

Recomendaciones para reducir la exposición ocupacional a plaguicidas organofosforados en trabajadores mediante instrumentos validados en la Región del Maule

Liliana Zúñiga Venegas, PhD. Centro de Investigación de Estudios Avanzados del Maule (CIEAM). Laboratorio de Investigaciones Biomédicas (LIB). Facultad de Medicina. Universidad Católica del Maule.

Natalia Landeros Pérez, PhD. Unidad de Biología Tumoral in Vivo. Facultad de Medicina Universidad Católica del Maule.

Ian Acuña Rodríguez, PhD. Instituto de Investigaciones Interdisciplinarias (I3). Universidad de Talca.

Boris Lucero Moncada, PhD. Centro de Investigación en Psicología y Neurociencias Cognitivas (CINPSI-Neurocog). Facultad de Ciencias de la Salud Universidad Católica del Maule.

Floria Pancetti Vaccari, PhD. Laboratorio de Neurotoxicología Ambiental. Facultad de Medicina Universidad Católica del Norte.

Sandra Cortés Arancibia, PhD. Departamento de Salud Pública. Escuela de Medicina. Centro Avanzado de Enfermedades Crónicas (ACCDIS), Centro de Desarrollo Urbano Sustentable (CEDEUS). P. Universidad Católica de Chile.

María Teresa Muñoz Quezada, PhD. Escuela de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

PUNTOS CENTRALES

El presente documento proporciona evidencia de la exposición a plaguicidas de uso frecuente en la agricultura chilena, medida a través de niveles de derivados de plaguicidas organofosforados (OPs), biomarcadores de exposición y cuestionarios específicos, en trabajadores/as agrícolas. En el Decreto Supremo 594 de Ministerio de Salud se utiliza la inhibición enzimática de las colinesterasas ($\geq 30\%$ de inhibición) como predictor temprano de exposición aguda a OPs con riesgo de intoxicación. Se propone, por un lado, revisar este límite de tolerancia biológica de este biomarcador; y por otro, complementar los procesos de vigilancia epidemiológica con el uso de un cuestionario de exposición ocupacional a plaguicidas organofosforados validado como herramienta de screening sencilla de aplicar en trabajadores/as, a fin de orientar acciones preventivas dirigidas a reducir la exposición a plaguicidas en la población de trabajadores/as agrícolas.

INTRODUCCIÓN

Evidencia epidemiológica nacional y reportes oficiales indican que la tasa intoxicaciones agudas y la mortalidad asociada a plaguicidas OPs han aumentado desde 1997 a la fecha, junto al aumento de las ventas y del uso de plaguicidas en todo el territorio nacional. Durante el año 2023, el total de casos confirmado de IAP (654) han superado el total de casos reportados el año 2019 (497) y superior a lo esperado (mediana 2015-2019: 579 casos) (MINSAL, 2023). A pesar del marco regulatorio vigente, existe evidencia que el indicador de inhibición de las colinesterasas, cuyo límite de tolerancia biológica es del 30% de inhibición, no permite establecer de manera eficaz la condición de exposición de las/los trabajadores/as. Esto se refleja en la magnitud de la sub-notificación de intoxicaciones agudas la cual se ha estimado en 5 a 10 veces lo reportado (Senado de la República de Chile, 2010; Vallebuona, 2015). Se propone revisar la pertinencia de este indicador para proponer instrumentos más eficaces para establecer la exposición a plaguicidas y considerar cuestionarios de screening validados para fortalecer la vigilancia epidemiológica de trabajadores/as agrícolas.

ANTECEDENTES

Chile se ha consolidado como país agroexportador, con una de las tasas de productividad más eficientes de la región (FEDEFruta, 2015) lo que ha llevado al aumento progresivo de las importaciones de plaguicidas y a la venta de más de 54 mil toneladas en el territorio nacional (Servicio Agrícola y Ganadero - SAG, 2019). La familia de plaguicidas mayormente

utilizada es la de los organofosforados (OPs), clasificados por la Organización Mundial de la Salud como sumamente peligrosos (Ia) y muy peligrosos (Ib) para la salud humana por su toxicidad aguda (Organización Mundial de la Salud, 2019).

Según datos del Censo de 2017, en Chile existen 1.206.882 trabajadores/as agrícolas (TA) que representan el 15% de la población económicamente activa (Instituto Nacional de Estadísticas, 2022) lo cual significa que existe un alto número de personas con potencial de exponerse a estos compuestos peligrosos en su trabajo.

A fin de conocer el impacto del uso de los plaguicidas sobre la salud y realizar acciones homogéneas y coordinadas por parte de los Servicios de Salud del país, se dio inicio en 1993 al desarrollo de un Sistema de Vigilancia de los Efectos Agudos de los Plaguicidas, mediante la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en Plaguicidas (REVEP). Su objetivo es *“contribuir a la disminución de los problemas de salud y muertes derivadas del uso de plaguicidas y detectar tempranamente los casos y brotes de intoxicaciones agudas, para así aplicar eficazmente medidas preventivas y de control”* (MINSAL, 2015). Su principal herramienta es el “Protocolo de Vigilancia Epidemiológica de Trabajadores Expuestos a Plaguicidas”, el que incluye la evaluación del ambiente de trabajo y de salud de trabajadores/as, para la determinación de exposición laboral con riesgo de intoxicación aguda. Estas evaluaciones permiten actualizar los cambios en la situación de exposición y notificar los casos sospechosos de intoxicación o exámenes de laboratorios alterados.

La evaluación de salud de las/os TA utiliza como bioindicador de exposición los valores de inhibición de la actividad de las colinesterasas, acetilcolinesterasa o AChE y butirilcolinesterasa o BChE, ya que estas proteínas, fundamentales para el funcionamiento del sistema nervioso, disminuyen su actividad catalítica en contacto con plaguicidas OPs. En términos prácticos, el protocolo de vigilancia epidemiológica de MINSAL ha establecido como límite de tolerancia biológica (LTB: cantidad máxima permisible de un compuesto químico o de sus metabolitos, así como la desviación máxima permisible de la norma de un parámetro biológico inducido por estas sustancias en los seres humanos), una disminución al 70% o menos de la actividad registrada antes de la aplicación ($\geq 30\%$ de inhibición de AChE) ya que se ha descrito que a partir de esta magnitud de inhibición se desencadenaría la sintomatología colinérgica típica de intoxicación aguda (Marrs, 1993).

Una de las limitaciones principales detectadas respecto de este método radica en que **el LTB de las colinesterasas no estaría dando cuenta de los verdaderos niveles de exposición aguda de los/as trabajadores/as de la agricultura chilena**. En un estudio realizado en la Región de Coquimbo, se determinó la prevalencia de inhibición de ChEs en TA y en población general rural adulta, revelando inhibición de ambas colinesterasas (AChE y BChE) por sobre el 30%, tanto en personas ambiental como ocupacionalmente expuestas, quienes declararon nunca haber tenido síntomas de intoxicación aguda (Ramírez et al 2018). Adicionalmente, personas expuestas de ambos grupos mostraron efectos neurotóxicos, tal como deterioro cognitivo en áreas de memoria, función ejecutiva y coordinación motora fina (Ramírez et al 2020). Estos pioneros hallazgos, sugieren que los instrumentos de vigilancia utilizados actualmente podrían subestimar los verdaderos niveles de exposición a estos compuestos y, por ende, sus efectos en salud de las/los TA.

Por lo anterior, es de vital importancia optimizar la estimación de la exposición de las/los TA y comprender su relación con los niveles de riesgo de intoxicación u otros daños en salud. Para ello, se establece por primera vez en Chile la concentración de los dialquil fosfatos (DAPs), metabolitos de plaguicidas organofosforados (OPs), en orina de TA, junto a un cuestionario de exposición ocupacional a OPs, que permitan validar la inhibición de las colinesterasas como indicador biológico (30% de inhibición de las ChEs) de exposición o recomendar su revisión. Se espera identificar de manera más precisa poblaciones de TA en riesgo potencial de efectos adversos en salud a largo plazo.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Validar la estimación de exposición laboral a plaguicidas OPs derivada de la inhibición de las colinesterasas y de un cuestionario de estimación de exposición mediante su contraste con los niveles de metabolitos DAPs en la orina de trabajadores agrícolas.

MÉTODO

Se realizó un estudio de seguimiento en un grupo de 57 TA entre 18 y 60 años que manipulan plaguicidas OPs en las localidades de Linares, Parral, Longaví, Yervas Buenas y Colbún de la Región del Maule. Se tomaron 2 muestras de sangre y orina: una durante el periodo de no aplicaciones de OPs (junio – agosto, T0) y otra en época de aplicaciones intensas de OPs (diciembre – enero, T1) (Figura 1).

Mediante técnicas previamente validadas se midieron concentraciones de metabolitos dialquil fosfatos (DAPs) de plaguicidas OPs (dietil fosfato o DEP; dietil tiofosfato o DETP; dietil ditiofosfato o DEDTP; dimetil fosfato o DM; dimetil tiofosfato o DMTP; dimetil ditiofosfato o DMOTP), y niveles de actividad de colinesterasas (AChE y BChE). Estos indicadores se evaluaron antes y durante el periodo de aplicaciones de OPs (T0 y T1, respectivamente) (Figura 1). Todos los metabolitos en orina fueron analizados en el Centro de Control y Prevención de Enfermedades Crónicas de Estados Unidos (CDC) mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa, con un límite de detección de 0,1 ug/L. Las actividades catalíticas de las colinesterasas (AChE y BChE) fueron analizadas en el Laboratorio de Neurotoxicología Ambiental de la Universidad Católica del Norte usando técnicas de espectrofotometría mediante medición de absorbancia.

