

# **ESTUDIO BIOQUÍMICO-CLÍNICO EN PERSONAS OCUPACIONALMENTE EXPUESTAS A LA ACCIÓN DE AGROQUÍMICOS Y EFECTOS DE SU USO FRECUENTE SOBRE LA SALUD**

**Consuelo Sarabia Nuñez, Luisa Negrón Ballarte, María del Carmen Meléndez Serrano, Rocío Milagros Pérez González**

Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica  
Instituto de Química Biológica

## **RESUMEN**

Con el fin de evaluar las alteraciones con riesgo para la salud que parecen ocasionar algunos compuestos químicos usados en la agricultura, se ha investigado a 68 agricultores ocupacionalmente expuestos de la zona de Huando - Huaral (Lima).

Se determinó importantes enzimas de función hepática: la Colinesterasa plasmática (ChE), aplicando el método cinético adaptado por Wierner, la Glutamil transpeptidasa ( $\gamma$ GT), según el método de Szasz y las transaminasas (GOT y GPT) mediante el método UV optimizado (IFCC). Paralelamente se determinó Hemoglobina, Hematocrito, recuento y fórmula sanguínea por métodos convencionales.

Del total de agricultores, un grupo de fumigadores fue sometido a doble evaluación, antes y después de aplicar el plaguicida. El grupo control estuvo constituido por los no fumigadores.

Los análisis enzimáticos realizados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados, sin embargo, resaltaron valores disminuidos de ChE en la población estudiada; la  $\gamma$ GT estuvo incrementada en los fumigadores, aún cuando su nivel se mantuvo en el rango normal.

En la evaluación de los parámetros hematológicos resaltó la linfocitosis y leucopenias en el 66,1% de la población estudiada, sin embargo esta disminución de glóbulos blancos no pareció estar correlacionada con la presencia de sintomatología.

## **INTRODUCCIÓN**

La creciente contaminación ambiental y el uso poco controlado de agroquímicos, así como la carencia de estudios en el país sobre los efectos a largo plazo de plaguicidas en relación a diversos aspectos bioquímicos y hematológicos, nos han motivado a la realización del presente trabajo. La utilización de productos químicos permite aumentar la productividad agrícola así como también controlar o erradicar algunos vectores de enfermedades en el país, sin embargo, resultan ser agentes ambientales nocivos constituyendo aún un peligro permanente para la salud. Consecuentemente, el objetivo principal de esta investigación fue estudiar si se podía correlacionar la sintomatología clínica encontrada con algún parámetro biológico que permitiera identificar efectos de exposición crónica a plaguicidas.

Se ha demostrado que el hígado es un órgano blanco primario en casos de exposición crónica y aguda a plaguicidas, por lo tanto, los cambios en la función del hígado podrían ser los indicadores más sensitivos de reacciones tóxicas inducidas por estas exposiciones. En este sentido, el diagnóstico enzimático juega un rol preponderante, por lo que nuestro interés se centró en el estudio de importantes enzimas hepáticas:

Gamma Glutamil Transpeptidasa, Butirilcolinesterasa, Glutámico Pirúvico Transaminasa y Glutámico Oxalacético Transaminasa.

El nivel de Gamma Glutamil Transpeptidasa (EC. 2.3.2.2) es un índice sensitivo y específico de daño hepatotóxico. Se ha demostrado que estímulos apropiados como sustancias nocivas o drogas inducen a la célula hepática a incrementar su producción, y algunas veces estos incrementos pueden vertirse a la sangre posiblemente por la liberación de la enzima provocada por el daño celular.

El uso de esta determinación analítica se ha generalizado de tal manera que hoy en día se incluye en el "Screening" de cualquier enfermo afecto de patología hepatobiliopancreática.

De otro lado, el ensayo de la actividad de la Pseudocolinesterasa o Butirilcolinesterasa (EC.3.1.1.8), es de valor para detectar y monitorear el curso de envenenamiento por insecticidas y también para valorar desórdenes hepáticos. La actividad de colinesterasa en la sangre disminuye si las células hepáticas no son capaces de producir o secretar suficientes cantidades de la enzima, por eso puede usarse para valorar la función hepática, siendo a la vez un buen indicador pronóstico.

Asimismo, con fines comparativos, se determinaron dos marcadores bien establecidos de daño a la célula parenquimal hepática, las Transaminasas.

En este trabajo, que es un enfoque global al problema, nuestro aporte incide en el estudio de las respuestas bioquímicas y hematológicas frente a las agresiones provocadas por los agroquímicos.

## MATERIAL Y METODOS

Este estudio se realizó en Huando, centro poblado situado a 3 Km. de Huaral (al norte de Lima), donde la principal actividad económica es la agricultura. Fueron examinados 68 trabajadores de la Empresa Agro-Industrial Huando S.A. Esta empresa está conformada por 170 personas, de las cuales 98 desempeñan exclusivamente labores de campo, dedicándose al cultivo de naranjas, mandarinas, pecanas, paltas y manzanas.

A fin de obtener la información requerida para el estudio, se realizó una encuesta con el total de trabajadores, mediante una ficha especialmente preparada. Con los datos obtenidos se procedió a la distribución de la población de la siguiente manera:

- 21 mujeres, con edades comprendidas entre los 16 y 61 años.
- 47 varones, cuyas edades variaron de 12 a 70 años.

Estos últimos fueron separados según la actividad que realizaban en dos grupos: fumigadores (n = 31) y no fumigadores o grupo control (n = 16).

Con fines comparativos se examinaron muestras de 9 individuos antes de la fumigación y luego de una semana de aplicación.

Para el estudio se efectuaron determinaciones de parámetros bioquímicos y hematológicos. Las determinaciones bioquímicas realizadas fueron: la colinesterasa plasmática (ChE), aplicando el método cinético adaptado por Wiener, la Glutamil transpeptidasa ( $\gamma$ GY), según el método de Szasz y las transaminasas (GOT y GPT)

mediante el método UV optimizado (IFCC). Paralelamente se determinó Hemoglobina, Hematocrito, recuento y fórmulas sanguínea por métodos convencionales.

El hemograma completo con recuento diferencial de leucocitos, hemoglobina, hematocrito, recuento de glóbulos rojos y blancos, fue realizado de acuerdo con la orientación de Wintrobe.

## RESULTADOS

Para dar inicio a la experimentación se llevó a cabo una encuesta a una población de 68 personas adultas de ambos sexos a fin de obtener la información requerida para el estudio.

Del grupo estudiado, el 69,2% fue del sexo masculino y el 30,8% femenino. La edad promedio de los varones fue de 48 años con un rango entre 21 y 70 años; mientras que la edad de las mujeres osciló entre 16 y 61 años, con un promedio de 45 años.

El 52,9% procedía de la zona urbana y el 47,1% de la zona rural. El análisis de las encuestas reveló que el 85,3% de la población trabaja hace 10 años o más en la agricultura, siendo el 47,1% aplicadores de plaguicidas. Estos aplicadores efectúan la operación en turnos de 4 horas cada uno.

En lo referente a la protección individual se observó que carecían totalmente de métodos de protección; no usaban ropa especial, ni máscaras, ni botas protectoras durante la actividad laboral. Muchos se alimentaban en el ambiente de trabajo, gran parte de ellos, con frutas encontradas en la misma área tratada.

