegedores en la producción del banano conforman una población expuesta al clorpirifos bien definida. Se evitó la inclusión selectiva de trabajadores que se sienten más afectados al examinar a todos los protegedores de tres fincas. En general, todos los participantes creían estar expuestos. En las entrevistas y grupos focales se evidenció que no solo los protegedores estaban preocupados por la introducción de las bolsas con clorpirifos, sino también los trabajadores de campo y de la empacadora, quienes opinaban estar expuestos a través del aire y manipulación de restos de la bolsa. El alto índice de participación tanto de los trabajadores expuestos como los no-expuestos indica que un sesgo de selección es improbable.

Otra fortaleza es que el grupo de referencia también consiste de trabajadores bananeros, de la misma región y el mismo estrato socioeconómico, lo cual minimiza sesgos de confusión. Una ventaja particular para estudiar la exposición a clorpirifos y sus efectos en los trabajadores bananeros hondureños fue que no había exposición simultánea con plaguicidas inhibidores de la colinesterasa. La razón principal era que las bananeras en esta zona de Honduras, contrario a plantaciones en otras partes de América Central, no han utilizado nematicidas y muchos trabajadores habían trabajado toda o la mayor parte de su vida laboral en la compañía bananera. También el contacto previo con organofosforados, según auto-reporte, fue infrecuente y estaba igualmente distribuido sobre los grupos expuestos y no expuestos (ver Cuadro 2). Las múltiples exposiciones a otros plaguicidas en trabajadores bananeros son,

sin embargo, un factor de confusión potencial. Una proporción alta de los trabajadores (71% de los protegedores y 63% de los no protegedores) reportó exposición previa a plaguicidas que no eran inhibidores de la colinesterasa (en el trabajo, en la parcela propia o en el hogar), pero se controló en los análisis multivariados.

De los diferentes dominios del sistema nervioso, el dominio de afecto parece ser el más sensible al impacto de clorpirifos o es el más fácil para demostrar efecto (Delgado et al, 2004). Este estudio encontró efectos en los dominios cognitivos y motoras, pero un estudio más grande con mayores mediciones de exposición podría haber investigado con más detalle y precisión las relaciones entre variables de exposición y efectos cognitivos y periféricos.

Los examinadores que aplicaban las pruebas neuroconductuales no sabían si el participante era un protegedor o no-protegedor. Por eso, no hubo influencia del examinador sobre los resultados.

Exposición

Los métodos cuantitativos de exposición empleados en el estudio (TCP, limpieza de piel, colinesterasas plasmáticas y colinesterasas eritrocitarias) mostraron, cada uno, de manera inequívoca que los protegedores están expuestos a clorpirifos a pesar del uso de EPP (Cuadros 5, 6 y 7). No existen estudios previos de mediciones higiénicas de partículas de las bolsas o de concentraciones de clorpirifos en el aire de plantaciones bananeras, ni evaluaciones de exposición dérmica y respiratoria externa en protegedores para poder saber con exactitud cómo ocurre tal exposición. Sin embargo, un estudio pequeño en Costa Rica encontró clorpirifos en polvo doméstico y colchones de casas colindantes con una plantación de banano (Zuurbier et al, 2002), lo cual sugiere el transporte del clorpirifos a través del aire. En el presente estudio, no obtuvimos permiso para hacer observaciones y mediciones directamente en las plantaciones. A pesar de esto, el estudio da algunas respuestas a las incógnitas.

Se mostró contaminación de la piel, a pesar del EPP, en las manos, antebrazos y alrededor de la boca y la nariz (Cuadro 6). La EPA ha documentado un NOAEL (nivel donde no se observa ningún efecto adverso) de 0.03 mg/kg/d para exposición dermal en ratas. Aplicando los factores de seguridad para diferencias entre especies y individuos, eso resulta en un nivel aceptable para exposición dermal de 0.3 mg/kg/d. El peso promedio de los trabajadores fue 65 kg, resultando en un nivel aceptado según la EPA de 19.5 mg por día. En los tres trabajadores a quienes se removieron residuos en parte de su piel potencialmente expuesta, los residuos sumaron entre 2.2 y 4.3mg, niveles que no excederían esta norma aún considerando que solamente un parte de la superficie corporal fue medida.