Adicionalmente, junto con la caracterización del grupo de estudio (Anexo 1), se estimó la exposición ocupacional mediante un cuestionario (QOP-UCM) desarrollado por investigadores/as de la Universidad Católica del Maule (Muñoz-Quezada et al., 2019), el cual consta de 37 preguntas destinadas a evaluar la exposición ocupacional a plaguicidas OP en TA. Este instrumento se fundamenta en cuestionarios anteriores elaborados por el Instituto de Salud Pública de Chile (ISPCH, 2004), enriquecidos con preguntas adicionales para analizar las características de exposición a OP y condiciones ocupacionales, y un anexo sobre el estado de salud de los trabajadores (Anexo 2). Se ha validado su confiabilidad y validez psicométrica, logrando un alfa de Cronbach de 0.95 y un análisis factorial que reveló cuatro factores, los cuales explican el 68% de la varianza total observada (Muñoz-Quezada., et al 2019).

El primer factor agrupa variables vinculadas con la aplicación de pesticidas, el segundo resume la variabilidad asociada al uso de equipo de protección personal, el tercero se relaciona directamente con las condiciones higiénicas del lugar de trabajo y su influencia en la exposición a OP, y el cuarto aborda las condiciones del hogar que incrementan la exposición a OP de los trabajadores. Los tres primeros factores demostraron una confiabilidad superior al 75%, y el cuarto factor alcanzó una confiabilidad del 60%. La sumatoria de puntajes del cuestionario alcanza un total de 54 puntos, con una asignación específica por factor, indicando que, a mayor puntaje, mayor exposición a plaguicidas OP. Durante la validación del cuestionario, los/as TA alcanzaron una mediana de 32 puntos, con un rango intercuartílico del 25% de 25.3 puntos.

Se realizó un análisis exploratorio (descriptivo) de datos comparando T0 y T1, y un análisis inferencial para evaluar variables predictoras de inhibición de colinesterasas y del cuestionario de estimación de la exposición ocupacional a OPs. Se construyen histogramas para visualizar la distribución de los niveles de metabolitos DAPs encontrados en el grupo de TA, respecto de una población de referencia (población general hispana residente en Estados Unidos). Se realizan análisis bivariados para establecer asociaciones de los niveles de exposición según la inhibición de las colinesterasas y del puntaje obtenido en el QOP-UCM con las concentraciones de metabolitos DAPs. Adicionalmente, se establecen asociaciones entre la inhibición de colinesterasas y QOP-UCM, mediante modelos de regresión multivariados, ajustados por covariables. Finalmente, mediante modelos logísticos se procedió a evaluar las variables “inhibición AChE” e “Inhibición BChE” como predictoras de los estados “Expuesto – No expuesto” definidos a partir de los valores medianos de DAPs obtenidos de la población de referencia, como parte de los estudios poblacionales de monitoreo realizado por el “Center for Disease Control & Prevention” (Centers of Diseases Control and Prevention - CDC, 2018). Posteriormente, utilizando dos particiones del set de datos (datos “training” y datos “test”), se procedió a evaluar las variables “inhibición AChE” e “Inhibición BChE” como predictoras de los estados “Expuesto – No expuesto” dentro del modelo logístico. El modelo se desarrolló primero en el set de datos “training” para luego utilizar los parámetros de dicho modelo como herramienta de clasificación del set de datos “test”. El éxito de clasificación de este segundo set (test) se evaluó por medio de curvas ROC (*receiver operating characteristic curve*) y sus parámetros (área bajo la curva o AUC, sensibilidad, especificidad), iterándose

25 veces en cada análisis para construir un valor AUC promedio. Para cada uno de los cinco metabolitos detectados en la orina de los/as participantes del estudio, se evaluó el potencial predictor de la inhibición de la actividad colinesterasa (AChE y BChE) y se calculó la sensibilidad y especificidad. Finalmente, se realizaron análisis de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y curvas ROC del QOP-UCM contrastado con los valores de inhibición de la AChE al 20% y al 30%. Los análisis se realizaron utilizando el lenguaje analítico R (v3.5.1) a través de su interfaz R-Studio y SPSS (SPSS Inc. Chicago, IL).

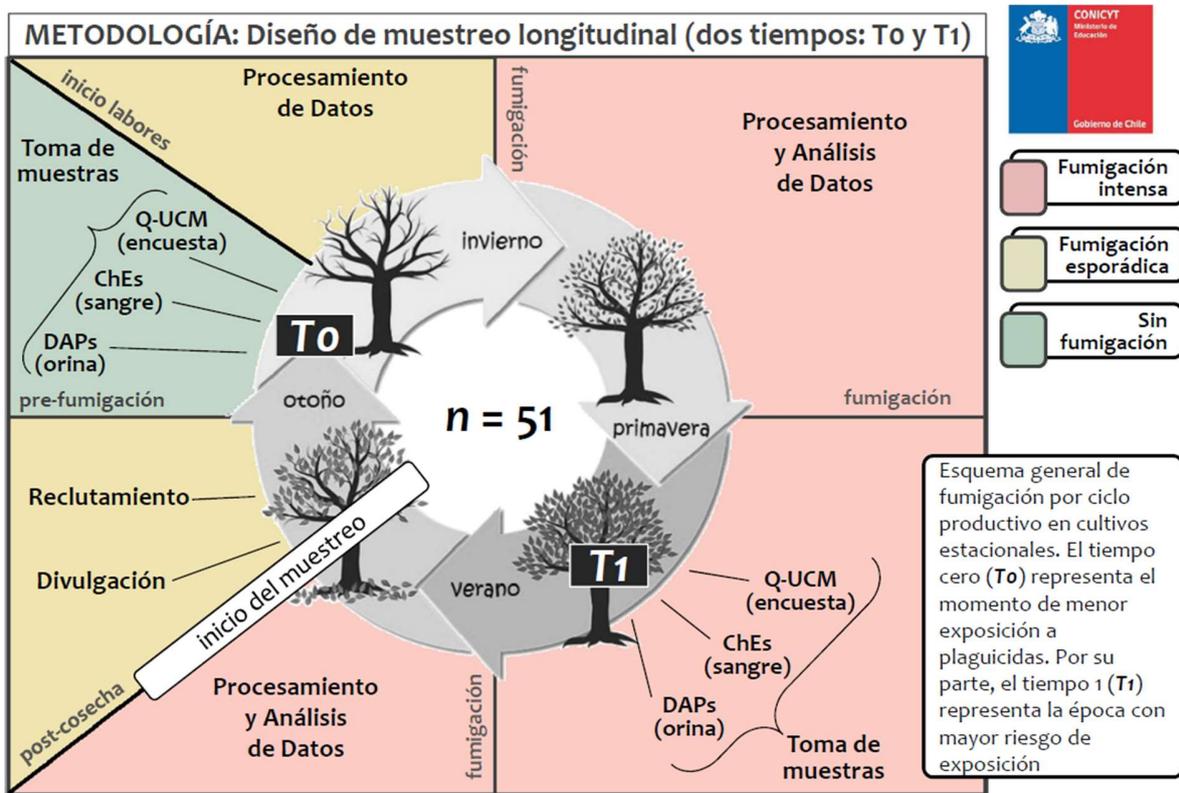


Figura 1. Metodología y diseño de estudio.

PRINCIPALES RESULTADOS

1. Características del grupo de estudio (Anexo 1)

Se logra el reclutamiento de un grupo de 57 trabajadores/as agrícolas cuyo promedio de edad es de 47,8 años, con una proporción del 72% de hombres y 23% mujeres y con un nivel de escolaridad de 10,2 años de instrucción. En promedio, han vivido 38,4 años en zona agrícola y llevan 24 años trabajando en labores agrícolas. La mayoría de los/as trabajadores/as (70,2%) son agricultores/as prácticamente todo el año y el 12,3% es temporero/a o tractorista, desempeñando principalmente tareas de aplicador/a (93%), mezclador o formulador (87,7%) y lavado de máquinas (84%). Los principales cultivos en los cuales trabajan los/as participantes son frambuesa (59,9%), arándano (31,6%), mora/morón (21,1%); y en cuanto al uso de protección personal el 68,4% usa guantes, el 59,6% botas, el 57,9% mascarilla con trompa del cual el 15% cambia el filtro una vez por año, no lo cambia o no sabe cambiarlo. Sólo el 12,3% de los/as trabajadores/as que utilizan mascarilla con filtro cambian el filtro una vez al mes o más. Un número de 15 personas (26,3%) se han intoxicado con plaguicidas durante su vida laboral en el rubro. Respecto de las características de salud del grupo de estudio, las principales enfermedades crónicas reportadas corresponden a hipertensión (22,8%), enfermedad renal (10,5%) y enfermedad cardíaca (5,3%); y dentro de los principales síntomas de intoxicación aguda se encuentran la micción frecuente (22,8%), el lagrimeo (19,3%), alergias y erupciones en la piel (15,8%) visión borrosa (15,8%) y dolor de cabeza (15,8%) (Anexo 1).

2. Concentraciones de metabolitos urinarios de plaguicidas organofosforados: dialkil fosfatos (DAPs)

Las concentraciones de los 5 metabolitos DAPs detectados (DEP, DETP, DMP, DMTP y DMDTP) en la orina del grupo TA presentaron valores por sobre el percentil 50 de la población de referencia (población general hispana de Estados Unidos (Centers of Diseases Control and Prevention - CDC, 2018) (Tabla I y Figura 2).

Tabla I: Concentraciones de metabolitos de plaguicidas organofosforados corregido por creatinina ($\mu\text{g/g}$ creatinina) en orina de trabajadores/as agrícolas en periodo pre-aplicaciones (T0) y durante la aplicación (T1) de plaguicidas organofosforados ($n=51$).