En lo que atañe a la higiene personal mencionaron usar la misma ropa contaminada durante los 5 días de trabajo semanal; y en relación a las condiciones de salubridad se constató que la instalación sanitaria era deficiente ya que la distribución de agua se realizaba por medio de cisternas y el desagüe mediante colectores y silos.

Los trabajadores refirieron haber utilizado distintas combinaciones de los plaguicidas que figuran en la lista proporcionada por el encargo del almacén de la Empresa; predominando el uso de Benzilan, Baytroid, Methomex y Parathión. El 27,3% de los productos son órganofosforados, el 27,3% carbamatos y el 9,0% organoclorados. El resto son productos con otros principios activos.

### Síntomas

De los síntomas sospechosos de ser producidos por exposición crónica a plaguicidas, aparecieron descritos como predominantes los problemas gastrointestinales con un 41,2% del total de encuestados, de los cuales el 18,7% se quejaron de síntomas que según ellos eran hepáticos; el 44,1% correspondió a dolor de miembros inferiores y superiores, el 19,1% presentaba alergia cutánea o prurito y el 50% dolor de cintura y malestar renal.

Referente a la vista, el 35,3 de los encuestados mostró tener visión borrosa o disminución de la agudeza visual.

Otros síntomas como mareos, cefaleas, rinorrea y lagrimeo, fueron de menor frecuencia.

### **Análisis Bioquímicos y Hematológicos**

Todos los resultados enzimáticos y hematológicos, detallados en las tablas antes señaladas se evaluaron estadísticamente, estableciéndose los siguientes cuadros comparativos:

#### **Cuadros No. 1A y 1B**

Se han comparado los resultados obtenidos de acuerdo al sexo del trabajador. Los valores mostraron diferencias en mayor o menor grado entre hombres y mujeres, habiendo sido de menor significado las diferencias en el hemograma de Schilling.

Cabe destacar que se obtuvieron en promedio valores normales para cada una de las enzimas analizadas, exceptuando la ChE que resultó debajo del rango normal.

#### **Cuadros No. 2A y 2B**

Habiendo separado los fumigadores de los no fumigadores, se observa que las Transaminasas mantienen valores normales, y que la ChE muestra un valor disminuido con respecto a los valores de referencia. La comparación entre ellos muestra que los valores de GOT, GPT y ChE no presentan diferencias significativas entre ambos grupos. En cuanto a la yGT existe cierta variación presentándose más elevada en el grupo de fumigadores, pero no manteniéndose dentro de valores normales.

Respecto al cuadro hematológico no existen diferencias significativas aunque destaca la presencia de leucopenia y linfocitosis.

#### **Cuadros No. 3A y 3B**

Nuestro interés se orientó a la comparación de los valores que los trabajadores tenían sin haber estado en contacto directo con los plaguicidas y los valores obtenidos después de 7 días de fumigación, se comprobó que aún cuando presentaron variaciones en las actividades enzimáticas, estas no fueron estadísticamente significativas; lo mismo se apreció en lo referente a la parte hematológica, aunque la leucopenia fue más marcada.

## **DISCUSIÓN**

Durante los últimos años se ha incrementado el interés científico y tecnológico en la búsqueda de nuevos productos que sirvan para mejorar el agro, es así que surge un gran número de plaguicidas y fertilizantes para tal fin. Asimismo, se han realizado frecuentes reuniones que abordan la problemática del deterioro ambiental como consecuencia del uso indiscriminado de los agroquímicos (86), no obstante, se dice poco de lo concerniente específicamente a la salud y es sobre este aspecto donde va dirigida nuestra contribución.

Cabe destacar que durante la ejecución del trabajo de campo fue interesante comprobar cierta preocupación, de parte del personal capacitado de la Empresa, por aminorar los efectos de los plaguicidas, introduciendo la técnica del control biológico de insectos. Este control consiste en limitar el uso de insecticidas, en tanto que insectos controladores de los dañinos a las plantas puedan reproducirse y limitar el daño de estos últimos.

El presente trabajo se basó en informaciones recibidas acerca de la frecuencia en que los agricultores se ven atacados de males al parecer de origen hepático; así, el objetivo fue observar las consecuencias para la salud humana, que pudieran demostrarse mediante análisis bioquímicos y hematológicos, en trabajadores sometido a exposición crónica de plaguicidas.

Los sombríos se ubican en Cerro Prieto donde la exposición ocupacional a plaguicidas tiene características particulares debido a la precariedad de las condiciones de vida y de trabajo del hombre rural, involucrando importantes factores de riesgo para la salud, especialmente la pobreza, desnutrición, condiciones de vivienda y disponibilidad de agua potable.

Al analizar la encuesta realizada, hemos podido observar que el 21% de trabajadores manifestó ser foráneo, pero radicado en la zona por lo menos diez años. Así mismo, se pudo constatar que debido a las condiciones de salubridad, la cercanía de los cultivos a los hogares y la falta de equipo protector durante las fumigaciones, los agricultores y sus familiares están especialmente expuestos a una intoxicación aguda o crónica por plaguicidas. Esta observación también es destacada en los trabajos de Andrade Carvalho (4) y Mwanthi (58), en Brasil y Kenya respectivamente.

Es válido afirmar que el descuido de los trabajadores en el uso de equipos de protección individual ha contribuido a una mayor absorción de los insecticidas ya que las vías de contaminación oral, respiratoria y dérmica tienen una importancia fundamental en los niveles de absorción de estos xenobióticos.

Esto se confirma por el predominio en la población encuestada de problemas tales como alergia cutánea y prurito, los cuales ponen de manifiesto la importancia de la vía dérmica en el ingreso del biocida al organismo. La sospecha de que estos síntomas se debieron a la exposición crónica a plaguicidas es avalada por Andrade Carvalho (4), Namba (59) y Zuñiga (85), quienes al relacionar la causa de la intoxicación con la ruta de absorción del plaguicida encontraron que la causal laboral por vía dérmica presentó el mayor porcentaje de los casos. De otro lado, se puede asumir que la vía inhalatoria no representa una vía de considerable absorción en este estudio, ya que el bajo índice (8,8/o) de síntomas relacionados como rinorrea y lagrimeo así lo demuestra.

El sistema nervioso central también habría sufrido compromiso, manifestado por visión borrosa y disminución de la agudeza visual, presentados en el 35,3% de los casos, y por dolores en los miembros superiores e inferiores en el 44,1%. Una situación similar se reportó en un trabajo realizado en Argentina por Albiano y Col. (2).

Cabe señalar la importancia del elevado porcentaje de personas que relataron problemas gastrointestinales, lo cual es comparable a lo encontrado por Bardin y Col (6).

Debe anotarse que el propósito de este estudio fue evaluar la magnitud de la exposición y la presencia de efectos específicos sobre la salud en un grupo de personas expuestas. Ya que el hígado es el órgano blanco primario en estos casos, los cambios en los niveles enzimáticos podrían ser indicadores sensibles de exposición.