La presencia de residuos detectables en la piel cerca de la boca y la nariz indica que puede

haber ocurrido inhalación y contaminación oral. La bolsa con clorpirifos se acerca a la boca y la nariz cada vez que el protegedor amarra una bolsa. Un escenario factible es que el trabajador respira vapores de clorpirifos o inhala partículas de la bolsa con clorpirifos suspendidas en el aire. Mascarillas pueden estar mal ajustadas y los filtros saturados; el trabajador puede quitarse la mascarilla ante el calor sofocante. El esfuerzo físico para subir y bajar escaleras en clima caliente con PPE y bolsas puede aumentar la frecuencia respiratoria, aumentando la exposición. La ingesta de pequeñas cantidades también parece factible al tragar estas partículas cuando llegan a las vías respiratorias superiores o al sacudir la bolsa o al entrar la bolsa en contacto directo con la boca durante la colocación sobre la fruta. Comer en el campo sin lavarse las manos puede ser otra fuente de contaminación oral.

Una regla de oro en higiene ocupacional es que el EPP debe considerarse una medida de protección temporal. Sin embargo, en las plantaciones incluidas en este estudio el uso de EPP se ha utilizado como una estrategia de seguridad permanente. Además, no se implementó un programa de seguridad que incluyan reglas básicas de seguridad respiratoria como ajuste individual de las mascarillas y capacitación continua en el uso, mantenimiento y almacenamiento de las mismas.

Intoxicación aguda

El hallazgo predominante de este estudio fue el exceso de síntomas somáticos en los protegedores comparado con los no-protegedores (ver Cuadro 9). Estos síntomas son compatibles con intoxicación aguda leve o subclínica con compuestos inhibidores de la colinesterasa. Algunos de estos síntomas son inespecíficos y pueden ocurrir también en otras enfermedades comunes, como gripes y trastornos gastrointestinales. Sin embargo, la diferencia entre expuestos y no-expuestos era grande y los síntomas de mayor diferencia ($RP > 1.8$) son típicos de un cuadro de sobre-estimulación colinérgica por plaguicida organofosforado con hipersecreción (salivación, secreción por la nariz, sudoración anormal y lagrimeo) y contracción de músculo liso (cólico abdominal, diarrea, vómito y visión nublada por miosis). Se puede pensar que los protegedores, concientes de su exposición, sistemáticamente hayan sobre-reportado síntomas. Sin embargo, los niveles de colinesterasas plasmáticas predecían en forma significativa ($p = 0.008$) el número y la frecuencia de los síntomas de intoxicación aguda (ver Cuadro 11). Lo que no es compatible con un sesgo de este tipo y confirma la ocurrencia de excesos de síntomas entre los protegedores. El uso del Test-mate kit ha sido cuestionado por ser sensible a temperatura bajo 25° C (Oliveira et al, 2002). En nuestro estudio, la temperatura fue estable a 23° C y los resultados son consistentes internamente. En el caso de que hubo alguna mala clasificación de la actividad colinesterásica, ésta no es diferencial y solo oscurecería la asociación. En otras palabras, los efectos verdaderos serían aún mayores que los que se observaron. Los resultados de

este estudio indican que los protegedores sufren una intoxicación subclínica o leve con clorpirifos, con manifestaciones de tipo muscarínico (hipersecreción glandular, disfunción del músculo liso), nicotínico (fasciculaciones, calambres) y del sistema nervioso central (cefalea, mareos, somnolencia).

Llama la atención la severidad de los síntomas, con los niveles de TCP pues no son mayores que en los estudios de los trabajadores en los Estados Unidos (Steenland et al, 2000; Albers et al, 2004a). El TCP indica exposición muy reciente (vida media 27 horas, o sea, del día anterior) y puede ser que la exposición de los trabajadores hondureños, 6 días a la semana con muy pocos descansos, es más sostenida que la de los trabajadores estadounidenses. Otra hipótesis es que el estrés térmico debido al trabajo físico extenuante en las condiciones tropicales interactúa con la exposición a este neurotóxico exacerbando los síntomas.