Metabolito/periodo	Frecuencia de detección (%)	Mediana	Media geométrica (GSD)	Mínimo	Percentiles					Máximo
					25	50	75	90	95	
<i>Periodo pre-aplicaciones (T0)</i>										
DEP	100	1,21	1,29 (2,73)	0,10	0,68	1,21	3,48	4,60	6,47	8,46
DETP	96	0,28	0,34 (3,13)	0,04	0,15	0,28	0,77	2,04	3,43	4,55
DEDTP	0	-	-	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
DMP	100	1,31	1,42 (2,60)	0,09	0,66	1,31	3,32	5,53	6,73	7,73
DMTP	98	0,80	0,82 (2,86)	0,11	0,38	0,80	1,96	3,45	5,44	6,69
DMDTP	63	0,11	0,13 (3,11)	0,02	0,05	0,11	0,24	0,54	2,35	3,66
<i>Periodo de aplicaciones (T1)</i>										
DEP	100	2,02	2,00 (3,06)	0,22	1,10	2,02	4,67	6,15	9,14	22,09
DETP	100	0,56	0,70 (3,23)	0,06	0,23	0,56	1,81	5,23	7,02	10,68
DEDTP	0	-	-	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
DMP	100	2,91	2,66 (2,73)	0,25	1,76	2,91	5,31	8,73	11,05	11,94
DMTP	10	1,67	1,92 (2,61)	0,15	0,98	1,67	4,87	8,09	9,37	18,81
DMDTP	84	0,24	0,27 (2,34)	0,03	0,11	0,24	0,66	1,25	1,92	3,65

La comparación de las concentraciones T0 vs T1 se realizó mediante la prueba de Wilcoxon para cada metabolito: DEP (valor- $p > 0,05$), DETP (valor- $p = 0,02$), DMP (valor- $p > 0,05$), DMTP (valor- $p = 0,02$), DMDTP (valor- $p > 0,05$).

La figura 2 (a-e) muestra la distribución de frecuencias de la concentración de los 5 metabolitos detectados, identificándose el respectivo percentil 50 en cada uno. Cabe notar que, a excepción de lo ocurrido con los DEP, los demás metabolitos detectados se encuentran en concentraciones mayores al umbral establecido en más del 70% de la población muestreada.

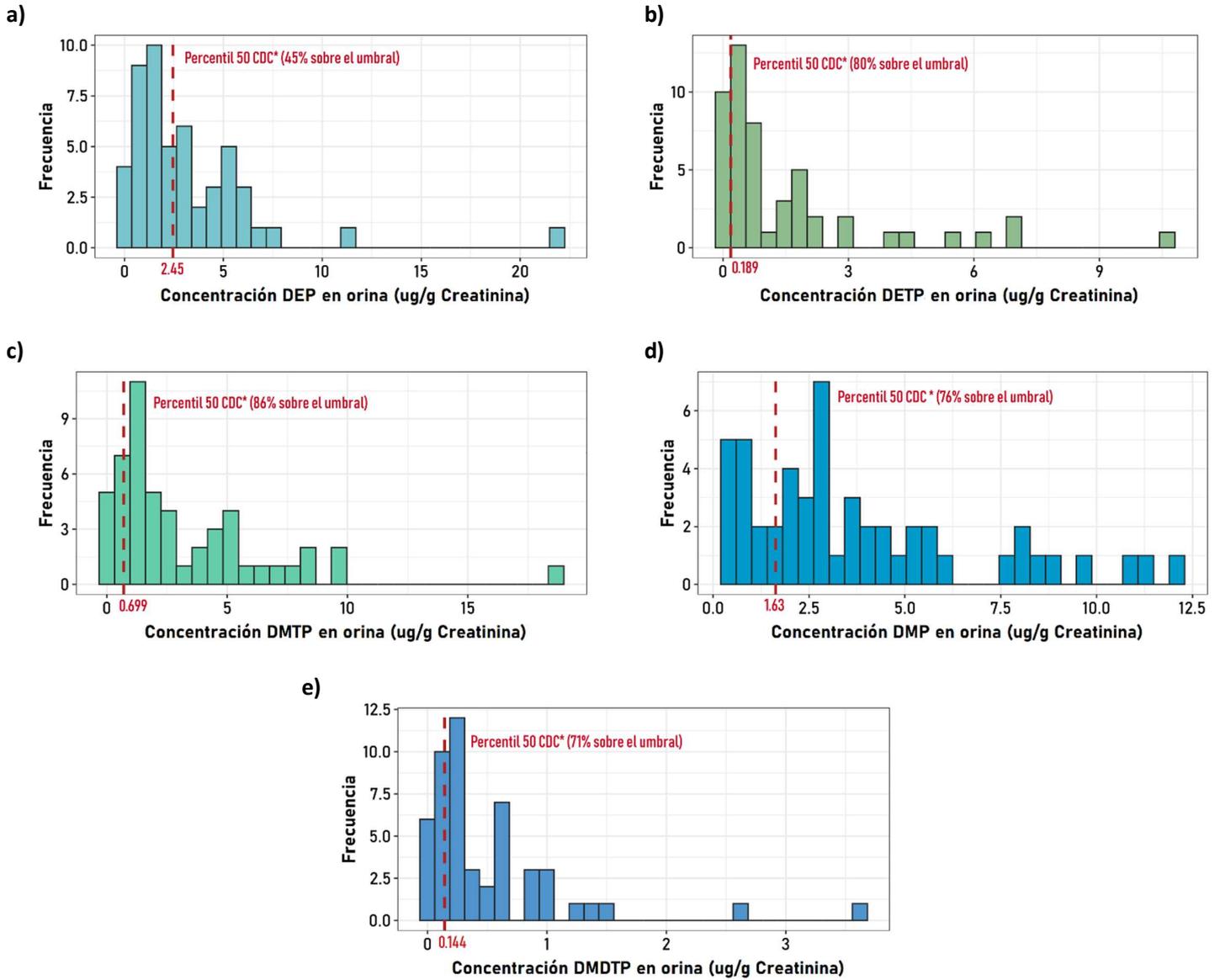


Figura 2. Distribución de la frecuencia de los niveles de metabolitos DAPs en el grupo de estudio respecto de los niveles de una población de referencia representados por los valores en rojo correspondiente al percentil 50 de la concentración de cada metabolito.

3. Relación actividad colinesterasa y cuestionario de exposición con DAPs.

3.1 Colinesterasas

La actividad tanto de AChE como de BChE disminuye durante la época de aplicaciones de plaguicidas OPs en un 30, 99% ($\pm 19,74\%$) y 10,74% ($\pm 18,11\%$), respectivamente. La disminución de ambas actividades es significativa, la inhibición de la AChE se encuentra por sobre el LTB establecido en la normativa vigente (DS 594) (Tabla II).

Tabla II: Niveles de actividad acetilcolinesterasa (AChE) y butirilcolinesterasa (BChE) de trabajadores/as agrícolas en periodo pre-aplicaciones (T0) y durante la aplicación (T1) de plaguicidas organofosforados.

Colinesterasa/periodo	n	Media (\pm DS)	Mediana	Mínimo	Percentiles					Máximo
					25	50	75	90	95	
<i>Periodo pre-aplicaciones (T0)</i>										
AChE	57	$2,26 \times 10^{-3}$ ($6,53 \times 10^{-4}$)	$2,14 \times 10^{-3}$	$1,07 \times 10^{-3}$	$1,72 \times 10^{-3}$	$2,14 \times 10^{-3}$	$2,81 \times 10^{-3}$	$3,12 \times 10^{-3}$	$3,39 \times 10^{-3}$	$3,67 \times 10^{-3}$
BChE	57	$6,76 \times 10^{-5}$ ($1,50 \times 10^{-5}$)	$6,65 \times 10^{-5}$	$3,85 \times 10^{-5}$	$5,85 \times 10^{-5}$	$6,65 \times 10^{-5}$	$7,59 \times 10^{-5}$	$8,88 \times 10^{-5}$	$9,70 \times 10^{-5}$	$1,11 \times 10^{-4}$
<i>Periodo aplicaciones (T1)</i>										
AChE	53	$1,44 \times 10^{-3}$ ($2,73 \times 10^{-4}$)	$1,43 \times 10^{-3}$	$7,66 \times 10^{-4}$	$1,27 \times 10^{-3}$	$1,43 \times 10^{-3}$	$1,60 \times 10^{-3}$	$1,85 \times 10^{-3}$	$1,99 \times 10^{-3}$	$2,02 \times 10^{-3}$
BChE	53	$5,86 \times 10^{-5}$ ($1,28 \times 10^{-5}$)	$5,74 \times 10^{-5}$	$3,78 \times 10^{-5}$	$5,05 \times 10^{-5}$	$5,74 \times 10^{-5}$	$6,96 \times 10^{-5}$	$7,49 \times 10^{-5}$	$8,19 \times 10^{-5}$	$9,05 \times 10^{-5}$
<i>Inhibición</i>										
AChE (%)	53	-30,99 (19,74)	-30,51	-68,03	-45,96	-30,51	-17,61	-8,98	4,22	24,60
BChE (%)	53	-10,74 (18,12)	-12,02	-52,23	-23,20	-12,02	-2,20	13,09	16,18	55,19

La actividad de las colinesterasas fue medida en $\text{mmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{prot}^{-1}$

Las comparaciones de la actividad T0 vs T1 de AChE (valor- $p < 0,001$) y BChE (valor- $p < 0,001$) se realizó mediante la prueba de Wilcoxon

3.2 Cuestionario

El QOP-UCM presentó una muy buena consistencia interna con sus 37 ítems, sobre el 78% (alfa de Cronbach = 0.78). La media corresponde a 33,06 puntos (DE = 5,3) y la mediana alcanza 33 puntos (Rango Inter cuartílico: 25% = 29 puntos y 75% = 37,5 puntos). Como la muestra que respondió completamente los ítems corresponde a 53 participantes, solo realizaremos los análisis de sensibilidad y especificidad con el puntaje total del cuestionario, con el fin de mantener la buena consistencia interna del instrumento.

3.3 Asociaciones

La concentración total de DAPs en orina no se asocia con los porcentajes de inhibición encontrados para las enzimas AChE y BChE. En este sentido, se observa que el grupo presentó concentraciones de DAPs totales independientes de los porcentajes de inhibición estimados para cada enzima, motivo por el cual los análisis presentan pendientes no significativas (Figs. 3ab).