La medición de colinesterasa plasmática constituye una evaluación de daño hepático, así es de conocimiento que una disminución en los niveles de esta enzima presupone exposición a ciertos tóxicos, como es el caso de insecticidas (43) (34), analgésicos y narcóticos, alcohol y en general está disminuída en la mayoría de afecciones hepáticas tóxicas (42, 46).

En la sangre humana hay dos tipos de colinesterasa: la que existe en los eritrocitos y la plasmática. Ambas, Acetilcolinesterasa y Pseudocolinesterasa, son altamente polimórficas pero tienen un alto grado de homología estructural; estas formas diferentes pueden explicar parcialmente sutiles diferencias en los efectos de diferentes organofosforados (20). Mientras la disminución de Pseudocolinesterasa es una prueba sensitiva para detectar una exposición a organofosforados, la Colinesterasa de sangre total es de menudo normal, así, una gran disminución de la AChE (25% de los valores de referencia o menos), es más probable que indique alto nivel de exposición o toxicosis (7).

Al observar los resultados con respecto a la Pseudocolinesterasa podemos apreciar que de los 68 individuos, hubieron 39 con valores inferiores a los normales; por lo que se obtuvieron promedios disminuidos tanto en hombres como en mujeres (Cuadro 1A). Todos estuvieron en contacto con el producto carbámico Methomex en la semana anterior a la extracción, pero sólo 9 habían aplicado plaguicidas; estas observaciones se ven reforzadas por lo hallado en el estudio de Ames y Col. (3), quienes demostraron que uno de los insecticidas más frecuentemente asociados con depresiones en los valores de ChE era el Methomex.

Siguiendo nuestra observación, en el grupo de expuestos se halló que los datos son similares a los obtenidos en el grupo control (Cuadro 2A y 3A), es decir no existe diferencia significativa ( $p > 0,05$ ). Estos resultados coinciden con los reportados por García - Salcedo y Col. (26), Lerda (45) y Albiano (2); y es congruente con lo descrito acerca de los compuestos carbamatos que, aunque pueden inhibir esta enzima, la inhibición que ocurra tiende a ser corta en duración debido a la rápida reactivación es útil en los accidentes con ingreso masivo del toxico, pierde significación en la exposición es útil en los accidentes con ingreso masivo del tóxico, pierde significación en la exposición crónica. En este punto, nuestros hallazgos también coinciden con los Morgan y Lin (55), quienes observaron que la depresión de la actividad de la enzima sólo permite identificar sujetos fuertemente expuestos a insecticidas inmediatamente antes de la extracción de la muestra.

Al igual que lo encontrado por Albiano y col. (2), no hubo relación entre los valores bajos de colinesterasas y recuento de glóbulos blancos totales inferiores a los valores normales.

Generalmente hay una correlación pobre entre los niveles de Colinesterasa y la severidad de los efectos clínicos en envenenamientos moderados (14), pero una depresión en más del 50% de la actividad está asociada a síntomas severos y una disminución ligera a moderada, 10 - 15% de los valores base, sugiere exposición (78). No ocurre lo mismo cuando se trata de intoxicaciones agudas, aunque en este caso la correlación entre la actividad de la ChE y la gravedad clínica de la intoxicación se aplica sólo a la fase inicial de ésta (62).

Otro factor que hay que tener en cuenta es que la exposición única a organofosforados; mientras que, las personas previamente expuestas a carbamatos, pueden ser teóricamente menos sensibles ya que hay una inhibición reversible de AChE lo que puede ejercer alguna protección contra el efecto inhibitorio de inhibidores irreversibles (22, 31).

Perold y Bezuidenhout (63) señalan que los pacientes de raza negra tienen niveles de ChE más bajos en promedio que los de raza blanca, pero no experimentan síntomas, dato de interés que debería tomarse en cuenta en regiones donde hay un mayor número de personas de esta raza que en la zona donde se realizó nuestra investigación.

En cuanto a la enzima  $\gamma$ GT consideramos que su determinación era prioritaria ya que ella representa una comprobación de lesión hepatotóxica provocada por alcohol (44, 71), medicamentos o drogas (15) y enfermedades hepatotóxicas provocadas por alcohol (44, 71), medicamentos o drogas (15) y enfermedades hepatobiliopancreáticas (15, 71).

Cabe mencionar que el efecto de ciertas drogas en elevación de  $\gamma$ GT sérica posiblemente sea el resultado de la inducción de la enzima en el hígado.

La posibilidad de cambios en la actividad de  $\gamma$ GT sérica resultante de la administración de drogas en humanos, introduce un complicado factor en el uso de esta prueba enzimática en la investigación de función hepática (80). La correcta interpretación de la actividad de  $\gamma$ GT sérica dependerá entonces del conocimiento de tales factores como el tipo de compuestos capaces de alterar la enzima, posible dependencia en la dosis y el periodo de tiempo de cambios inducidos por drogas en la actividad enzimática sérica (81).

Es por esto que en la presente investigación se consideraron factores tales como el consumo de alcohol y medicamentos en cada paciente, para excluir factores extrahepáticos.

Nuestros resultados demuestran valores normales de  $\gamma$ GT con una diferencia estadísticamente significativa entre los sexos ( $p < 0,001$ ), siendo el promedio para varones 20, 21 U/l y 13,7 U/l para mujeres (Cuadro 1A). Se comparó con lo reportado por Szasz (74) y Zein y Discombe (84) quienes indican un rango de 6 a 28 U/l para varones y 4 - 18 U/l para mujeres. La edad avanzada no alteró los valores normales tal como lo descrito por Sahm (69), Calvo (17) y Mayr (50); aunque Berg (8) señala que la  $\gamma$ GT se incrementa marcadamente con la edad.

En cuanto a la comparación entre fumigadores y controles (Cuadro 2A), no hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ). Tampoco la hubo en los valores obtenidos antes y después de 7 días de fumigación (Cuadro 3A); sin embargo, debe resaltarse que los niveles de  $\gamma$ GT mostraron cierta elevación (sin escapar del nivel normal) tanto en el grupo de fumigadores, en el primer caso, como luego de la aplicación en el segundo caso.

La síntesis acentuada en esta enzima ha sido señalada por Szczyklik (75) como consecuencia del mayor flujo sanguíneo en la zona enferma. Por otra parte, Gibinski (29) ha demostrado que mientras en las células hepáticas normales contienen poca cantidad de esta enzima, diversos agentes nocivos inducen el hígado a que aumente su producción, y algunas veces (aunque no siempre) algo de este incremento puede

derramarse en la sangre, posiblemente porque la liberación de esta enzima requiere otra clase de daño celular.

Aunque la evaluación de  $\gamma$ GT es un índice más sensible de daño hepático que la determinación de GPT y GOT, la evaluación de ellas en conjunto es de mayor ayuda diagnóstica. Así, un aumento de la  $\gamma$ GT combinado con un aumento de la GPT es indicativo de lesión tóxica de las células hepáticas (42).

Es de amplio conocimiento que un incremento en los niveles séricos de GPT y GOT se encuentra íntimamente vinculado a una afección hepática (17, 42, 32) y que una alteración o daño tisular produce la liberación de ellas al torrente sanguíneo.