No tuvimos acceso a los niveles individuales de colinesterasas de pre-exposición para evaluar cambios en los trabajadores de campo y empacadora como consecuencia de exposición indirecta. Ninguno de los trabajadores de campo tenían niveles detectables de TPC en orina (nivel de detección 19 mg/L) y el promedio de la colinesterasa plasmática de este grupo era más alto que el de los trabajadores de empaque ($p = 0.07$), lo cual sugiere que las exposiciones en estos trabajadores son bajas. Un trabajador de la empacadora que recibe la fruta tenía residuos cuantificables de TPC en orina, lo cual evidencia la posibilidad de que estos trabajadores entren en contacto con el clorpirifos. La gradiente que se observó en la frecuencia de los síntomas según las categorías de exposición (protegedores > campo > empaque) para la mitad de los síntomas agudos (cuadro 10), y de los resultados en las pruebas visomotoras de dígito-símbolo y Senderos-A, es un hallazgo preocupante y amerita ser abordado con mayor profundidad. Con base en los resultados de este estudio, no podemos asegurar que nuestro grupo no-expuesto es realmente no-expuesto. El promedio de niveles de colinesterasas plasmáticas en los no-protegedores fue de 1.74 UI/ml, lo cual contrasta con 2.22 UI/ml en un estudio en Costa Rica que utilizó el mismo método (Wesseling et al, 2002).

Efectos neuroconductuales del sistema nervioso central

Los protegedores obtuvieron puntajes por debajo de los no-protegedores en las dos pruebas visomotoras, Dígito-símbolo y Sendero-A, con $p = 0.05$ y $p = 0.07$ respectivamente. No hubo diferencias entre los grupos en el tiempo de reacción y la memoria auditiva inmediata. Otros estudios han observado una reducción en la capacidad visomotora después de intoxicaciones con organofosforados en dígito-símbolo y algunos también en senderos (Savage et al, 1987; Rosenstock et al, 1991; Steenland et al, 1994; Wesseling et al, 2002; Delgado et al, en prensa) así como en trabajadores con exposición crónica a organofosforados (Stephens

et al, 1995; Stokes et al, 1995; Farahat et al, 2003), pero no en el estudio de aplicadores contra termitas (Steenland et al, 2000). Al restringir los análisis a los protegedores, los niveles de colinesterasas plasmáticas predecían el tiempo de reacción y los puntajes para dígito-símbolo, las colinesterasas eritrocitarias eran predictores del tiempo de reacción y los niveles de TCP de los puntajes de memoria de dígitos. Ninguno de los tres biomarcadores de exposición se asociaba con el tiempo requerido para realizar la prueba de Senderos-A. Es difícil interpretar los resultados en relación con los biomarcadores, pero es claro que, como mínimo, esta población de trabajadores con exposición crónica al clorpirifos a niveles bajos tiene significativamente disminuida su capacidad visomotora.

Además de síntomas de intoxicación aguda, los protegedores también tenían un exceso de síntomas neuropsiquiátricos en los cuestionarios Q-16 y IBS. El Q-16 y el IBS miden efectos crónicos, pero tienen componentes de síntomas somáticos que pueden ser también manifestaciones subclínicas de intoxicación con organofosforados (mareos, problemas estomacales, nerviosismo, problemas para dormir, falta de apetito, palpitaciones, opresión o dolores en el pecho, sudoraciones). En los protegedores no encontramos una relación entre tiempo de exposición (medido en meses de laborar con la bolsa) y prevalencia de síntomas, pero había poca variabilidad en el tiempo de exposición y la presencia simultánea de síntomas agudos podría enmascarar el cuadro crónico. La población de protegedores era joven (solo fueron incluidos menores de 50 años) y el período de exposición (máximo 15 meses) era muy corto para poder observar efectos retardados que se manifiestan en edad avanzada.

Como se ha observado también en otros estudios, en la población de protegedores los síntomas observados pertenecen a muchas esferas y hay intercorrelación de los síntomas. Síntomas han sido señalados como ‘sujetivos’ y por eso de menor valor que pruebas neuroconductuales o signos clínicos ‘objetivos’ (Horowitz, 2002). Sin embargo, los síntomas son muy reales para las personas que los padecen (Wegman, 1994). La consistencia en las respuestas a preguntas similares en los dos cuestionarios fue aceptable. A parte de los síntomas somáticos, síntomas relacionados con concentración, tristeza y enojo estaban significativamente aumentados en ambos cuestionarios. Es notorio que ‘dificultad para abotonar la camisa’, un síntoma de neuropatía periférica franca poco probable en trabajadores activos, tiene muy baja prevalencia y no estaba aumentado en protegedores respecto a no-protegedores. Esto confirma que el reporte de síntomas por parte de los trabajadores corresponde a fenómenos físico-síquicos verdaderos.