Esto se observa también al relacionar la concentración total de DAPs en orina con la calificación del QOP-UCM (Fig. 3c), el cual no presentó variación significativa en respuesta al cambio en la concentración de DAPs en el grupo de individuos muestreados.

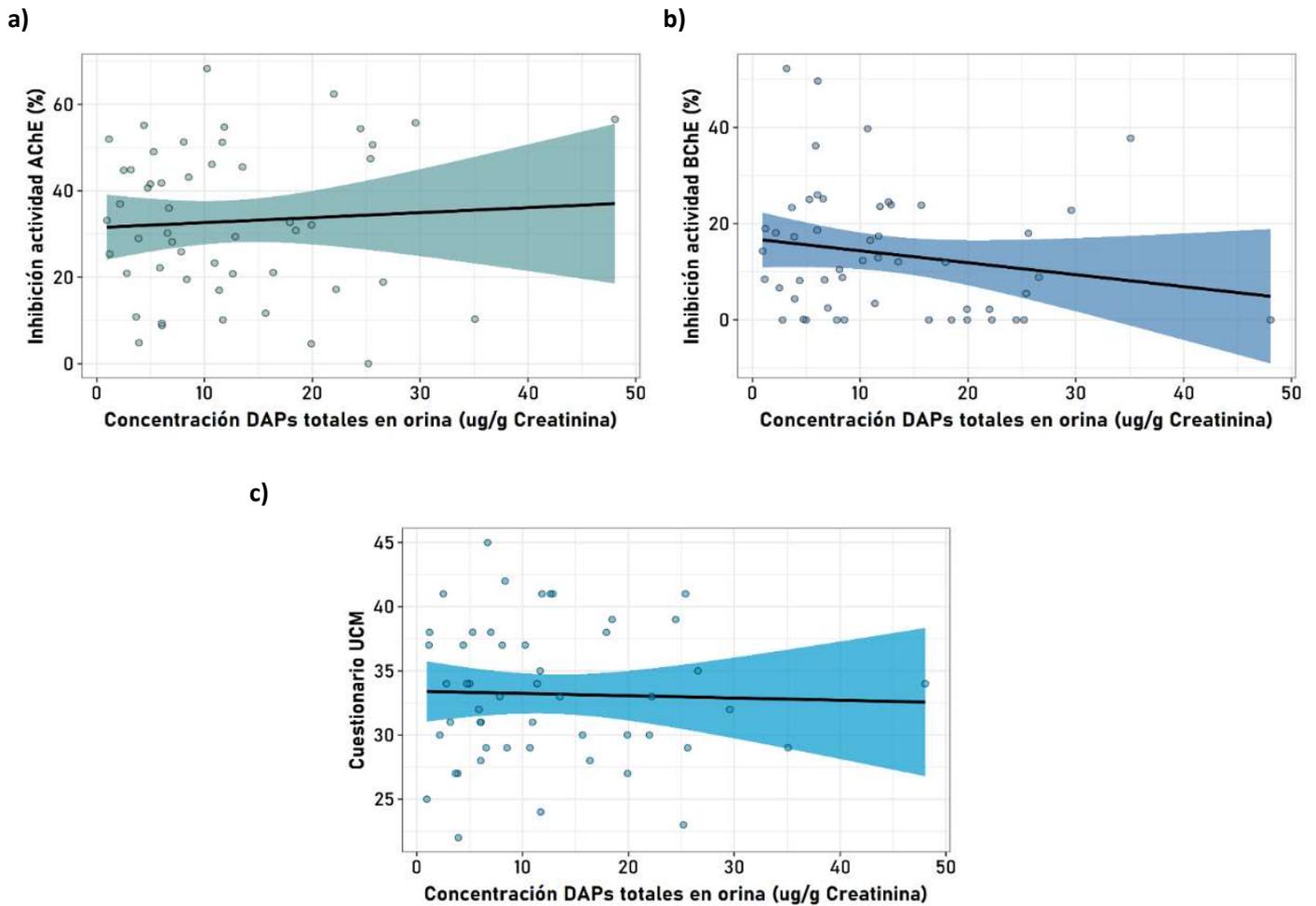


Figura 3. Asociación entre inhibición de a) AChE, b) BChE y c) cuestionario de exposición (QOP-UCM) vs nivel total de metabolitos DAPs detectados en el periodo de aplicaciones.

4. Relación entre la actividad colinesterasa y cuestionario de exposición UCM

Se estableció una asociación significativa y positiva entre el puntaje del QOP-UCM y la inhibición de la AChE (Fig. 4a), pero una relación no-significativa con la inhibición de la BChE (Fig. 4b). El rol de los elementos de protección personal se destaca en la figura, donde se identifican (en naranja) los individuos que declararon no utilizar elementos de protección personal. La gráfica sugiere que aquellas personas que declararon no utilizar PPE presentan consistentemente valores altos tanto para la inhibición de la actividad de AChE, como para la calificación en el cuestionario UCM en AChE y BChE (Fig. 4).

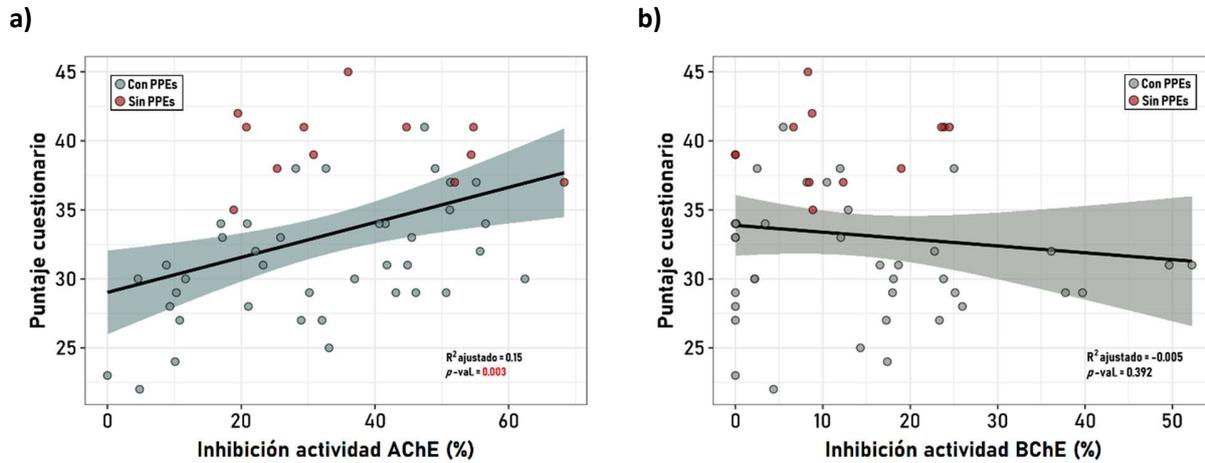


Figura 4. Asociación entre los niveles de exposición evaluados con el QOP-UCM y los niveles de inhibición de las colinesterasas a) AChE y b) BChE. Las bandas sombreadas corresponden a los intervalos de confianza 95%. Se identifica el uso de elementos de protección personal.

La inhibición de ambas colinesterasas no fue modificada por sexo, edad, nivel de educación, tiempo de residencia en la zona agrícola, tiempo de exposición ocupacional o uso de protección personal (EPP). El uso (o no) de PPE muestran una influencia significativa solamente sobre la puntuación del QOP-UCM (Tabla III).

Tabla III: Niveles de inhibición de colinesterasas y puntajes del cuestionario de exposición laboral a plaguicidas OPs, por covariables.

Variables	Porcentaje de inhibición colinesterasas (media ± DS)				Cuestionario UCM	
	AChE	Valor - p	BChE (%)	Valor - p	Puntaje	Valor - p
Sexo						
Mujer (n = 12)	-34,05 (17,44)	0,548	-8,11 (17,01)	0,515	34,25 (5,26)	0,383
Hombre (n = 41)	-30,10 (20,48)		-11,51(18,56)		32,71 (5,36)	
Edad (años)						
≤49 (n = 25)	-28,41(19,75)	0,373	-12,96 (17,15)	0,404	32,28 (4,95)	0,321
≥50 (n = 28)	-33,30 (19,80)		-8,76 (19,03)		33,75 (5,64)	
Educación (años)						
≤10 (n = 26)	-32,58 (17,23)	0,572	-11,67 (16,66)	0,717	31,88 (3,83)	0,115
≥11 (n = 27)	-29,47 (22,11)		-9,84 (19,69)		34,19 (6,33)	
Tiempo viviendo en zona agrícola (años)						
≤42 (n = 28)	-33,39 (19,98)	0,394	-7,86 (19,76)	0,148	32,54 (5,07)	0,472
≥43 (n = 24)	-28,62 (21,01)		-15,11 (15,08)		33,63 (5,77)	
Tiempo manipulando plaguicidas (años)						
≤26 (n = 25)	-28,35 (21,93)	0,363	-11,02 (15,79)	0,916	32,64 (4,37)	0,589
≥27 (n = 28)	-33,35 (17,63)		-10,49 (20,25)		33,43 (6,12)	
Uso de elementos de protección personal						
Si (n = 41)	-28,98 (20,34)	0,172	-10,98 (19,58)	0,860	31,12 (4,23)	> 0,001
No (n = 12)	-37,87 (16,47)		-9,91 (12,50)		39,67 (2,71)	

Los valores - p fueron calculados mediante análisis de comparación de medias utilizando T-student.

El modelamiento multivariado realizado para establecer los factores asociados a la inhibición de la actividad AChE y la puntuación del cuestionario UCM fue construido utilizando “introducir” como método de selección de variables (todas las

variables en un sólo paso). En la Tabla IV se observa que el no uso de elementos de protección personal, explican significativamente el puntaje obtenido en el QOP-UCM.

Tabla IV. Variables asociadas a la estimación de los puntajes del cuestionario de exposición UCM en función de la inhibición de la AChE, ajustado por covariables.

