

Daño genético y exposición a plaguicidas en trabajadores agrícolas del Valle de San Quintín, Baja California, México

Genetic damage and exposure to pesticides among agricultural workers from Valle de San Quintín, Baja California, México

Danos genéticos e exposição a pesticidas em trabalhadores agrícolas do Vale San Quintin, Baixa California, México

Erika Zúñiga Violante^{1,3}, Evarista Arellano García², Lourdes Camarena Ojinaga⁴, Walter Daesslé Heusser¹, Christine Von-Glascoe⁵, J. Claudia Leyva Aguilera² y Balam Ruiz Ruiz³.

¹Instituto de Investigaciones Oceanológicas, Universidad Autónoma de Baja California.

²Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Baja California.

³Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Baja California.

⁴Facultad de Ciencias Administrativas y Sociales, Universidad Autónoma de Baja California.

⁵Colegio de la Frontera Norte.

Cita: Zúñiga Violante E, Arellano García E, Camarena Ojinaga L, Daesslé Heusser W, Von-Glascoe C, Leyva Aguilera JC, Ruiz Ruiz B. Daño genético y exposición a plaguicidas en trabajadores agrícolas del Valle de San Quintín, Baja California, México. *Rev. salud ambient.* 2012;12(2):93-101.

Recibido: 27 de abril de 2012. **Aceptado:** 3 de septiembre de 2012. **Publicado:** 27 de diciembre de 2012

Autor para correspondencia: Erika Zúñiga Violante. (Correo e: erika.zuniga@uabc.edu.mx)

Instituto de Investigaciones Oceanológicas, Universidad Autónoma de Baja California. Km. 103, Carretera Tijuana-Ensenada, Ensenada Baja California, México. Tfno.: 17459-25 Extensión: 125.

Financiación: Las autoras agradecen a los Fondos de la XI Convocatoria Interna UABC y a FOMIX CONACYT-BC 2006-2 por los recursos otorgados para la presente investigación.

Declaración de conflicto de intereses: Las autoras declaran que no existen conflictos de intereses que hayan influido en la realización y la preparación de este trabajo.

Resumen

Diferentes estudios muestran la capacidad de los plaguicidas para inducir daño genético (DG) con diversos efectos en la salud. En el presente trabajo se estudia la genotoxicidad en residentes del valle agrícola de San Quintín, Baja California, México (VSQ). El objetivo fue determinar si la exposición laboral y ambiental a plaguicidas en la región del VSQ es un factor de DG y explorar si las mujeres son más vulnerables a dicho efecto. Se aplicó un cuestionario a 88 residentes del VSQ para determinar los factores de inclusión y exclusión del estudio, 40 aceptaron participar, 25 expuestos ocupacionalmente a plaguicidas y 15 ambientalmente expuestos, con similar número de hombres y mujeres. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado. Se utilizó la técnica de micronúcleos (MN) por bloqueo de la citocinesis en sangre periférica para evaluar el DG con la frecuencia de MN y Puentes de Cromatina en 1000 células binucleadas (CBN); se exploró la correlación del DG con el tiempo de exposición ocupacional a plaguicidas. Los hombres ambientalmente expuestos tuvieron menos DG que las mujeres con medias de MN de 8,1 ($\pm 1,83$) y 13,1 ($\pm 1,7$) respectivamente; en cambio, la exposición laboral afectó a los dos sexos: los hombres tuvieron una media de MN igual a 15,9 ($\pm 2,9$) y en las mujeres fue 18,1 ($\pm 1,7$). Se concluye que la exposición laboral a plaguicidas es un factor de DG, las mujeres mostraron mayor vulnerabilidad al DG. El tiempo de exposición laboral se relaciona directamente con el aumento del número de MN.

Palabras clave: Daño genotóxico, exposición laboral, jornaleros agrícolas, plaguicidas, micronúcleos, San Quintín B.C.