‘La presencia de síntomas’ ha sido el efecto más consistente en los estudios que han evaluado efectos de plaguicidas organofosforados, como en América Central, y en muchos es el efecto más dominante (Savage et al, 1987; Rosenstock et al, 1991; Steenland et al, 1994; London et al, 1998; Stallones & Beseler, 2002; Steenland et al, 2000; Wesseling et al, 2002; Delgado et al, 2004). El único estudio que no encontró un exceso de síntomas comparado con

trabajadores no-expuestos fue el estudio de Albers et al (2004c), pero el enfoque principal de este estudio fue la detección de daño neurológico clínico y no la detección de alteraciones subclínicas. En el estudio de aplicadores de clorpirifos contra termitas en los Estados Unidos, los síntomas fueron el hallazgo más dominante e incluyeron problemas de memoria, estados emocionales, fatiga y pérdida de fuerza muscular. El hecho que la frecuencia fue más alta en aplicadores sin exposición durante la última semana y con niveles de TCP en orina más bajos (promedio 55 mg/g creatinina) podría indicar cronicidad (Steenland et al, 2000).

En años recientes, la exposición a plaguicidas organofosforados ha sido vinculada a depresión y suicidio en algunos estudios (London et al, en prensa). Estudios en animales de laboratorio han mostrado relación entre exposición a organofosforados y alteraciones de la serotonina, un agente neurotransmisor en el sistema nervioso central, la cual está implicada también en depresión y suicidio en seres humanos. Además, algunos estudios epidemiológicos ecológicos han observado una vinculación causal entre organofosforados y suicidio. En nuestros trabajadores encontramos la prevalencia de tristeza era 96 y 62% mayor en los protegedores que en los no-protegedores en el Q-16 en el IBS, respectivamente. En particular, los protegedores respondieron cinco veces más frecuentemente ‘sí’ a la pregunta: “En el último mes usted... ¿Ha tenido pensamientos de poner fin a su vida?”. Fue el síntoma con mayor RP entre los 53 del IBS.

Un síntoma crónico importante que no formó parte de los cuestionarios estandarizados, fue la pérdida de peso reciente. Los protegedores pesaban significativamente menos que los no-protegedores, sus tallas eran parecidas. El trabajo físico más duro de los protegedores podría ser una explicación, especialmente al compararlos con los trabajadores de la empacadora cuya labor es más estática. Sin embargo, no había diferencia significativa en peso entre los trabajadores de campo, igualmente móviles que los protegedores, y los de la empacadora. Esto podría ser un efecto de movilizarse con equipo de protección en condiciones climáticas tropicales o un efecto directo de exposición crónica al clorpirifos, o una combinación de ambos factores.

Efectos del sistema nervioso periférico

El clorpirifos es un plaguicida que en el ámbito experimental induce neuropatía retardada en gallinas solo a concentraciones encima de la dosis letal media (Lotti et al, 1986). Sin embargo, en humanos hay reportes de casos (Lotti et al, 1986; Aiuto et al, 1993) de OPIDN después de intoxicaciones agudas severas (Miranda, 2003) y una serie de casos después de exposición ambiental (Kaplan et al, 1993). Algunos estudios epidemiológicos han mostrado neuropatía clínica (Miranda, 2003) y déficits sensoriales o motores subclínicos después de intoxicaciones severas con organofosforados incluyendo clorpirifos (McConnell et al, 1994; Miranda et al, 2004).

Estudios recientes han encontrado neuropatías asociadas a la exposición a otros organofosforados en agricultores que bañan a ovejas en Inglaterra. Esas neuropatías tienen un perfil distinto a la neuropatía retardada que se observa después de intoxicaciones agudas y se ha emitido la hipótesis que tienen los mismos mecanismos fisiopatológicos subyacentes que los efectos del sistema nervioso central observados en relación con exposiciones crónicas a niveles bajos (Jamal et al, 2002a y 2002b). En este estudio aplicamos las pruebas de fuerza motora y capacidad de distinción de vibración para probar la hipótesis de que la exposición crónica al clorpirifos a niveles bajos produce neuropatía periférica. Solo detectamos una fuerza motora de pinza de llave y de pinza palmar significativamente disminuidas en los protegedores comparado con el grupo no-expuesto. Los síntomas relacionados con alteraciones sensoriales no eran más frecuentes entre los protegedores que entre los no-protegedores. Además, los resultados de la capacidad de contraste visual cercano son difíciles de interpretar. El contraste visual cercano no era diferente para los grupos de expuestos y no-expuestos, pero los niveles de TCP significativamente predecían los resultados de ciclos por grado 1.5, 3.0 y 6.0. Es posible que exposiciones muy recientes alteran el contraste visual cercano, lo cual fue observado recientemente en un estudio con voluntarios humanos expuestos a campos electromagnéticos por una hora (de Vocht et al, 2003). Sin embargo, con la fuerza de pinza lateral normal, la fuerza de agarre solo levemente disminuido y la discriminación vibratoria mejor, no se puede concluir en este momento que haya efectos claros sobre el sistema nervioso periférico. Necesitamos hacer análisis estadísticos adicionales con los resultados actuales, y posiblemente pruebas adicionales para aclarar el panorama (Jamal et al, 2002b; Horowitz, 2001).