Variable	Coficiente (β)	Error estándar	Valor t	Valor p
Inhibición AChE	0.088	0.03	2.86	0.0063
Tiempo de residencia	-0.06	0.04	-1.59	0.1184
Edad	0.07	1.25	1.39	0.1712
Sexo (Femenino) *	1.28	1.22	1.05	0.2984
PPE (no usa) *	8.11	1.26	6.41	< 0.0001

*La información en paréntesis corresponde al grupo de comparación. Valores de p en rojo indican asociaciones significativas ($\alpha < 0.05$)

5. Potencial de los DAPs como biomarcador de exposición a plaguicidas OPs

Dado que se planteó evaluar el comportamiento de los biomarcadores de exposición a OPs (inhibición de la actividad colinesterasa), según lo establecido en la normativa chilena, en función de la medición de la concentración de metabolitos urinarios de DAPs, se modeló la capacidad predictiva de los valores de inhibición de la actividad AChE y BChE respecto a la condición Expuesto – No expuesto.

En concordancia con la baja relación existente entre ambas variables (DAPs e inhibición colinesterasa), el desempeño de los clasificadores no fue satisfactorio. Para la inhibición de la actividad AChE, la evaluación de las curvas ROC muestra un AUC entre 0.58 y 0.84, sugiriendo que estos indicadores no brindan una discriminación óptima entre los dos grupos que se intentan identificar (alto nivel de DAPs, bajo nivel de DAPs). Como se señaló en el análisis exploratorio de los resultados, algunos de los metabolitos analizados presentaron valores bajos, por lo que el ejercicio de clasificación sólo pudo ser realizado para DEP y DMPT ya que la mayoría de los sujetos de estudio presentaban una categoría “expuesto”, dificultando la discriminación de los “no-expuestos”. Esta misma situación se repitió para la inhibición de la actividad BChE, así como para la puntuación del cuestionario, variable que también fue testeada como predictor de los grupos planteados.

La Tabla V muestra el resumen de los resultados de las curvas ROC elaboradas para determinar el poder predictivo de la inhibición de las colinesterasas (Anexo 3). La AChE con relación a los clasificadores de exposición DAPs, usándose como punto de corte para establecer el estado expuesto el valor del percentil 50 según lo reporta el CDC (2018). Aquellos metabolitos sin el reporte de sensibilidad y especificidad corresponden a clasificadores que solo entregaban una salida (todos “expuestos”) (DETP, DMP, DMPT).

Por otra parte, se muestran los resultados de las curvas ROC elaboradas para determinar el poder predictivo de la inhibición de la actividad BChE, con relación a concentraciones de DAPs, usando como punto de corte para establecer estado expuesto el valor del percentil 50, según lo reporta el Centro de Control y Prevención de Enfermedades CDC (2018). Aquellos metabolitos sin el reporte de sensibilidad y especificidad corresponden a clasificadores que solo entregaban una salida (todos “expuestos”) (DETP, DMP, DMPT, DMPT).

Tabla V. Curvas ROC para establecer poder predictivo de la inhibición de las colinesterasas respecto de los niveles de metabolitos DAPs.

Colinesterasas	Metabolito DAP	Percentil 50 CDC (ug/g creatinina)	Sensibilidad	Especificidad	AUC	IC 95%
AChE	DEP	2,45	0,75	0,42	0,720	0,53 – 0,81
	DETP	0,189	-	-	0,583	0,37 – 0,68
	DMP	1,63	-	-	0,643	0,51 – 0,79
	DMTP	0,699	0,11	0,78	0,846	0,61 – 0,88
	DMDTP	0,144	-	-	0,700	0,48 – 0,77
BChE	DEP	2,45	0,77	0,12	0,722	0,61 – 0,79
	DETP	0,189	-	-	0,690	0,39 – 0,76
	DMP	1,63	-	-	0,611	0,31 – 0,70
	DMTP	0,699	-	-	0,667	0,44 – 0,72
	DMDTP	0,144	-	-	0,620	0,47 – 0,75

DAP: dialquil fosfato; AUC: Área bajo la Curva; IC95%: intervalo de confianza al 95%
AChE: acetil colinesterasa; BChE: butiril colinesterasa

6. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo del cuestionario de exposición laboral a OPs en relación con la inhibición de la AChE.

Según Muñoz-Quezada et al. (2019), se considera un resultado positivo en el cuestionario cuando la puntuación es igual o superior a la mediana de 32. La distribución de los TA según los criterios se presenta en la Tabla VI, que adopta el formato de una tabla 2x2.

Tabla VI. Tablas de contingencia (2 x 2) que muestra la distribución de trabajadores/as entre la de inhibición de actividad de la AChE con LTBS al 20% y al 30%, y el cuestionario de prueba.

	Prueba positiva		Total
	Inhibición AChE $\geq 30\%$	Inhibición AChE $< 30\%$	
Prueba QOP-UCM positiva	18	11	29
Prueba QOP-UCM negativa	10	14	24
Total	28	25	53
	Prueba negativa		Total
	Inhibición AChE $\geq 20\%$	Inhibición AChE $< 20\%$	
Prueba QOP-UCM positiva	25	4	29
Prueba QOP-UCM negativa	14	10	24
Total	40	13	53

A partir de esta tabla, se evaluó la sensibilidad, especificidad, y los valores predictivos (positivo y negativo) del cuestionario QOP-UCM diseñado para medir la exposición laboral a los plaguicidas organofosforados, comparándolos con el test de referencia utilizado por la normativa, la inhibición de las colinesterasas, cuyo límite de tolerancia biológica se establece en un 30%, y utilizando también el 20%, con el objeto de comparar los respectivos valores de sensibilidad y especificidad (Tabla VII).

Tabla VII: Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para el estado de exposición según cuestionario (puntaje de corte mediana = 32) en base al biomarcador AChE considerando un LTB del 30% y el 20% de inhibición.

Biomarcador	LTB (%)	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	AUC	IC 95%
AChE	30	0.64	0.56	0.62	0.58	0.60	0.45 – 0.76
	20	0.64	0.71	0.86	0.42	0.68	0.51 – 0.84

LBT: Límite de Tolerancia Bilógica; VPP: valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; AUC: Área bajo la curva; IC95%: intervalo de confianza al 95%.

En cuanto a los indicadores de rendimiento del cuestionario, se observa que la sensibilidad obtenida (probabilidad de que el cuestionario identifique correctamente a un trabajador expuesto como positivo) al 30 y el 20% de inhibición de AChE es del 64% en ambos casos; pero la especificidad (probabilidad de que el cuestionario identifique correctamente a un trabajador no expuesto como negativo) es del 56% para la inhibición al 30% y aumenta al 71% cuando se considera el 20%. El valor predictivo positivo (VPP, probabilidad de que un trabajador clasificado como expuesto por el cuestionario, efectivamente esté expuesto) es de 62% para la inhibición al 30% y aumenta al 86% cuando se considera el 20%; y el valor predictivo negativo (VPN, probabilidad de que un trabajador clasificado como expuesto por el cuestionario, efectivamente esté expuesto) es de 58% para una inhibición del 30%, y de 42% considerando una inhibición de la AChE del 20%.

Estos indicadores reflejan la eficacia del cuestionario como herramienta diagnóstica respecto del estándar de oro, aumentando sustancialmente la especificidad y el valor predictivo positivo cuando se considera el 20% de inhibición de la AChE. La concordancia entre ambos métodos se observa al construir las respectivas curvas de Característica Operativa del Receptor o ROC (herramienta gráfica que se utiliza para evaluar la capacidad diagnóstica de un test, Anexo 4) del cuestionario QOP-UCM con respecto a la prueba de inhibición de la AChE al 30% y al 20%, las cuales arrojaron un área bajo la curva o AUC (medida de la capacidad discriminativa) de 0,6 y 0,68, respectivamente lo que indica que el cuestionario tiene una capacidad moderada para discriminar entre trabajadores expuestos y no expuestos a plaguicidas, sin embargo al utilizar el 20% de inhibición de la AChE, el cuestionario aumenta su capacidad discriminativa de manera significativa al 68% (IC95%: 0,51 – 0,84).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se detectó la presencia de 5 de 6 metabolitos urinarios de DAPs en el grupo de TA por lo que se demuestra exposición a plaguicidas OPs. Al menos el 70% de los TA se encuentra con niveles de metabolitos por sobre las concentraciones medianas de la población de referencia, llegando a un 86% para el DMTP. Para el caso de los DEP, solo el 45% se encontró sobre el valor de referencia.

No se observaron relaciones entre la inhibición de las colinesterasas y niveles de metabolitos DAPs. Por su parte, se observó una relación entre el cuestionario de exposición QOP-UCM con la inhibición de la actividad AChE, pero no con la BChE, probablemente debido a que el cuestionario se compone de dimensiones relacionadas con la exposición crónica y la BChE es considerado un biomarcador de exposición aguda por la vida media de la enzima en el organismo (aprox. 3 días). Respecto de la AChE, esta se mantiene más tiempo inhibida en circulación permaneciendo hasta 120 días en el organismo hasta su eliminación.

Se identifican **limitaciones asociadas a los DAPs como biomarcador de exposición aguda a plaguicidas organofosforados**. Estos metabolitos son detectados en alimentos, aire, agua en concentraciones que exceden a la de los OPs, por lo cual tienen potencial de sobreestimar la exposición. También se describe falta de especificidad en términos del compuesto OP

al cuál la población está expuesta; adicionalmente el CDC destaca alta variabilidad intra e interindividual afectando la medición de la exposición, tiempo de muestreo y toxicocinética.

Por otro lado, se ha establecido que los metabolitos DAPs, más abundantes en el ambiente que los OPs, no son inhibidores de las colinesterasas por lo que no se ha podido observar en otros estudios alguna asociación estadística significativa entre los niveles de DAPs y los niveles de inhibición de la actividad de estas enzimas.