Abstract

Various studies have shown the ability of pesticides to induce genetic damage (GD) that can cause health effects. In the present work, a genotoxicological study was conducted monitoring residents from the agricultural region of the San Quintin Valley (SQV), Baja California, Mexico. The objective was to determine if occupational and environmental exposure to pesticides in the region of the SQV is a factor in GD, and to find out if women are more vulnerable to this effect. A questionnaire was administered to 88 residents of the SQV to establish inclusion and exclusion criteria for the study; of these, 40 agreed to participate (25 occupationally exposed to pesticides and 15 environmentally exposed to them), with similar numbers of men and women. All participants signed an informed consent form. The micronuclei technique (MN) was used, which blocks cytokinesis in peripheral blood samples, to evaluate GD by counting the number of MN and Chromatin Bridges in 1000 bi-nucleated cells (BNC). The results of this measure

of genetic damage were then correlated with the degree of occupational pesticide exposure of the participants. Environmentally exposed men had less GD than women with MN means of $8.1 \pm (1.83)$ and $13.1 (\pm 1.7)$ respectively, whereas occupational exposure affected both sexes, men with a mean of MN equal to $15.9 (\pm 2.9)$, and women with $18.12 (\pm 1.7)$. Based on our results, it can be concluded that occupational exposure to pesticides is a factor in GD, with women showing greater vulnerability than men. The time of exposure at work was shown to be directly related to the increased number of MN.

Keywords: Genotoxic damage, occupational exposure, farm workers, pesticides, micronuclei, San Quintín B.C.

Resumo

Diferentes estudos mostram a capacidade que os pesticidas possuem para induzir dano genético (DG) com diversos efeitos na saúde. Neste trabalho estudou-se a genotoxicidade em residentes do vale agrícola de San Quintin, Baja Califórnia, México (VSQ), cujo objetivo foi determinar se a exposição ocupacional e ambiental a pesticidas nesta região é um fator DG e explorar se as mulheres são mais vulneráveis a este efeito. Aplicou-se um questionário a 88 moradores do VSQ para determinar os fatores de inclusão e exclusão no estudo, 40 concordaram em participar dos quais 25 com exposição ocupacional e 15 com exposição ambiental, com um número idêntico de homens e mulheres. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento informado. Foi utilizada a técnica de micronúcleos (MN) por bloqueio da citocinese em amostras de sangue periférico para avaliar o DG com a frequência de MN e Pontes de Cromatina em 1000 células binucleadas (CBN); explorou-se a correlação do DG com o tempo de exposição ocupacional a pesticidas. Os homens ambientalmente expostos tiveram menos DG do que as mulheres com médias de MN de $8,1 \pm (1,83)$ y $13,1 (\pm 1,7)$ respetivamente; por outro lado, a exposição ocupacional afetou os dois sexos: os homens tiveram uma média de MN igual $15,9 (\pm 2,9)$ e nas mulheres foi de $18,1 (\pm 1,7)$. Concluiu-se que a exposição ocupacional a pesticidas é um facto de DG e as mulheres apresentam maior vulnerabilidade a DG. O tempo de exposição ocupacional está diretamente relacionado com o aumento do número de MN.

Palavras-chave: Dano genotóxico, exposição ocupacional, trabalhadores agrícolas, pesticidas, micronúcleos, San Quintín B.C.

INTRODUCCIÓN

La actividad genotóxica de algunos agroquímicos ha sido documentada previamente¹⁻². Diversos estudios en la literatura señalan efectos genotóxicos asociados a las mezclas de agroquímicos sobre los linfocitos de los trabajadores agrícolas³⁻⁷ y métodos *in vivo* e *in vitro* revelan que ciertos agroquímicos tales como herbicidas, insecticidas y fungicidas ejercen efectos mutagénicos. Aunado a lo anterior, estudios en campo abierto arrojan evidencias epidemiológicas que admiten el riesgo genotóxico que los agroquímicos poseen^{1, 4-5, 8-17}.

La monitorización de la genotoxicidad en linfocitos humanos en poblaciones expuestas a genobióticos es una herramienta ampliamente utilizada sobre todo en los últimos veinte años, a partir de la cual es posible obtener información que permita orientar políticas de salud e intervención en las poblaciones expuestas para mitigar y prevenir el daño genético¹⁸.