De acuerdo con los resultados presentados en los Cuadros 2A y 3A se puede observar que los niveles séricos de Tansaminasas fueron normales y que entre fumigadores y controles, así como fumigadores antes y después de la fumigación, las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ). Col (2) y Andrade Carvahlo (4) en condiciones similares de exposición no hallan diferencias estadísticamente significativas, en tanto que Kamal y col. (39) comprobaron que la GPT era un buen indicador de efecto hepático por exposición a largo plazo de insecticidas.

En relación a los parámetros hematológicos (Cuadro 2B y 3B) nuestros hallazgos coinciden con los de Davignon y col. (21), Samuels y Milby (70) y Albiano (2) quienes relatan una mayor incidencia de leucopenia en agricultores ocupacionalmente expuestos con relación a los controles. Destacan además que esta disminución de glóbulos blancos no apareció correlacionada con la presencia de sintomatología ni con otros datos clínico-bioquímicos.

Esta tendencia del total de agricultores a la leucopenia podría ser considerada como un índice de exposición crónica durante sus actividades de campo.

Nuestros datos, al estudiar comparativamente a los aplicadores de plaguicidas antes y después de la fumigación, no fueron estadísticamente diferentes entre ellos ni tampoco con el grupo control. Sin embargo, debe anotarse que luego de la fumigación la leucopenia fue más marcada.

En los resultados reportados en relación al Hemograma de Schilling existe controversia, así García (25) indica un significativo incremento en los linfocitos entre trabajadores de una fábrica de insecticidas, (lo que concuerda con la linfocitosis hallada por nosotros), mientras que Lerda y Masiero (45) reportan eosinofilia.

En general, los resultados obtenidos en esta investigación muestran que no existen evidencias de alteraciones graves en los agricultores expuestos crónicamente a los agroquímicos, estas alteraciones tal vez se presentan sólo en intoxicaciones agudas por mayor exposición en cantidad o tiempo a los plaguicidas, sin embargo, la leucopenia hallada, así como una posible alteración en la síntesis enzimática deberán ser sujetas a control mediante exámenes regulares de sangre.

En base a la investigación realizada, nosotros podemos reafirmar aquellos criterios que consideran que la  $\gamma$ GT debe ser usada junto con otros parámetros que indiquen alteración de la función hepática, debido a que analizando ciertas enfermedades de origen hepático, se encuentran valores muy dispersos, aún dentro del rango normal, y así, niveles normales (como en el grupo de nuestros agricultores) no descartarían la posible presencia de enfermedad.



CUADRO N° 1A: ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS ACTIVIDADES ENZIMÁTICAS Y VALORES HEMATOLÓGICOS SEGÚN SEXO (\*)  
HUANDO - HUARAL (LIMA)  
MAYO - SETIEMBRE 1993

SEXO	N	$\bar{X} + / - EST \bar{X}$	S + / - Est S	C.V.	C.E.	Dif $\bar{X} + / - Est Dif$	t	P <
γGT	M	20.21 + / - 1.46	10.04 + / - 1.04	49.68%	3 - 42 U/L	6.51 + / - 2.18	2.985	0.01
	F	13.70 + / - 1.62	7.44 + / - 1.27	54.30%	5 - 32 U/L			
PzCh	M	3828.19 + / - 215.9	1481.7 + / - 152.7	38.70%	1385 - 7539 U/L	352.49 + / - 375.5	0.938	NS
	F	3475.7 + / - 307.2	1372.9 + / - 217.2	39.50%	795 - 5677 U/L			
GOT	M	14.64 + / - 0.82	5.26 + / - 0.58	35.93%	2.8 - 26.2 U/L	2.82 + / - 1.40	2.014	NS
	F	11.82 + / - 1.14	4.77 + / - 0.82	40.36%	1.7 - 20.9 U/L			
GPT	M	19.26 + / - 1.36	8.92 + / - 0.96	46.31%	7.8 - 49.4 U/L	1.86 + / - 2.59	0.718	NS
	F	17.40 + / - 2.21	9.12 + / - 1.56	52.41%	6.5 - 40.1 U/L			
Hb	M	14.93 + / - 0.22	1.52 + / - 0.15	10.17%	11.7 - 18.5 g%	2.56 + / - 0.33	7.758	0.001
	F	12.37 + / - 0.25	1.14 + / - 0.18	9.22%	10.7 - 14.1 g%			
Hto	M	43.48 + / - 0.4	3.92 + / - 0.4	9.02%	35.1 - 54.0%	6.75 + / - 0.96	7.031	0.001
	F	36.73 + / - 0.78	3.59 + / - 0.55	9.77%	32.1 - 38.0%			
GR	M	4'783,127 + / - 62,952.8	431,855.9 + / - 44,521.2	9.03%	3'861, - 5'940,	742,461.6 + / - 106,670.1	6.960	0.001
	F	4'4-.666 + / - 86,113.	394,397.6 + / - 60,863.8	9.76%	3'300, - 4'840,			
GB	M	5066.8 + / - 175.23	1202.11 + / - 123.9	23.73%	3050 - 8100	1300.2 + / - 245.25	5.302	0.001
	F	3766. + / - 171.6	785.86 + / - 121.3	20.86%	2450 - 5300			

\* MASCULINO: 20 - 70 AÑOS  
FEMENINO: 16 - 59 AÑOS

CUADRO N° 1B: ESTUDIO COMPARATIVO DEL HEMOGRAMA DE SCHILLING OR SEXO  
 HUANDO - HUARAL (LIMA)  
 MAYO - SETIEMBRE 1993

	SEXO	n	$\bar{X} + / - \text{Est } \bar{X}$	S + / - EST S	C.V.	C.E.	Dif. $\bar{X} + / - \text{Est Dif.}$	t	P
CAYADOS	M	47	5.62 + / - 0.26	1.75 + / - 0.18	31.14%	3 - 9	0.62 + / - 0.48	1.292	N.S.
	F	21	5.00 + / - 0.40	1.84 + / - 0.28	36.8%	2 - 9			
SEGMENTADOS	M	47	45.55 + / - 1.14	7.84 + / - 0.81	17.21%	27 - 62	1.82 + / - 2.51	0.725	N.S.
	F	21	43.73 + / - 2.24	10.28 + / - 1.59	23.49%	22 - 66			
LINFOCITOS	M	47	37.70 + / - 1.22	8.39 + / - 0.86	22.25%	22 - 57	2.92 + / - 2.54	1.149	N.S.
	F	21	40.62 + / - 2.23	10.21 + / - 1.58	25.14%	18 - 62			
MONOCITOS	M	47	6.21 + / - 0.22	1.50 + / - 0.15	24.15%	3 - 10	0.07 + / - 0.56	0.125	N.S.
	F	21	6.14 + / - 0.52	2.37 + / - 0.37	38.60%	2 - 11			
EOSINOFILOS	M	47	3.91 + / - 0.28	1.94 + / - 0.20	49.62%	1 - 9	0.15 + / - 0.49	0.306	N.S.
	F	21	3.76 + / - 0.41	1.89 + / - 0.29	50.27%	0 - 8			
BASOFILOS	M	47	1.0 + / - 0 - 12	0.81 + / - 0.08	81%	0 - 4	0.29 + / - 0.22	1.318	N.S.
	F	21	0.71 + / - 0.19	0.85 + / - 0.13	119.72%	0 - 3			