En síntesis, el estudio demuestra que los protegedores están expuestos a clorpirifos. No se puede descartar que los trabajadores de campo y de la empacadora estén también expuestos, pero sí a niveles menores. No se conoce las rutas de exposición pero es probable que en la exposición intervienen las vías dérmica, respiratoria y oral. Es evidente que los protegedores sufren una intoxicación subclínica o leve. También sufren efectos crónicos del sistema nervioso central que se manifiestan a través de déficit en pruebas de percepción y rapidez visomotora y excesos de síntomas neurotóxicos y neuropsiquiátricos crónicos, con pensamientos tipo suicida. Para saber si hay efectos sobre el sistema nervioso periférico se necesita realizar más análisis de los datos ya recolectados y posiblemente aplicar pruebas adicionales. Este estudio mide exposiciones y efectos y los presenta en forma de números que se pueden comparar. Sin embargo, los números no pueden reflejar qué significan para los trabajadores la exposición, los síntomas y la reducción en la capacidad mental y física para su vida diaria. Fue la disminución de calidad de vida que impulsó a los protegedores a buscar una evaluación de sus condiciones laborales y los efectos sobre su salud.

Conclusiones principales

- Los protegedores están expuestos a clorpirifos a niveles desconocidos, pero considerables, por vía dérmica y probablemente por vía respiratoria y oral, a pesar del EPP.
- No se puede descartar que los trabajadores de campo y de la empacadora estén expuestos, pero a niveles menores.
- Los protegedores tienen síntomas agudos evidentes, debido a exposición prolongada a clorpirifos.
- Los protegedores también manifiestan excesos de síntomas neurotóxicos y neuropsiquiátricos crónicos, lo que incluye falta de concentración, tristeza, y pensamientos de autoeliminación.
- Los protegedores tienen manifestaciones somáticas importantes, como falta de apetito, pérdida de peso, insomnio, cefalea y problemas sexuales.
- Los protegedores manifiestan efectos crónicos neuroconductuales del sistema nervioso central con reducción de la percepción y rapidez visomotora.
- Hay disminución de la fuerza motora de pinza, pero los efectos sobre el sistema nervioso periférico son, por el momento, inconclusos.
- No existe en el mundo una evaluación válida de riesgo del trabajo de protegedor. Aunque este estudio es solo un paso en la caracterización y cuantificación de la exposición y los efectos, los resultados indican que esta labor, tal como se lleva a cabo en este momento, implica riesgos inaceptables para la salud de los trabajadores y debe descontinuarse.

Reconocimientos y agradecimientos

Los autores agradecen a todos los trabajadores que participaron en el estudio, a los funcionarios de SITRATERCO que ayudaron en la ejecución, especialmente a Gloria García. También gracias a Jesper Nielsen del SiD por su apoyo, y a Thora Brendstrup del SiD y Berna van Wendel del IRET por su revisión cuidadosa del documento.

Referencias

Albers JW, Cole P, Greenberg RS, Mandel JS, Monson RR, Ross JH, Snodgrass WR, Spurgeon A, van Gemert M.. *Analysis of chlorpyrifos exposure and human health: expert panel report*. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 1999;2:301-24.

Albers JW, Garabrant DH, Schweitzer S, Garrison RP, Richardson RJ, Berent S. *Absence of sensory neuropathy among workers with occupational exposure to chlorpyrifos*. Muscle Nerve 2004;29:677-86.a

Albers JW, Garabrant DH, Schweitzer SJ, Garrison RP, Richardson RJ, Berent S *The effects of occupational exposure to chlorpyrifos on the peripheral nervous system: a prospective cohort study*. Occup Environ Med 2004;61:201-11.b

Albers JW, Berent S, Garabrant DH, Giordani B, Schweitzer SJ, Garrison RP, Richardson RJ. *The effects of occupational exposure to chlorpyrifos on the neurologic examination of central nervous system function: a prospective cohort study*. J Occup Environ Med 2004;46:367-78.c

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Adult environmental neurobehavioral test battery (AENTB), examiner training manual*. Atlanta: Public Health Service, 1993.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Adult environmental neurobehavioral test battery (AENTB), examiner training manual*. Atlanta: Public Health Service, 1993.