En el Valle de San Quintín no se han encontrado estudios que estimen el nivel de daño genotóxico de la población que se encuentra ambiental y ocupacionalmente expuesta; por lo que la falta de información en este sentido es un vacío que limita la adecuada toma de decisiones de los diferentes actores dentro y fuera de la comunidad.

Bojórquez en 1994¹⁹ determinó mediante experimentos *in vitro* la genotoxicidad de agroquímicos de amplio uso en las zonas agrícolas de San Quintín, específicamente de azinfos metílico y oxidemeton metil. Además de estos compuestos, se utiliza una amplia variedad de agroquímicos con características carcinogénicas, teratógenas y genotóxicas. En dicho estudio se menciona que el uso de agroquímicos en la región se realiza de forma indiscriminada en términos de número de aplicaciones, cosechas y tiempos de reingreso, situación que no ha cambiado desde entonces. Aunque los distintos plaguicidas cuentan con un etiquetado y advierten de su peligrosidad y de las medidas precautorias, los aplicadores son jornaleros indígenas provenientes del centro y sur de México, la gran mayoría de los cuales solo habla las lenguas de su lugar de origen como el mixteco, triqui y náhuatl²⁰, lenguas que no contempla el etiquetado lo que dificulta la capacitación; a ello se une la indiferencia de los dueños de los grandes ranchos²¹.

De acuerdo con vendedores locales, de los 28 agroquímicos carcinogénicos y teratogénicos utilizados en Baja California, según Bojórquez (1994), en el 2009 se continuaban utilizando al menos 14 de ellos sin ninguna regulación (ver Tabla 1).

Tabla1. Agroquímicos de amplio uso en Baja California, Modificado de Bojorquez

Plaguicida	Clasificación	Número de CAS	Efectos en la salud
Acefate	III	30560-19-1	Inhibidor de AchE, Neurotóxico y probablemente con efectos carcinogénicos, teratogénicos y alterador endócrino
Trifluralina	III	1582-09-8	Probablemente con efectos carcinogénicos, teratogénicos y alterador endócrino
Diclorvos	III	62-73-7	Carcinogénico en ratas
Endosulfan	I	115-29-7	Neurotóxicos, hematotóxico, nefrotóxico y probablemente genotóxico y teratogénico
Naled	II	300-76-5	Inhibidor de AchE, teratogénico y probablemente alterador endócrino
Paratión metílico 720	I	298-00-0	Inhibidor de AchE, y probablemente con efectos teratogénicos y alterador endócrino
Thiodicarb	II	59669-26-0	Carcinogénico, Inhibidor de AchE y probablemente con efectos teratogénicos y alterador endócrino
Avarmectina	I	71751-41-2	Efectos teratogénicos y probablemente alterador endócrino
Benomilo	III	17804-35-2	Efectos teratogénicos, probablemente agente carcinogénico y alterador endócrino
Clorotalonil	I	1897-45-6	Carcinogénico y probablemente con efectos teratogénicos y alterador endócrino
Captan	I	133-06-02	Carcinogénico y probablemente con efectos teratogénicos y alterador endócrino
Glifosato	III	1071-83-6	Probablemente con efectos teratogénicos y alterador endócrino
Malation	II	121-75-5	Inhibidor de AchE y probablemente con efectos carcinogénicos, teratogénicos y alterador endócrino
Paraquat	I	4685-14-7	Probablemente alterador endócrino

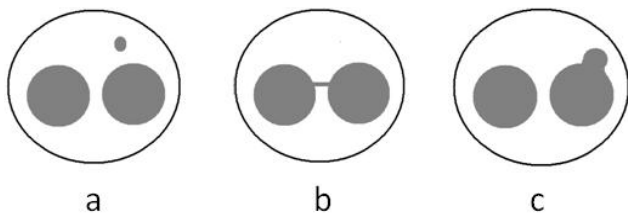
I Extremadamente Tóxico, II Altamente Tóxico, III Moderadamente Tóxico

Numerosos estudios publicados muestran evidencia de la capacidad de los plaguicidas para inducir daño cromosómico, intercambio de cromátidas hermanas y mutación puntual en los seres humanos con efectos mutagénicos, cancerígenos, defectos reproductivos y hormonales²²⁻³¹. Por esto se considera a los plaguicidas como un grupo importante de agentes químicos genotóxicos. Un agente genotóxico es aquel capaz de inducir daño en el material genético que incluye no solo al ADN, sino también a todos aquellos componentes que se encuentran relacionados con la funcionalidad del núcleo celular²².