**CUADRO N° 2A: COMPARACIÓN DE LAS ACTIVIDADES ENZIMÁTICAS Y VALORES HEMATOLÓGICOS  
EN FUMIGADORES Y NO FUMIGADORES  
HUANDO - HUARAL (LIMA  
MAYO - SETIEMBRE 1993**

	ACTIVIDAD	n	$\bar{X} + / - \text{Est } X$	S + / - EST S	C.V.	C.E.	$\bar{X} + / - \text{Est Dif.}$	t	P
γGT	FUMIGADORES	31	21.13 + / - 1.89	10.53 + / - 1.34	49.83%	3 - 42 U/L	2.69 + / - 2.95	0.912	N.S.
	NO FUMIGAD.	16	18.44 + / - 2.27	9.06 + / - 1.60	49.13%	6 - 34 U/L			
PzCh	FUMIGADORES	31	3848.77 + / - 287.57	1,601.75 + / - 203.53	41.62%	1385 - 7289 U/L	56.39 + / - 426.83	0.132	N.S.
	NO FUMIGAD.	16	3792.38 + / - 315.42	1,261.68 + / - 222.91	33.27%	1771 - 6109 U/L			
GOT	FUMIGADORES	27	14.68 + / - 0.96	5.01 + / - 0.68	34.12%	2.8 - 24.4 U/L	0.12 + / - 1.85	0.065	N.S.
	NO FUMIGAD.	14	14.56 + / - 1.58	5.91 + / - 1.12	40.59%	8.7 - 26.2 U/L			
GPT	FUMIGADORES	27	19.08 + / - 1.90	9.88 + / - 1.35	51.78%	7.8 - 49.4 U/L	0.48 + / - 2.64	0.182	N.S.
	NO FUMIGAD.	14	19.56 + / - 1.83	7.30 + / - 1.29	37.32%	10.4 - 35.9 U/L			
Hb	FUMIGADORES	31	15.11 + / - 0.29	1.63 + / - 0.20	10.79%	11.7 - 18.5g%	0.52 + / - 0.42	1.238	N.S.
	NO FUMIGAD.	16	14.59 + / - 0.31	1.25 + / - 0.22	8.57%	11.7 - 16.8g%			
Hto.	FUMIGADORES	31	43.70 + / - 0.74	4.15 + / - 0.53	9.48%	35.1 - 54%	0.64 + / - 1.14	0.561	N.S.
	NO FUMIGAD.	16	43.06 + / - 0.88	3.55 + / - 0.63	8.24%	37 - 52%			
GR	FUMIGADORES	31	4,807,000 + / - 81,885.	456,104.4 + / - 57,954	9.48%	3'740, - 5'940,	70,125 + / - 127,400.5	0.550	N.S.
	NO FUMIGAD.	16	4,736,875 + / - 97,599	390,396.7 + / - 68,974	8.24%	4'070, - 5'720,			
GB	FUMIGADORES	31	5,075.81 + / - 236.58	1,317.76 + / - 167.44	25.96%	2750 - 8100	26.43 + / - 340.37	0.077	N.S.
	NO FUMIGAD.	16	5,049.38 + / - 244.71	978.85 + / - 172.94	19.39%	3550 - 7000			

**CUADRO N° 2B: COMPARACIÓN DEL HEMOGRAMA DE SCHILLING EN FUMIGADORES Y NO FUMIGADORES  
HUANDO - HUARAL (LIMA)  
MAYO - SETIEMBRE 1993**

	ACTIVIDAD	n	$\bar{X} + / - \text{Est } X$	S + / - EST S	C.V.	C.E.	Dif. $\bar{X} + / - \text{Est Dif.}$	t	P
CAYADOS	FUMIGADOR	31	5.71 + / - 0.35	1.97 + / - 0.25	34.50%	3 - 9	0.27 + / - 0.47	0.574	N.S.
	NO FUMIG.	16	5.44 + / - 0.32	1.26 + / - 0.22	23.16%	4 - 8			
SEGMENTADOS	FUMIGADOR	31	46.16 + / - 1.44	8.03 + / - 1.02	17.39%	27 - 62	1.78 + / - 2.37	0.751	N.S.
	NO FUMIG.	16	44.38 + / - 1.89	7.57 + / - 1.33	17.06%	32 - 59			
LINFOCITOS	FUMIGADOR	31	36.84 + / - 1.50	8.36 + / - 1.06	22.69%	22 - 57	2.54 + / - 2.58	0.984	N.S.
	NO FUMIG.	16	39.38 + / - 2.11	8.45 + / - 1.49	21.46%	27 - 54			
MONOCITOS	FUMIGADOR	31	6.03 + / - 0.31	1.72 + / - 0.22	28.52%	3 - 10	0.53 + / - 0.38	1.395	N.S.
	NO FUMIG.	16	6.56 + / - 0.22	0.89 + / - 0.16	13.57%	5 - 8			
EOSINOFILOS	FUMIGADOR	31	4.13 + / - 0.35	1.94 + / - 0.25	46.97%	2 - 9	0.63 + / - 0.59	1.067	N.S.
	NO FUMIG.	16	3.50 + / - 0.48	1.93 + / - 0.34	55.14%	1 - 6			
BASOFILOS	FUMIGADOR	31	1.13 + / - 0.15	0.85 + / - 0.11	72.22%	0 - 4	0.38 + / - 0.23	1.652	N.S.
	NO FUMIG.	16	0.75 + / - 0.17	0.68 + / - 0.12	90.66%	0 - 2			

**CUADRO N° 3A: COMPARACIÓN DE LAS ACTIVIDADES ENZIMÁTICAS Y VALORES HEMATOLÓGICOS ANTES Y DESPUÉS DE LA APLICACIÓN DEL PLAGUICIDA HUANDO - HUARAL (LIMA) MAYO - SETIEMBRE 1993**

APLICACIÓN	n	$\bar{X} + / - \text{Est } \bar{X}$	S + / - EST S	C.V.	C.E.	Dif. $\bar{X} + / - \text{Est Dif.}$	t	P
$\gamma$ GT	ANTES	22.89 + / - 3.31	9.93 + / - 2.34	43.38%	6 - 39 U/L	5.55 + / - 5.61	0.989	N.S.
	DESPUÉS	28.44 + / - 4.53	13.59 + / - 3.21	47.78%	13 - 55 U/L			
PzCh	ANTES	3320.11 + / - 449.41	1348.23 + / - 317.98	40.61%	1385 - 5064 U/L	661.33 + / - 553.81	1.194	N.S.
	DESPUÉS	3981.44 + / - 323.64	970.93 + / - 229.0	24.39%	2339 - 5450 U/L			
GOT	ANTES	13.6 + / - 0.39	0.86 + / - 0.27	6.32%	12.2 - 14.5 U/L	0.9 + / - 1.64	0.549	N.S.
	DESPUÉS	12.7 + / - 1.59	4.76 + / - 1.12	37.48%	6.3 - 19.7 U/L			
GPT	ANTES	16.86 + / - 1.83	4.07 + / - 1.29	24.14%	13.2 - 23.7 U/L	2.16 + / - 2.76	0.783	N.S.
	DESPUÉS	19.02 + / - 2.06	6.17 + / - 1.46	32.44%	9.3 - 28.5 U/L			
Hb	ANTES	15.61 + / - 0.42	1.29 + / - 0.30	8.26%	14.0 - 17.8	0 + / - 0.59	0	N.S.
	DESPUÉS	15.61 + / - 0.42	1.25 + / - 0.29	8.00%	13.9 - 17.6			
Hto.	ANTES	45.10 + / - 1.03	3.08 + / - 0.72	6.83%	38.5 - 48	0.5 + / - 1.39	0.359	N.S.
	DESPUÉS	44.60 + / - 0.94	2.83 + / - 0.67	6.34%	39.0 - 48			
GR	ANTES	4'958555+/-112787.6	338363+/-79802.6	6.82%	4'235 - 5'280	45222 + / - 153220.6	0.295	N.S.
	DESPUÉS	4'913333+/-103708.9	311126.9+/-73378.9	6.33%	4'290 - 5'280			
GB	ANTES	5700 + / - 507.85	1523.56 + / - 359.33	26.73%	3650 - 8100	427.8 + / - 704.25	0.607	N.S.
	DESPUÉS	5272.2 + / - 487.91	1463.75 + / - 345.22	27.76%	4200 - 6750			