Amador R, Lundberg I, Escalona E. *Development of a questionnaire in Spanish on neurotoxic symptoms*. Am J Ind Med 1995;28:505-20.

Bradman MA, Harnly ME, Draper W, Seidel S, Teran S, Wakeham D, Neutra R. *Pesticide exposures to children from California's Central Valley: results of a pilot study*. J Expo Anal Environ Epidemiol 1997;7:217-34.

Burns C, Cartmill J, Powers S, lee K. *An update of the morbidity experience among employees potentially exposed to chlorpyrifos*. Occup environ Med 1998;55:65-70.

Carod-Artal FJ, Speck-Martins C. *Late onset polyneuropathy due to exposure to organophosphates*. Rev Neurol 1999;29:123-7.

- Comisión Interinstitucional. *Informe (de la investigación de la denuncia pública en torno a los efectos que a la salud de los trabajadores tiene la bolsa de polietileno tratada por el plaguicida clorpirifos)*. Secretaría de Estado en los Despachos de Agricultura y Ganadería, Secretaría de Estado en los Despachos de Recursos Naturales y Ambiente, Secretaría de Estado en el Despacho de Salud, Secretaría de Estado en los Despachos de Trabajo y Seguridad Social. Tegucigalpa, 2002.
- Davis DL, Ahmed AK. *Exposures from indoor spraying of chlorpyrifos pose greater health risks to children than currently estimated*. Environ Health Perspect 1998;106:299-301.
- Delgado E, McConnell R, Miranda J, Keifer M, Lundberg I, Partanen T, Wesseling C. *A two-year follow-up of central nervous system effects of acute organophosphate poisoning*. Scand J Work Environ Health 2004;30:362-70.
- Derogatis LR, Spencer PM. *The brief symptom inventory: administration, scoring and procedures manual - I*. Baltimore: Johns Hopkins University School of Medicine, 1982.
- de Vocht F, van-Wendel-de-Joode B, Engels H, Kromhout H. *Neurobehavioral effects among subjects exposed to high static and gradient magnetic fields from a 1.5 Tesla magnetic resonance imaging system—a case-crossover pilot study*. Magn Reson Med 2003;50:670-4.
- Elmore R, Arcury T. *Pesticide exposure beliefs among Latino farmworkers in North Carolina's christmas tree industry*. Am J Ind Med 2001;40:153-160.
- Eriksson P. *Developmental neurotoxicity of environmental agents in the neonate*. Neurotoxicology 1997;18:719-26.
- Farahat TM, Abdelrasoul GM, Amr MM, Shebl MM, Farahat FM, Anger WK. *Neurobehavioral effects among workers occupationally exposed to organophosphorous pesticides*. Occup Environ Med 2003;60:279-86.
- Gainsburg AP. *A new contrast sensitivity test chart*. Am J Optom Physiol Opt 1984;61:403-7.
- Gallo MA, Lawryk NJ. *Organic phosphorus pesticides*. In: Hayes W, Laws ER (eds). Handbook of pesticide toxicology, Vol 2, Classes of pesticides. San Diego, CA: Academic Press Inc., 1991.
- Gerr FE, Letz R. *Reliability of a widely used test of peripheral cutaneous vibration sensitivity and a comparison of two testing protocols*. Br J Ind Med 1988;45:635-9.
- Gurunathan S, Robson M, Freeman N, Buckley B, Roy A, Meyer R, Bukowski J, Lioy PJ. *Accumulation of chlorpyrifos on residential surfaces and toys accessible to children*. Environ Health Perspect 1998;106:9-16.