Para detectar el daño al material genético se han desarrollado, desde pruebas bioquímicas y espectrofo-

tométricas, hasta las pruebas citogenéticas, dentro de las cuales está la técnica de micronúcleos por bloqueo de la citocinesis. Esta prueba es considerada un ensayo práctico, estandarizado, accesible tecnológicamente, relativamente de bajo costo y útil para evaluar la inestabilidad genética inducida por agentes genotóxicos^{30, 32-33}. La técnica de micronúcleos fue propuesta inicialmente en 1976³⁴, basándose en tipos celulares con gran actividad mitótica; en 1985 Fenech y Morley³⁵, lograron frenar la citocinesis al utilizar citocalasina-B, asegurándose así el obtener células binucleadas después de una sola división (Figura 1). Además de los micronúcleos, en 2002 se estableció que otras estructuras como los puentes de cromatina (PC) y las gemas nucleares (*bud*) indican daño clastógeno y aneugénico en células binucleadas³⁶⁻³⁷.

Figura 1. a) Micronúcleo b) Puente de Cromatina c) *Bud*



Los micronúcleos (MN) (Figura 1 a), son fragmentos de cromosomas o cromosomas enteros que no se integran a los núcleos hijos después de la división celular. Tienen la forma de pequeños núcleos y aparecen cerca del núcleo principal en las células interfásicas durante la mitosis. Su diámetro varía entre 1/16 y 1/3 del diámetro del núcleo principal, poseen una forma redonda u ovalada y no muestran ningún tipo de unión al núcleo³⁵.

Los puentes de cromatina (PC) (Figura 1 b) son finos puentes nucleoplasmáticos que unen los núcleos de una célula binucleada. Pueden mostrar evidencia de un daño clastogénico originado por cromosomas dicéntricos cuyos centrómeros fueron empujados a polos opuestos de la célula durante la anafase. El ancho de dichos "enlaces" no excede a un cuarto del diámetro de la célula³⁷.

Por último, las *gemas nucleares* son protuberancias que muestran una unión nucleoplasmática al núcleo principal, presentan formas redondas u ovaladas (Figura 1 c). La evidencia indica que dichas gemas nucleares provienen de la eliminación de ADN amplificado que es resultado del intento de la célula por reparar el daño al ADN³⁸.

Los tres biomarcadores antes mencionados son indicadores de alteraciones del material genético, sin embargo los MN son la evidencia más clara y contundente de la presencia de dicho daño.

Se estima que la exposición de la población a los agroquímicos, de manera ocupacional y/o ambiental, en las zonas de alta producción agrícola como VSQ, constituye un factor de riesgo para la salud a corto, mediano y largo plazo. A pesar de ello, no se cuenta con programas de monitorización por parte de las instituciones de salud pública del daño genético (DG) causado por los agroquímicos en las comunidades potencialmente afectadas en México.

El estudio de las poblaciones expuestas a genotóxicos es una herramienta a partir de la cual es posible obtener información que permita orientar políticas de salud e intervención en las poblaciones expuestas para mitigar y prevenir el daño genético. Martínez Valenzuela y Gómez Arroyo en 2007³² efectuaron una revisión bibliográfica

de 50 trabajos de biomonitoreo citogenético de personas expuestas a agroquímicos en el mundo, de los cuales en el 68% se encontró un resultado positivo a DG. Dicho trabajo concluye que los estudios realizados por investigadores de diferentes países del mundo, aportan evidencias científicas que indican correlaciones positivas entre tiempo de exposición, dosis y DG.