**CUADRO N° 3B: COMPARACIÓN DEL HEMOGRAMA DE SCHILLING antes y después DE LA APLICACIÓN DEL PLAGUICIDA  
HUANDO - HUARAL (LIMA)  
MAYO - SETIEMBRE 1993**

	APLICACIÓN	n	$\bar{X} + / - \text{Est } \bar{X}$	S + / - EST S	C.V.	C.E.	Dif. $\bar{X} + / - \text{Est Dif.}$	t	P
CAYADOS	ANTES	9	6.66 + / - 0.71	2.12 + / - 0.50	31.83%	4 - 9	2.33 + / - 0.85	2.741	N.S.
	DESPUÉS	9	4.33 + / - 0.47	1.41 + / - 0.33	32.56%	2 - 7			
SEGMENTADOS	ANTES	9	48.56 + / - 3.79	11.39 + / - 2.69	23.46%	27 - 62	1.45 + / - 4.65	0.312	N.S.
	DESPUÉS	9	47.11 + / - 2.69	8.07 + / - 1.90	17.13%	35 - 60			
LINFOCITOS	ANTES	9	34.67 + / - 3.83	11.49 + / - 2.71	33.14%	22 - 57	1.55 + / - 4.63	0.335	N.S.
	DESPUÉS	9	36.22 + / - 2.61	7.84 + / - 1.85	21.65%	22 - 49			
MONOCITOS	ANTES	9	4.88 + / - 0.42	1.27 + / - 0.30	26.02%	3 - 7	1.56 + / - 0.65	2.400	N.S.
	DESPUÉS	9	6.44 + / - 0.50	1.51 + / - 0.36	23.45%	4 - 9			
EOSINOFILOS	ANTES	9	4.22 + / - 0.78	2.33 + / - 0.55	55.21%	2 - 9	0.11 + / - 0.91	0.121	N.S.
	DESPUÉS	9	4.33 + / - 0.47	1.41 + / - 0.33	32.56%	2 - 6			
BASOFILOS	ANTES	9	1.0 + / - 0.24	0.71 + / - 0.17	71.0%	0 - 2	0.55 + / - 0.34	1.617	N.S.
	DESPUÉS	9	1.55 + / - 0.24	0.73 + / 0.17	47.1%	1 - 3			

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **ABDERHALDEN, R.:** Clinical Enzymology. Enzymes in Pathogenesis. Diagnosis and Therapy. Lancaster Press Inc.; Lancaster P.A., 1961.
2. **ALBIANO, N.F.; MATOS, E.; UIZICH, R. and col.:** Efectos sobre la salud por uso prolongado de plaguicidas. Estudio clínico-bioquímico. *acta Bioq. clín. Latinoam.* vol XX, No. 1, 65 - 72, 1986.
3. **AMES, R.G.; BROWN, S. K. and MENGLE, D.C.:** Cholinesterase activity depressure pesticide applicators. *Am. J. Ind. Med.* 15: 143 - 150, 1989.
4. **ANDRADE CARVALHO, WILSON:** Factores de riscos relacionados com exposição ocupacional e ambiental a insecticidas organoclorados no Estado de Bahía, Brasil, 1985. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 111(6): 512 - 523, 1991.
5. **BADEN, H.; ANDERSEN, B.; AUGUSTENBORG, G.; and HANEL, K.:** Diagnostic value of gamma-glutamyl transpeptidase and Alkaline phosphatase in liver metastase. *Surgery Gynecology & Obstetrics.* 133 (5): 769 - 773, 1971.
6. **BARDIN, P.G.; and VANEEDEN, S.F.:** Organophosphate poisoning: gradim the severity and comparing treatment beetween atropins and glycopyrrolate. *Crit. Care Med.* 18: 956 - 960, 1990.
7. **BEASLEY, V.R.; DORMAN, D.C. and FIKES, J.D.:** A systems affected approach to veterinary toxicology. University of Illinois, Urgan, IL 1989.
8. **BERG, B.; GERHAROT, W.; WILSON, J.E. and col.:** Collection of reference values for serum  $\gamma$ GT and creatine kinase. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 39:37, 1980.
9. **BERG, B.; TRYDING, N.:** False positive serum  $\gamma$ GT test. *The Lancet.* 1: 1162, 1982.
10. **BLANCO GALDOS, OSCAR:** Uso y abuso de los agroquímicos. *medio ambiente* 23, 1987.
11. **BONILLA, ALEXANDER:** Los plaguicidas y la dependencia tecnológica: Un peligro permanente. *Medio ambiente* 23, 1987.
12. **BOWMAN, W.C.; and RAND, M.J.:** Farmacología. Bases bioquímicas y patológicas. aplicaciones clínicas. Nueva Editorial Interamericana. 2º edición. México D.F., 1984.
13. **BROTONS BROTONS, B.; BILLAR GRIMALT, A.; GONZALEZ LOPEZ, O.; and col.:** Gamma-glutamyl transpeptidasa y otros parámetros bioquímicos en el diagnóstico de hepatopatías. Estudio estadístico discriminante. *Rev. clin. Esp.* 160(4): 241 - 246, 1981.
14. **BROWN, S.S.:** Antidotes for organophosphate poisoning Analytical aspects. "Working paper for Joint IPCS/CEC Working group. Newcastle-Upon -Tyne, 13 - 17, 1989.
15. **CABALLERIA ROVIRA, E.; SANCHIS CLOSA, A.; ARAGO LOPEZ, J. BRUNETTI NOVELLA, J.:** Estudio comparativo del comportamiento de la gamma-glutamyl transpeptidasa en patología hepatoiliar. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.* 69(6): 501-507, 1986.
16. **CABALLERIA ROVIRA, E.; ARAGO LOPEZ, J.; SANCHIS CLOSA, A.:** Papel de la hiperlipoproteinemia en la elevación de la grammaglutamil granspeptidasa en hepatopatías: resultados del tratamiento. *Rev. Esp. enf. Ap. Digest.*, 70(1): 27-32, 1986.
17. **CALVO M., CARLOS:** Avances en el diagnóstico enzimático de las enfermedades hepatoiliares. *Rev. Méd. Chile* 112: 379-385, 1984.
18. **CARRILLO, N.; ARGOTTE MOTA, R.:** La relación SGOT/SGPT en el diagnóstico de la hepatitis alcohólica. *Gen.* 39(4): 268 - 270, 1985.
19. **COYE, M.J.; BARNETT, P.G.; MIDTLING, J.E. et al.:** Clinical confirmation of organophosphate poisoning by serial cholinesterase analysis. *Arch. Intern. Med.* 147: 438-442, 1987.
20. **CHATONNET, A.; LOCKRIDGE, O.:** Comparison of butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase. *Biochm. J.* 260: 625-634, 1989.
21. **DAVIGNON, L.; ST. PIERRE; CHAREST, G.; TOURANGEAU, F.:** A study of the chronic effects of insecticides in man, *J. Can. Med. Assoc.* 92:597-602, 1965.
22. **DINHUBER, P.; FRENCH, M.C.; GREEN, D.M.:** The protection of primates against soman poisoning by pretreatment with pryridostigmins. *J. Pharm. Pharmacol.* 31: 295-299, 1979.