Se sugiere que **la medición de los DAPs sería útil como un indicador cualitativo de exposición a OPs** como a sus productos de degradación ambiental, es decir, los metabolitos DAPs no serían confiables a la hora de distinguir si estos fueron generados en el organismo expuesto a OPs, (*in vivo*) o fueron adquiridos de la degradación ambiental de los OPs. Por otro lado, existen otros plaguicidas inhibidores de colinesterasa, como los carbamatos, que no se metabolizan en DAPs.

Para nuestro conocimiento, no existe evidencia de estudios de exposición ocupacional que soporte una evidencia clara de la relación entre la excreción urinaria de DAPs y una inhibición significativa de la actividad de colinesterasas, así como tampoco un umbral de DAPs que indique signos o sintomatología colinérgica en el ámbito clínico.

Según los resultados obtenidos en la literatura disponible, se concluye que **la inhibición de las colinesterasas continuaría siendo un biomarcador sensible de exposición a plaguicidas OPs** independiente de la ruta y la duración de la exposición, y que los DAPs tendrían su utilidad de manera cualitativa dada su alta variabilidad en la excreción y sus diversas fuentes de exposición más allá de los sus precursores OPs.

El protocolo de Vigilancia Epidemiológica de trabajadores agrícolas expuestos a plaguicidas implementado el año 2000 por el Ministerio de Salud es una herramienta que busca contribuir a la disminución de los problemas de salud y muertes derivadas del uso de plaguicidas y detectar tempranamente los casos y brotes de intoxicaciones agudas, para así aplicar eficazmente medidas preventivas y de control. **En los últimos 20 años, las intoxicaciones por plaguicidas en Chile han aumentado de manera sistemática y la sub-notificación se estima en 5 a 10 veces.** Por otro lado, estudios realizados en Chile indican que, no solo trabajadores/as agrícolas expuestos/as ocupacionalmente, sino que también un alto porcentaje de población general que vive en zonas agrícolas, tendrían niveles de inhibición de colinesterasas por sobre la norma (>30%) sin haber presentado episodios de intoxicación ni signos colinérgicos evidentes. Además, esas poblaciones mostraron niveles elevados de deterioro cognitivo, efectos que han sido asociados a exposición crónica a OPs.

Se hace necesario revisar el límite de tolerancia del biomarcador utilizado en la normativa que indica que, si un/a TA exhibe valores de inhibición por sobre la norma, tendría que ser removido de su puesto de trabajo, sin embargo, inhibiciones menores al 30% se han asociado a efectos adversos que son crónicos y silenciosos.

Otro aspecto técnico para considerar es que, las instituciones de seguridad laboral donde se realizan los análisis de actividad colinesterasa, **no realizan la distinción entre AChE y BChE, enzimas que se comportan de manera distinta frente a los plaguicidas en términos de inhibición y de recuperación** por lo que no es lo mismo medir ambas indistintamente. Sumado a ello, se debe aclarar que la forma correcta de aplicar el protocolo es realizando las **mediciones antes y durante la aplicación de plaguicidas en todo TA que estarán en contacto con plaguicidas** y calcular valor de inhibición de cada persona (nivel basal personal) y no utilizando una línea base histórica de comparación la cual no refleja la verdadera situación del trabajador por lo que se podría sugerir que este aspecto estaría incidiendo en la alta sub-notificación.

Lo anteriormente planteado, llega a recomendar **que se discuta la disminución del límite de tolerancia biológica de inhibición de ambas enzimas (AChE y BChE)** como un valor que pueda no solo identificar intoxicaciones agudas, sino también sea un valor seguro cuando hablamos de exposiciones a nivel subclínicos con efectos crónicos a largo plazo. Se recomienda además realizar el **examen de entrada a la faena de exposición en todos los casos** para contar con el nivel basal para cada individuo y poder tener un dato más fehaciente de inhibición, considerando la alta variabilidad interindividual.

El cuestionario **QOP-UCM se presenta como un instrumento prometedor para el tamizaje de exposición ocupacional a plaguicidas en trabajadores agrícolas**, dada su buena consistencia interna y su capacidad para distinguir entre trabajadores expuestos y no expuestos ocupacionalmente a plaguicidas OP. Con un alfa de Cronbach de 0.78 y valores de sensibilidad y especificidad moderados, el cuestionario parece adecuado para su uso en contextos donde se requiere una herramienta de evaluación masiva, rápida y eficaz.

Los indicadores de rendimiento del cuestionario reflejan su utilidad y limitaciones. Al contrastarlo con el límite de tolerancia biológica establecido en la normativa, 30% de inhibición de la AChE, pero también con el 20%, la sensibilidad de 0.64 indica que el cuestionario **tiene una capacidad razonable para identificar a los trabajadores realmente expuestos como positivos**. Sin embargo, este valor sugiere que un 36% de los casos expuestos podrían no ser detectados por el cuestionario, representando un área de mejora. La especificidad, considerando un 30% de inhibición de la AChE, es de 0,56 lo que indica una capacidad similar para identificar correctamente a los no expuestos, pero implica que un 44% de los no expuestos podrían ser incorrectamente clasificados como expuestos. Sin embargo, al contrastar con el 20% de inhibición de la AChE, este indicador aumenta significativamente a 0,71, lo que indica que solo un 29% de los nos expuestos estaría incorrectamente clasificado.

Respecto de los valores predictivos al 30% de inhibición de la AChE, el Valor Predictivo Positivo (VPP) de 62% y el Valor Predictivo Negativo (VPN) de 58% amplían esta visión, indicando que, en más de un tercio de los casos, el cuestionario podría clasificar erróneamente a los sujetos, tanto en términos de exposición como de no exposición. Sin embargo, al utilizar el 20% de inhibición de la AChE como contraste, **el VPP aumenta al 86%, lo que indica que sólo el 14% de los casos el cuestionario podría estar clasificando erróneamente a sujetos expuestos**. Por otro lado, el VPN disminuye a 42% lo que sugiere que más del 50% de los sujetos no expuestos estaría mal clasificados. Estos valores de VPP y VPN son especialmente relevantes en contextos de prevalencia de exposición variada, donde el balance entre la sensibilidad y la especificidad puede afectar significativamente la precisión de las clasificaciones del cuestionario.

A pesar de la utilidad demostrada del cuestionario para el screening inicial, **estos indicadores subrayan la necesidad de usar el cuestionario junto con otras evaluaciones más específicas y detalladas, especialmente en situaciones donde la exactitud en la identificación de exposición es crítica**. Además, es vital considerar la posibilidad de realizar ajustes en el cuestionario para mejorar estos indicadores, posiblemente mediante la revisión de las preguntas, la inclusión de nuevos ítems más discriminatorios o el uso de un umbral diferente para la clasificación de los resultados positivos y negativos.

Finalmente, la muestra de 53 participantes destaca **la necesidad de estudios adicionales con muestras más grandes y diversificadas para validar estos hallazgos y mejorar la generalización de los resultados a toda la población de trabajadores/as agrícolas**. Estos estudios debieran enfocarse no solo en replicar los hallazgos en diferentes contextos, sino también en explorar cómo las variaciones en las condiciones de trabajo y las prácticas de seguridad pueden afectar los resultados del cuestionario.

Estas recomendaciones permitirían disminuir los riesgos de intoxicación, por ende, el número creciente de casos y brotes en las épocas estivales. Se estima que en Chile hay aproximadamente 5.000 casos de intoxicaciones anuales por pesticidas (excluyendo la sub-notificación de aproximadamente 5 a 10 veces), de las cuales alrededor de un 72% se producen en el ámbito laboral (MINSAL, 2015). El panorama sin modificación de la política actual redundaría en mantener el patrón que se ha observado durante las últimas décadas respecto del aumento sistemático de casos de intoxicaciones, con un alto porcentaje de muertes y un alto gasto para el sistema de salud pública (Ramírez et al 2014), panorama que podría empeorar producto del aumento del uso de plaguicidas que se proyecta como consecuencias del cambio climático.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo ANID (FONDEF – FONIS - Ministerio de Salud/XVI Concurso de Investigación en Salud, FONIS 2019 SA19I0148), por financiar este estudio.