- Health Council of the Netherlands: Committee on Updating of Occupational Exposure Limits. *Chlorpyrifos*; Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2000/15OSH/067; 2003.
- Hogstedt C, Andersson K, Hane M. *A questionnaire approach to the monitoring of early disturbances in central nervous functions*. In: Aitio R, Riinimaki K, Vainio H (eds). *Biological monitoring and surveillance of workers exposed to chemicals*. Washington: Hemisphere Publishing Corporation; 1984.
- Icenogle LM, Christopher NC, Blackwelder WP, Caldwell DP, Qiao D, Seidler FJ, Slotkin TA, Levin ED. *Behavioral alterations in adolescent and adult rats caused by a brief subtoxic exposure to chlorpyrifos during neurulation*. *Neurotoxicol Teratol* 2004;26:95-101.
- Jamal GA, Hansen S, Julu POO. *Low level exposures to organophosphorus esters may cause neurotoxicity*. *Toxicol* 2002;181-182:23-33. (a)
- Jamal GA, Hansen S, Pilkington A, Buchanan D, Gillham RA, Abdel-Azis M, Julu PO, Al-Rawas SF, Hurley F, Ballantyne JP. *A clinical neurological, neurophysiological, and neuropsychological study of sheep farmers and dippers exposed to organophosphate pesticides*. *Occup Environ Med* 2002;59:434-41. (b)
- Kaplan JG, Kessler J, Rosenberg N, Pack D, Schaumburg HH. *Sensory neuropathy associated with Dursban (chlorpyrifos) exposure*. *Neurology* 1993;43:2193-6.
- Loewenherz C, Fenske RA, Simcox NJ, Bellamy G, Kalman D. *Biological monitoring of organophosphorus pesticide exposure among children of agricultural workers in central Washington State*. *Environ Health Perspect* 1997;105:1344-53.
- London L, Nell V, Thompson M-L, Myers JE. *Effects of long-term organophosphate exposures on neurological symptoms, vibration sense and tremor among South African farm workers*. *Scand J Environ Health* 1998;24:18-24.
- London L, Flisher AJ, Wesseling C, Mergler D, Kromhout H. *Suicide and exposure to organophosphate insecticides: Cause or effect?* *Am J Ind Med*, en prensa.
- Lotti M, Moretto A, Zoppellari R, Dainese R, Rizzuto N, Barusco G. *Inhibition of lymphocytic neuropathy target esterase predicts the development of organophosphate-induced delayed polyneuropathy*. *Arch Toxicol* 1986;59:176-9.
- Lu C, Fenske RA, Simcox NJ, Kalman D. *Pesticide exposure of children in an agricultural community: evidence of household proximity to farmland and take home exposure pathways*. *Environ Res* 2000;84:290-302.

- Mathiowetz V. *Grip and pinch strength: normative data for adults*. Arch Phys Med Rehabil 1985;66:69-74.
- McConnell R, Keifer M, Rosenstock L. *Elevated quantitative vibrotactile threshold among workers previously poisoned with methamidophos and other organophosphate pesticides*. Am J Ind Med 1994;25:325-34.
- McConnell R, Cedillo L, Keifer M, Palomo MR. *Monitoring organophosphate insecticide exposed workers for cholinesterase depression: New technology for office or field use*. J Occup Med 1992;34:34-7.
- Meyer A, Seidler FJ, Slotkin TA. *Developmental effects of chlorpyrifos extend beyond neurotoxicity: critical periods for immediate and delayed-onset effects on cardiac and hepatic cell signaling*. Environ Health Perspect 2004;112:170-8.
- Miranda J. *Neurotoxicity after poisonings with organophosphate pesticides in Nicaragua*. Doctoral Thesis. Department of Public Health Sciences, Karolinska Institutet, Stockholm, 2003.
- Miranda J, McConnell R, Wesseling C, Cuadra R, Delgado E, Torres E, Keifer M, Lundberg I. *Muscular strength and vibration thresholds during two years after acute poisoning with organophosphate insecticides*. Occup Environ Med 2004;61:e4.
- OIT. *Directrices relativas a los sistemas de gestión de la seguridad y la salud en el trabajo*. ILOOSH 2001 ISBN 92-2-311634-1. Ginebra, Oficina Internacional del Trabajo, 2002.
- Oliveira G, Henderson JD, Wilson BW. *Cholinesterase measurements with an automated kit*. Am J Ind Med 2002;249-53.
- Panisset M. *Quantitative neurologic examination*. CINBIOSE ; Université du Québec a Montréal, 1996.
- Pilkington A, Buchanan D, Jamal GA, Gillham R, Hansen S, Kidd M, Hurley JF, Soutar CA. *An epidemiological study of the relations between exposure to organophosphate pesticides and indices of chronic peripheral neuropathy and neuropsychological abnormalities in sheep farmers and dippers*. Occup Environ Med 2001;58:702-10.
- Qiao D, Seidler FJ, Tate CA, Cousins MM, Slotkin TA. *Fetal chlorpyrifos exposure: adverse effects on brain cell development and cholinergic biomarkers emerge postnatally and continue into adolescence and adulthood*. Environ Health Perspect 2003;111:536-44.
- Reigart J, Roberts J. *Recognition and management of pesticide poisonings*. Fifth Edition. Washington, DC 20460, U.S. Environmental Protection Agency (EPA-735-R-98-003) 1999; 34-47.