23. **FIALA, S.; FIALA, A.G.:** Activation of gamma-glutamyl transpeptidase and inhibition cysteine metabolism during hepatocarcinogenesis. *J. Cell. Biol.* 39(21): 439, 1968.
24. **GAGE, J.C.:** The significance of blood cholinesterase activity measurements. *Residue Rev.* 18: 159-173, 1967.
25. **GARCIA ORTIZ, M.; GUTIÉRREZ L.N.:** Intoxicación ocupacional por insecticidas organofosforados. Colinesterasa en sujetos expuestos y contribución a su estudio hematológico. Tesis Bachiller, 1973.
26. **GARCÍA salcedo; SALAS PEÑA; SAMIGUEL SALAZAR; HERNÁNDEZ SERRAÑO; VEGA MENCHACA:** Determinación de actividad de Acetilcolinesterasa eritrocítica y plasmática en personas expuestas a insecticidas organofosforados *Bioquímica I XVII* (65): 19-22, 1992.
27. **GARREETSON, L.L.; GUZELIAN, P.S.; BLANCKE, R.V.:** Subacute chlordane poisoning. *Clin. Toxicol.* 22:565-571, 1984-85.
28. **GARRIDO MALO, M.A.; TEJADA DE LA TORRE, C.; LUCANO CARBAJAL, T.; ORTEGA DE PALTÍ, M.:** Bioquímica. El laboratorio Bioquímico-clínico, Edit. Litográfica "La Confianza". S.A., 1967.
29. **GIBINSKI, K.; SZATON, R.; MARASZEK:** Evaluation of gamma glutamyl transpeptidase and LAP. Determinations in internal disease. *Gastroenterology*, 99:237, 1963.
30. **GILSANZ RICO, G.; VALOR PEREA, R.; GARCÍA CARMONA, J.M.:** Valor clínico de la glutamil transpeptidasa. *Rev. Clínica Española* 128(4): 309-423.
31. **GORDON, J.J.; LEADBEATER, L.; MAIDEMENT, M.P.:** The protection against organophosphate poisoning by pretreatment with *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 43: 207-216, 1978.
32. **GÖTZ, W.:** Diagnosis of hepatic diseases. G.I.T. Verlag Ernest Biebler, Darmstadt. 2ª edición Alemania, 1983.
33. **GUYTON, A.C.:** Tratado de Fisiología Médica. Editorial Interamericana. Tomo 2. 6ª edición, 1983.
34. **HARPER, H.:** Review of Physiological chemistry. Lange Medical Publications. 15ª edición, 19.
35. **HAYES W.J.:** Pesticides studied in man. Williams and Wilkins, Baltimore MD, 284-435, 1982.
36. **HERZ SANEZ, CARLOS:** Plaguicidas: Los doce del patíbulo. *Medio Ambiente* 26/26, 1987.
37. **HODGSON, M. J. & PARKINSON D. K.:** Diagnosis of organo-phosphate intoxication. *N. Eng. J. Med.* 313: 329, 1985.
38. **IVIE G. WAYNE; BANDAL S. KRIS:** Metabolic aspects of pesticide toxicology. In Bandal, marco. The pesticide chemist an Modern Toxicology. ACS Symposium Series 150. American Chemical Society, 1981.
39. **KAMAL, A.A.; EKGARHY, M.T.; and col.:** Serum choline esterase and liver function among a group of organophosphorus pesticides sprayers in Egypt, *J. Toxicol. Clin. Exp.* 10(7-8): 427-435, 1990.
40. **KLAASEN, C.D.:** Nonmetallic environmental toxicants: air, pollutants, solvents and vapors, and pesticides. In: Goodman A.; Goodman L.S.; Rall TW et al. (EDS): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7th Ed.
41. **KLEMMER, H.W.; REICHERT, E.R.; YAUGER, W.:** Five cases of intentional ingestion of 25% diazinon with treatment and recovery. *Clin. Toxicol.* 12: 435-444, 1978.
42. **KUNTZ, E.:** Aspectos modernos del diagnóstico hepático. Boehringer, Nov. 1985.
43. **KUNTZ, E.:** Conferencia: Patogénesis, morfología, diagnóstico y clínica de lesiones hepatotóxicas provocadas por medicamentos. Boehringer, 1986.
44. **LAMY, J.; BAGLIN, M. C.; WEILL, J.; ARON, E.:** Gammaglutamil-transpeptidasa serique et alcoolisme. diagnostic et contrôle du sevrage. *La Nouvelle Presse Médicale.* 4(7): 487 - 490.
45. **LERDA, DANIEL; MASIERO, BEATRIZ:** Estudio citogenético, bioquímico y de la función reproductiva en persona expuestas a plaguicidas. *Acta bioquim. clin. latinoam.* 24(3): 247-255, Sept. 1990.
46. **LEVINSON, SAMUEL:** Diagnóstico clínico de laboratorio. Edit. El Ateneo Edición. Argentina, 1972.
47. **LUCANO, CARBAJAL, T.:** Análisis Clínicos, 8ª edición, 1977.