REFERENCIAS

- Centers of Diseases Control and Prevention. 2018. National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. National Center of Environmental Health. U.S. Department of Health and Human Services. https://www.cdc.gov/exposurereport/data_tables.html?NER_SectionItem=NHANES
- FEDEFRUTA. 2015. Chile se presenta con éxito en nueva versión de “Fruit Logistica”. Archivo. <http://fedefruta.cl/chilise-presenta-con-exito-en-nueva-version-de-fruit-logistica-2015/>
- Instituto de Salud Pública de Chile (ISPCH). 2004. Protocolo. examen de salud para aplicaciones de plaguicidas [Protocol. Health examination for pesticide applications]. [Internet]. [accessed 2018 Feb 10]. https://www.minsal.cl/sites/default/files/Protocolo_de_Vigilancia_Trabajadores_Expuestos_Plaguicidas.pdf
- Instituto Nacional de Estadísticas. 2022. VIII Censo Nacional Agropecuario y Forestal, año agrícola 2020 - 2021, INE-Chile. <https://www.odepa.gob.cl/contenidos-rubro/estadisticas/estadisticas-productivas/resultados-preliminares-del-viii-censo-agropecuario-y-forestal>
- Instituto de Salud Pública de Chile (ISPCH). 2004. Protocolo de vigilancia epidemiológica de trabajadores expuestos a plaguicidas. https://legislacion.isl.gob.cl/legislacion/?legislation_id=181&textFind=
- Marrs TC. Organophosphate poisoning. *Pharmacol Ther.* 1993; 58:51±66. PMID: 8415873
- Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. 2015. Reglamento sobre condiciones para la seguridad sanitaria de las personas en la aplicación terrestre de plaguicidas agrícolas <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1078695>
- Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. 2023. Boletín Epidemiológico Trimestral Intoxicaciones Agudas por Plaguicidas REVEP año 2023. Oficina de Vigilancia de Enfermedades no Trasmisibles y Encuestas Poblacionales Departamento de Epidemiología Subsecretaría de Salud Pública. 10pp https://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2024/03/2024.03.15_INFORME-REVEP-ANO-2023-TOTAL-Dra.CVS-OF.VENT_DEPTO_EPIDEMIOLOGIA-MINSAL.pdf
- Muñoz-Quezada, M. T., Lucero, B., Bradman, A., Baumert, B., Iglesias, V., Muñoz, M. P., & Concha, C. (2019). Reliability and factorial validity of a questionnaire to assess organophosphate pesticide exposure to agricultural workers in Maule, Chile. *International Journal of Environmental Health Research*, 29(1), 45–59. <https://doi.org/10.1080/09603123.2018.1508647>
- Organización Mundial de la Salud. 2019. Clasificación recomendada por la OMS de los plaguicidas por el peligro que presentan y directrices para la clasificación 2019. Available from: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240005662>
- Ramírez-Santana M, Iglesias-Guerrero J, Castillo-Riquelme M, Scheepers PTJ. 2014. Assessment of Health Care and Economic Costs Due to Episodes of Acute Pesticide Intoxication in Workers of Rural Areas of the Coquimbo Region, Chile. *Value Health Reg Issues.* Dec; 5:35-39.
- Ramírez-Santana, M., Farías-Gómez, C., Zúñiga-Venegas, L., Sandoval, R., Roeleveld, N., Van der Velden, K., Scheepers, P. T. J., & Pancetti, F. 2018. Biomonitoring of blood cholinesterases and acylpeptide hydrolase activities in rural inhabitants exposed to pesticides in the Coquimbo Region of Chile. *PloS one*, 13(5), e0196084. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196084>
- Ramírez-Santana, M., Zúñiga-Venegas, L., Corral, S., Roeleveld, N., Groenewoud, H., Van der Velden, K., Scheepers, P. T. J., & Pancetti, F. (2020). Reduced neurobehavioral functioning in agricultural workers and rural inhabitants exposed to pesticides in northern Chile and its association with blood biomarkers inhibition. *Environmental health: a global access science source*, 19(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00634-6>
- Senado de la República de Chile. Comisión de Agricultura. 2010. Informe de la Comisión de Agricultura, recaído en el proyecto de ley, en primer trámite constitucional, que prohíbe plaguicidas de elevada peligrosidad. BOLETÍN N° 6.969-01. https://tramitacion.senado.cl/appsenado/templates/tramitacion/index.php?boletin_ini=6969-01

- Servicio Agrícola y Ganadero - SAG. 2019. Informe de venta de plaguicidas de uso agrícola en Chile. División Protección Agrícola y Forestal. Sección Inocuidad. Ministerio de Agricultura. Gobierno de Chile. 146 pp. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.sag.gob.cl/sites/default/files/declaracion_de_ventas_de_plaguicidas_ano_2019_0.pdf
- Vallebuona, C. 2015. Evaluación de resultados del Programa de Vigilancia de Intoxicaciones Agudas por Plaguicidas de Chile. <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/180968>

Anexo 1

Características del Grupo de Estudio

Variables		Trabajadores/as agrícolas (n = 57)	
Edad (años ± DS)		47,8 ± 10,3	
Sexo (n, %)	Hombres	44 (77,2)	
	Mujeres	13 (22,8)	
Nivel educacional (años de estudio ± DS)		10,2 ± 2,5	
Consumo de alcohol (n, %)		47 (82,5)	
Consumo de tabaco (n, %)		11 (19,3)	
Tiempo viviendo en zona agrícola (años ± DS)		38,4 ± 15,5	
Tiempo en labores agrícolas (años ± DS)		24,0 ± 13,5	
Trabajo actual (n, %)	Agricultor/a	40 (70,2)	
	Temporero/a	7 (12,3)	
	Tractorista	7 (12,3)	
	Otros servicios agrícolas	3 (5,3)	
Labor (n, %)	Mezclador	50 (87,7)	
	Aplicador	53 (93,0)	
	Lavado de maquinas	48 (84)	
	Otras labores	7 (12,3)	
Tipo de cultivo (n, %)	Frambuesa	29 (59,9)	
	Arándano	18 (31,6)	
	Mora/Morón	12 (21,1)	
	Maíz/Trigo	10 (17,5)	
	Tomate	8 (14,0)	
Uso de elemento de protección personal (n, %)	Otro	29 (50,9)	
	Mascarilla simple	15 (26,3)	
	Mascarilla con trompa	33 (57,9)	
	Antiparras	33 (57,9)	
	Guantes	39 (68,4)	
	Botas	34 (59,6)	
Enfermedades crónicas	Buzo	26 (45,6)	
	Otro	16 (28,1)	
	Intoxicación aguda con plaguicidas (n, %)		15 (26,3)
	Hipertensión		13 (22,8)
	Enfermedad renal		6 (10,5)
	Enfermedad cardíaca		3 (5,3)
	Arritmias		2 (3,5)
	Enfermedad pulmonar		2 (3,5)
	Anemia		1 (1,8)
	Epilepsia		1 (1,8)
Enfermedad psiquiátrica		1 (1,8)	
Asma		0 (0)	
Bronquitis crónica		0 (0)	
Cáncer/tumores		0 (0)	
Diabetes		0 (0)	
Tuberculosis		0 (0)	
Síntomas de intoxicación aguda	Micción frecuente	13 (22,8)	
	Lagrimo	11 (19,3)	
	Alergia, erupción o descamación de la piel	9 (15,8)	

Visión borrosa	9 (15,8)
Dolor de cabeza	9 (15,8)
Vértigo	6 (10,5)
Dolor de estómago/gastrointestinal	5 (8,8)
Mareo	4 (7)
Salivación	2 (3,5)
Convulsiones	0 (0)
Diarrea	0 (0)
Vómito	0 (0)

Anexo 2
Cuestionario de Exposición Laboral a Plaguicidas Organofosforados
QOP-UCM

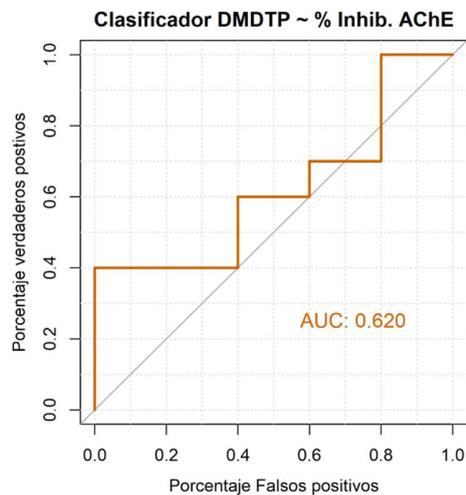
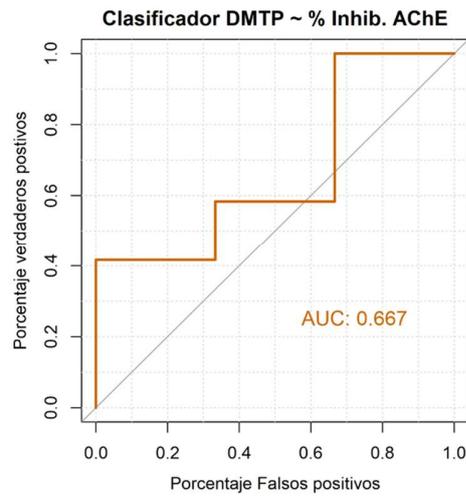
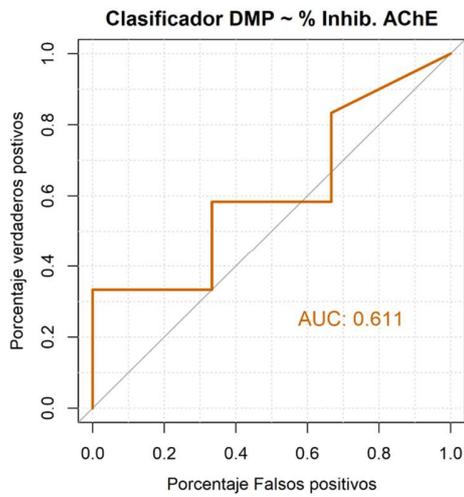
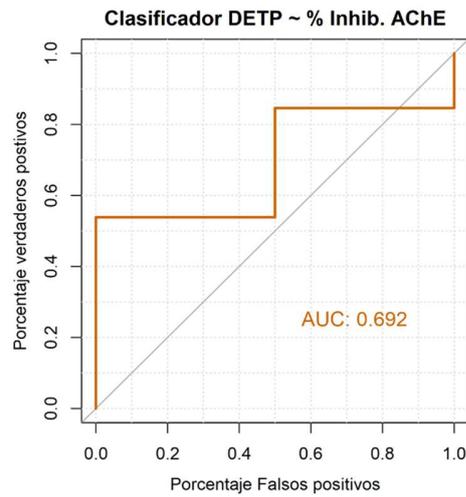
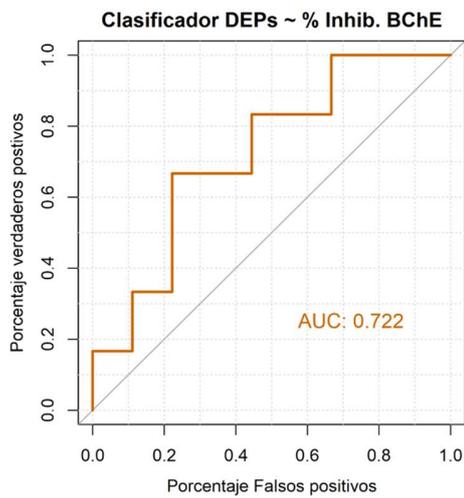
I. Condiciones laborales durante la aplicación de plaguicidas	
1.- ¿Durante cuánto tiempo se ha desempeñado como trabajador agrícola?	0. ___ 10 años o menos 1. ___ Más de 10 años
2.- ¿Usted trabaja habitualmente aplicando plaguicidas?	0. ___ No 1. ___ Si
3.- ¿Cuándo fue la última vez que aplicó plaguicidas?	0. ___ No ha aplicado 1. ___ Hace 2 año o más 2. ___ Hace menos de 2 años
4.- ¿Usted trabaja aplicando plaguicidas de manera temporal o permanentemente?	0. ___ No aplica 1. ___ Temporal 2. ___ Permanente
5.- ¿Durante cuántos años ha aplicado plaguicidas?	0. ___ No aplica 1. ___ Menos de 10 años 2. ___ Más de 10 años
6.- ¿Usted tiene licencia de aplicador de plaguicidas?	0. ___ Si 1. ___ No
7.- ¿Usted conoce los riesgos para la salud que conlleva estar expuesto a plaguicidas durante la aplicación o mezcla?	0. ___ No aplica 1. ___ Si 2. ___ No
8.- ¿Usted esta entrenado en los riesgos para la salud de los plaguicidas?	0. ___ No aplica 1. ___ Si 2. ___ No
9.- ¿Used come, bebe o fuma durante la aplicación?	0. ___ No aplica 1. ___ No 2. ___ Si u ocasionalmente
10.- Durante o después de la aplicación ¿Usted lava sus manos antes de comer, beber o fumar?	0. ___ No aplica 1. ___ Si 2. ___ No u ocasionalmente
11.- ¿Qué tipo de plaguicidas recuerda haber aplicado? (puede elegir más de una opción) (código interno para ordenar las respuestas: 0 = No aplica; 1 = Solo un tipo de OP; 2 = Mas de un tipo de OP)	0. ___ No aplica 1. ___ Clorpirifos (Losban, Troya) 2. ___ Metamidofos (MTD 600, Monitor, Tamaron) 3. ___ Azinfosmetil (Gusation) 4. ___ Metidation 5. ___ Diazinon 6. ___ Fosmet 7. ___ Dimetoato 8. ___ Profenofos 9. ___ Cadusafos 10. Otro: _____
12.- ¿Utiliza bomba de espalda para aplicar plaguicidas?	0. ___ No o no aplica 1. ___ Si
13.- ¿Utiliza bomba motorizada para aplicar plaguicidas?	0. ___ No o no aplica 1. ___ Si
14.- ¿Utiliza nebulizador o bomba operada por un tractor para aplicar plaguicidas?	0. ___ No o no aplica 1. ___ Si
15.- ¿Dónde lava la maquinaria que fue usada para la aplicación de plaguicidas?	0. ___ No aplica, por lo que no lava