- Reitan RM, Wolfson D. *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: theory and clinical interpretation*. Tucson: Neuropsychology Press, 1985.
- RESSCAD. *XVI Reunión del Sector Salud de Centroamérica y República Dominicana*. Acuerdo XVI RESSCAD-HON-09. Honduras, 2000.
- Rodezno R, Lundberg I, Escalona E. *Development of a questionnaire in Spanish on neurotoxic symptoms*. Am J Ind Med 1995;28:505-20.
- Rosenstock L, Keifer M, Daniell W, McConnell R, Claypoole K. *Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication*. Lancet 1991;338:223-7.
- Savage E, Keefe T, Heaton R, Lewis J, Burcar P. *Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning*. Arch Environ Health 1988;43:38-45.
- Simcox NJ, Fenske RA, Wolz SA, Lee IC, Kalman DA. *Pesticides in household dust and soil: exposure pathways for children of agricultural families*. Environ Health Perspect 1995;103:1126-34.
- Smegal DC. *Human health risk assessment: chlorpyrifos*. U.S. Environmental Protection Agency; Office of Pesticide Programs, Health Effects Division (7509C), 2000.
- Stallone L, Beseler C. *Pesticide illness, farm practices, and neurological symptoms among farm residents in Colorado*. Environ Res 2002;90 :89-97.
- Steenland K, Jenkins B, Ames R, O'Malley M, Chrislip D, Russo J. *Chronic neurological sequelae to organophosphate pesticide poisoning*. Am J Publ Health 1994;84:731-6.
- Steenland K, Dick RB, Howell RJ, Chrislip DW, Hines CJ, Reid TM, Lehman E, Laber P, Krieg EF Jr, Knott C. *Neurologic function among termiticide applicators exposed to chlorpyrifos*. Environ Health Perspect 2000;108:293-300.
- Stephens R, Spurgeon A, Calvert I, Beach J, Levy L, Berry H, et al. *Neuropsychological effects of long-term exposure to organophosphate in sheep dip*. Lancet 1995; 345:1135-9.
- Stokes L, Stark A, Marshall E, Narang A. *Neurotoxicity among pesticide applicators exposed to organophosphates*. Occup Environ Med 1995;52:648-53.
- Van Wendel de Joode B, Mergler D, Wesseling C, Henao S, Amador R, Castillo L. *Manual de pruebas neuroconductuales*. San José: IRET/UNA, CINBIOSE/Université à Montréal, PLAGSALUD/OPS-Costa Rica, CEST/Universidad de Carabobo. San José, Costa Rica: Organización Panamericana de la Salud, 2000.

- Villegas V. *Uso industrial del organofosforado clorpirifos y efectos en la salud de trabajadores expuestos*. Tesis de Maestría en Epidemiología. Posgrado de la Escuela de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica, 2003.
- Wechsler D. *Manual for Wechsler adult intelligence scale - revised*. New York: Psychological Corporation, 1981.
- Wegman D. *Investigations into the use of symptom reports for studying toxic epidemics*. In: Rantanen J, Lehtinen S, Kalimo R, Nordman H, Vainio H, Viikari-Juntura E (eds). *New epidemics in occupational health. Proceedings of the International Symposium on New Epidemics in Occupational Health*. 16-19 May, Helsinki. Finnish Institute of Occupational Health, People and Work Research Reports 1. 1994; 124-38.
- Wesseling C, Aragón A, Castillo L, Corriols M, Chaverri F, de la Cruz E, Keifer M, Monge P, Partanen T, Ruepert C, van Wendel de Joode B. *Consideraciones sobre plaguicidas peligrosos en América Central. Manejo Integrado de Plagas y Agroecología (Costa Rica)* 2003;68:7-18.
- Wesseling C, Keifer M, Ahlbom A, McConnell R, Moon JD, Rosenstock L, Hogstedt C. *Long-term neurobehavioral effects of mild poisoning with organophosphate and n-methyl carbamate pesticides among banana workers*. *Int J Occup Environ Health* 2002;8:27-34.
- World Health Organization (WHO). Office of Occupational Health. *Operational guide for the WHO neurobehavioral test battery*. Geneva: WHO, 1986.