48. **LUND; MONTEAGUDO:** Therapeutic Protocol No. 1. Early management of organophosphate poisoning. *S. Afr. Med. J.* 69:6, 1986.
49. **MARTIN, P.J.; MARTIN, J.V.; GOLDBERG, D.M. :**  $\gamma$ -Glutamyl Transpeptidase, Triglycerides and Enzyme Induction, *Br. med. Journal* 1: 17-18, 1975.
50. **MAYR, K.:** Normalbereich und diagnostischer Wert der gamma-glutamyl transpeptidase. *WSCHR* 122, 393, 1972.
51. **MIDLING, J.E.; BARNETT, P.G.; COYE, M.J.; ET AL:** Clinical management of field worker organophosphate poisoning, *West. J. Med.* 142: 514-518, 1985.
52. **MILBY, T.H.:** Prevention and management of organophosphate poisoning. *JAMA* 216: 2131-2133, 1971.
53. **MINTON AND MURRAY VSG.:** A review of organophosphates poisoning. *Med. Toxicol.* 3: 350 - 375, 1988.
54. **MORGADE, C.; BARQUET, A.:** Body distribution of Malathion and its metabolites in a fatal poisoning by ingestion. *J. Toxicol. Environ. Health.* 10: 321-325, 1982.
55. **MORGAN, D.; LIN, L.:** Blood organochlorine pesticide concentration, clinical hematology and biochemistry in workers occupationally exposed to pesticides. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 7: 423-447, 1978.
56. **MORGAN, D.P.:** Pesticide toxicology, Inc: Anthony Tu. Survey of Contemporary Toxicology. Vol 2 John Wiley and sons, NT, 1-36, 1982.
57. **MULLER, F.O.; HUNDT, H.K.L.:** Chronic organophosphate poisoning. *S. Afr. Med. J.* 57: 344-345, 1980.
58. **MWANATHI MUTUKU; KIMANI VIOLET.:** Peligro de los plaguicidas para la salud. *Foro Mundial de la Salud.* vol 11, 1990.
59. **NAMBA, T.; NOLTE, C.T.; JACKREAL, J.:** Poisoning due to organophosphate insecticides. Acute and chronic manifestations. *Am. J. Med.* 50: 475-492, 1971.
60. **NAMBA, T.:** Diagnosis and treatment of organophosphates insecticide poisoning. *Med. Times* 100-126, 1972.
61. **O.M.S.:** Recomendaciones generales para investigaciones sobre plaguicidas. Ginebra. Organización Mundial de la Salud, 60-90, 1982. Serie de Informes Técnicos, 677.
62. **ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD:** Límites recomendados por razones de salud en la exposición profesional a los plaguicidas: Informe de un grupo de estudio de la OMS. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 60, 90, 1982. Serie de Informes Técnicos, 677.
63. **PEROL, J.G.; BEZUIDENHOUT, D.J.:** Chronic organophosphate poisoning. *S. Afr. Med. J.* 57: 7-9, 1980.
64. **PLAZUELO MORER, VICENTS:** La enzimología en el laboratorio clínico. *Tribuna Médica.* Sep. 1: 30-32, 1980.
65. **PLESTINA, R.:** Prevención, diagnóstico y tratamiento de intoxicaciones por insecticidas. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, OMS. 1986.
66. **RODRÍGUEZ CUARTERO, A.; MORA LARA, R.; and col.:** Un nuevo test de despistaje en oncología. Gamma glutamil transpeptidasa en el diagnóstico de las metástasis hepáticas. *Rev. clín. Esp.* 21. 128(6): 475-480, 1973.
67. **RODRÍGUEZ CUARTERO, A.; NUÑEZ CARRIL, J.; and col.:** Gamma-glutamyl transpeptidasa en cardiopatías coronarias. Estudio especial en el infarto de miocardio. *Rev. Clín. Esp.* 132(1): 21-27, 1974.
68. **RODRÍGUEZ CUARTERO, A.; CASTILLO HIGUERAS, P.L.; NUÑEZ CARRIL, J.; MORA LARA, R.J.:** Gamma glutamil transpeptidasa en la diabetes mellitus. *Rev. Clín. Esp.* 162 (3-4): 137-139, 1981.
69. **SAHM, D. MURRAY, J.; MUNSON, P.; and col.:** Gamma-glutamyltranspeptidase levels as an aid in the management of human cancer. *Cáncer* 52: 1673-1678, 1983.

70. **SAMUELS, A.; MILBY, T.H.:** Human exposure to lindans. Clinical, hematological and biochemical effects. *J. Occup. Med.* 13: 147-151, 1971.
71. **SANCHIS CLOSA, A.; CABALLERÍA ROVIRA, E.; ARAGO LÓPEZ, J.:** Contribución al estudio del comportamiento de la gamma-glutamyl transpeptidasa sérica en las hepatopatías. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.* Vol. L N° (6): 627-640, 1977.
72. **SIMON, JEROME B.:** Transtornos hepáticos y biliares. En Berkow, Robert y col. *Manual Merck de Diagnóstico y terapéutica.* merck Sharp & dohme International, Nueva Editorial Interamericana S.A. 7ª edición. México, 1986.
73. **STEHR-GREEN, PAUL A.; WOHELER, JAMES R.:** An evaluation of serum pesticide residue levels and liver function in persons exposed to dairy products contaminated with Heptachlor. *JAMA* Vol. 259 N° 3, 1988.
74. **SZASZ GABOR; HANS ULRICH BERGMAYER:** *Methods of Enzymatic analysis.* Tomo 2: 715-719, 2ª edición. 1976.
75. **SZCZEKLIK, EDWARD; ORLOWSKI, MARIAN; SZEWCZUK, APOLINARY:** Serum  $\gamma$ glutamyl transpeptidase activity in liver disease. *Gastroenterology* 41: 353-359, 1961.
76. **TAYLOR, J.R.:** Neurological manifestations in human exposed to chlordecone: follow-up results. *neurotox.* 6: 231-236, 1985.
77. **VEGA G., SILVIA:** Evaluación epidemiológica de riesgos causados por agentes químicos ambientales. *Toxicología I. Cinética y efectos de los contaminantes tóxicos del ambiente.* Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. Organización Panamericana de la Salud. OMS, 1985.
78. **WAGNER, PALSHAW, MARY:** The contribution of epidemiology, In Bandal; Marco: *The pesticide Chemist and Modern Toxicology.* ACS Symposium Series 169. American Chemical Society. 1981.
79. **WALISZEWSKI, STEFAN M.:** Insecticidas Organofosforados y Carbamatos de México. *Revista Médica,* Instituto Mexicano del Seguro Social. Vol. 29(4). 1991.
80. **WHITFIELD, J.B.; PONDER, R.W.; NEALE, G.; MOSS, D.W.:** Serum  $\gamma$ glutamyl transpeptidase activity in liver disease. *Gut* 13: 702-708, 1972.
81. **WHITFIELD, NEALE, G.; MOSS, D.W.; ORME, M.; BRECKEMRODGE:** Changes in plasma  $\gamma$ glutamyl transpeptidase activity associated with alterations in drug metabolism in man. *British Medical Journal* 1: 316-318, 1973.
82. **WILKINSON, J.H.:** *Introducción al Diagnóstico Enzimático.* Ediciones Toray. Edición 1965.
83. **WILLS, J.H.:** The measurement and significance of changes in the cholinesterase activities of erythrocytes and plasma in man and animals. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 1: 153-202, 1972.
84. **ZEIN, MOHAMED; DISCOMBE, GEORGE:** Serum gamma-glutamyltranspeptidase as a diagnostic aid. *The Lancet,* Oct. 10: 748-750, 1970.
85. **ZÚÑIGA, V.C.; CALDERÓN, M.:** Revisión de los casos de intoxicaciones con plaguicidas atendidos en el Hospital Max Peralta, Cartago, Costa Rica (1978m 1983). *Rev. Costarric. Cien. Med.* 7 (2): 191-195, Jun. 1986.
86. Los grandes problemas ambientales. *Medio Ambiente* 37/38 Ene-Feb, 1989. Instituto de Desarrollo y Medio Ambiente.