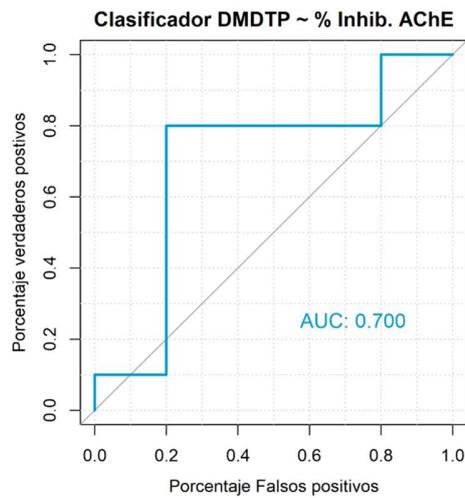
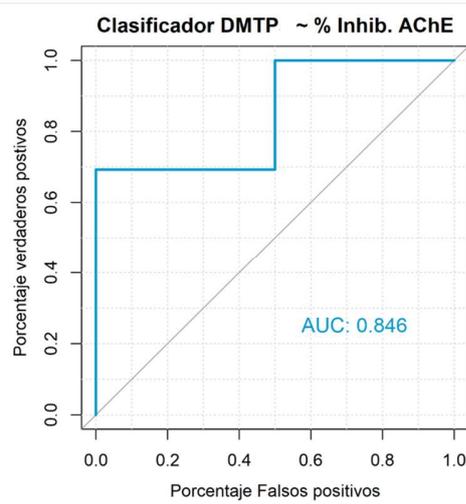
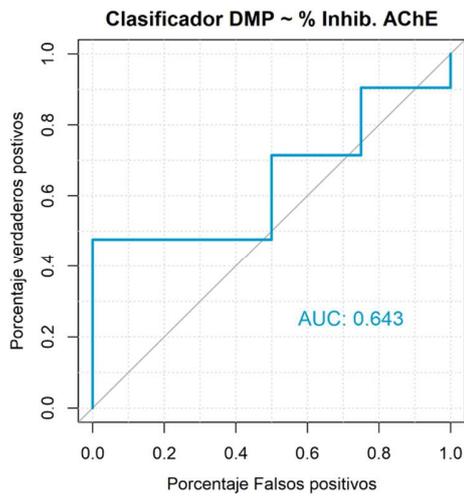
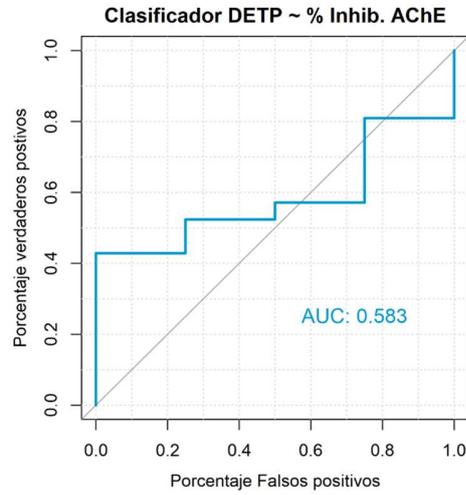
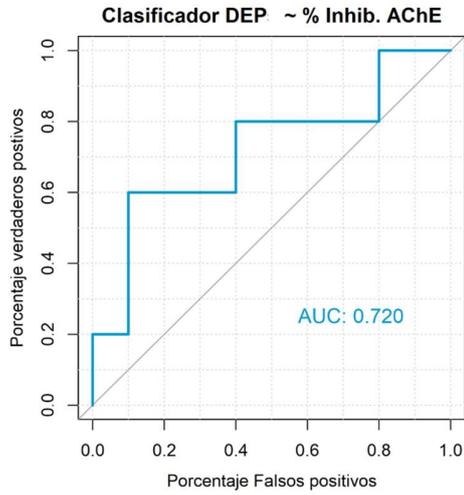
	1. ___ En un lugar asignado para lavado 2. ___ Patio, huerto, pasto o campo 3. ___ Dentro del hogar
16.- ¿Dónde almacena los plaguicidas?	0. ___ No aplica 1. ___ En un almacén en casa o trabajo 2. ___ En el patio de la casa 3. ___ Dentro de la casa
17.- Además de aplicar plaguicidas ¿Usted los mezcla y los prepara?	0. ___ No, o no aplica 1. ___ Si
18.- Cuál es el lugar donde los plaguicidas son mezclados y preparados?	0. ___ No aplica 1. ___ Abierto 2. ___ Cerrado
19.- ¿Usted utiliza equipo de protección personal cuando prepara o mezcla plaguicidas?	0. ___ No aplica 1. ___ Si 2. ___ No
20.- ¿Usted cambia su ropa después de la aplicación de plaguicidas?	0. ___ No aplica 1. ___ Si 2. ___ No u ocasionalmente
21.- Si usted cambia su ropa después de la aplicación ¿Dónde lo hace?	0. ___ No aplica 1. ___ En el trabajo 2. ___ En casa
22.- ¿Cuánto tiempo se toma entre que termina la aplicación de plaguicidas y se toma una ducha o baño?	0. ___ No aplica 1. ___ Menos de 15 minutos 2. ___ 15 minutos o más
II. Uso de equipo de protección personal (EPP)	
En su trabajo, como trabajador agrícola, indique si usted alguno de los siguientes equipos de protección personal	
23.- ¿Usa EPP en sus manos (guantes)?	0. ___ Si 1. ___ No
24.- ¿Usa EPP en su cabeza (sombrero)?	0. ___ Si 1. ___ No
25.- ¿Usa EPP en sus ojos (gafas, caretas, antiparras)?	0. ___ Si 1. ___ No
26.- ¿Usa EPP respiratoria (máscaras respiratorias con filtros recomendados y protección facial)?	0. ___ Si 1. ___ No
27.- ¿Usa EPP en el cuerpo (traje impermeable sin cortes ni hoyos)?	0. ___ Si 1. ___ No
28.- ¿Usa EPP en sus pies (botas de caucho)?	0. ___ Si 1. ___ No
29.- ¿Con qué frecuencia usa de EPP?	0. ___ Siempre 1. ___ Nunca u ocasionalmente
III. Condiciones del lugar de trabajo que previene la exposición a plaguicidas	
30.- ¿Cuenta con duchas en su lugar de trabajo?	0. ___ Si 1. ___ No
31.- ¿Cuenta con lavamanos en su lugar de trabajo?	0. ___ Si 1. ___ No
32.- ¿Cuenta con agua caliente en su lugar de trabajo?	0. ___ Si 1. ___ No
33.- ¿Cuenta con agua potable en su lugar de trabajo?	0. ___ Si 1. ___ No
34.- ¿Cuenta con baño en su lugar de trabajo?	0. ___ Si

	1. <input type="checkbox"/> No
IV. Condiciones en el hogar relacionadas con exposición a plaguicidas	
35.- ¿Tiene usted en casa huertos, invernaderos o predios?	0. <input type="checkbox"/> No 1. <input type="checkbox"/> Si
36.- ¿Aproximadamente, a qué distancia de predios se encuentra su hogar?	0. <input type="checkbox"/> Más de 500 metros 1. <input type="checkbox"/> Menos de 500 metros
37.- ¿Usa usted plaguicidas en su casa?	0. <input type="checkbox"/> No 1. <input type="checkbox"/> Si

Anexo 3.

Curvas ROC Metabolitos DAPs en contraste con la inhibición de la AChE y BChE.





Anexo 4.

Curvas ROC QOP-UCM en contraste con la inhibición de AChE al 30% y al 20%