Es posible clasificar la exposición de la población a los agroquímicos en tres tipos: ambiental, ocupacional y accidental. La exposición es de tipo ambiental si el agroquímico está presente en el ambiente: aire, suelo y/o agua, de manera persistente en dosis bajas con efectos a largo plazo, es decir más de 5 años por lo que los efectos a la salud pasan desapercibidos; el tipo de exposición es ocupacional cuando la actividad laboral de una persona involucra el manejo de estas sustancias o una exposición continua por lo que las dosis y los riesgos son mayores; y el tipo de exposición accidental se presenta en situaciones fortuitas, como derrames o ingesta intencional o accidental en donde el tiempo de exposición es muy corto y la dosis es considerablemente alta pudiéndose producir efectos en el corto plazo como lesiones externas, intoxicaciones severas e incluso muerte repentina.

En el VSQ no se han encontrado estudios que estimen el nivel de daño genotóxico de la población que se encuentra ambiental y ocupacionalmente expuesta. La falta de información en este sentido es un vacío que limita la adecuada toma de decisiones de los diferentes actores dentro y fuera de la comunidad. Por ello, el objetivo del presente trabajo fue determinar si la exposición laboral y ambiental a agroquímicos en la región del VSQ representa un factor de daño genotóxico y evaluar si las mujeres son más vulnerables que los hombres a este daño.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue realizado en la zona agrícola conocida del VSQ, que forma parte del municipio de Ensenada, Baja California, México (Figura 2) y tiene una superficie aproximada de 87,690 Ha, de las cuales el 53% presenta actividad agrícola³⁹.

Para el presente estudio fueron encuestados 88 individuos con el fin de identificar condiciones socioeconómicas, estilo de vida y otros factores que pudieran influir en el nivel de daño. De estos, un total de 40 personas aceptaron participar en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado, de las cuales 25 estuvieron expuestas ocupacionalmente a plaguicidas y 15 de la misma región sin exposición laboral. En el grupo expuesto laboralmente participaron doce hombres y trece mujeres y en el grupo no expuesto siete hombres y ocho

mujeres. En la tabla 2 se muestran las características principales de la población de estudio.

Figura 2. Área de estudio Valle Agrícola del Valle de San Quintín. Modificado de Modelo de Ordenamiento Ecológico de Baja California

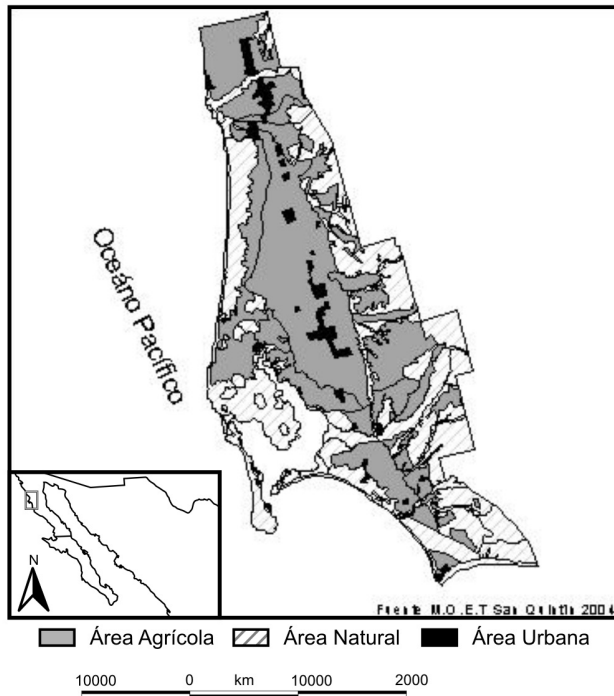


Tabla 2. Características del grupo de estudio

	Casos	Controles
Número de sujetos	25	15
Hombres	48%	47%
Mujeres	52%	53%
Fumadores	8%	20%
Migrantes	56%	33%
Rango de edad	19-50	20 – 33
Nivel de estudios:		
Sin estudios	3%	0%
Primaria	23%	7%
Secundaria	15%	0%
Bachillerato	39%	50%
Universidad	20%	43%

Cada participante donó una muestra de 5 ml de sangre, extraída del antebrazo. Se consideraron 1.000 células binucleadas para el conteo de biomarcadores de DG utilizando los criterios internacionales⁴⁰.

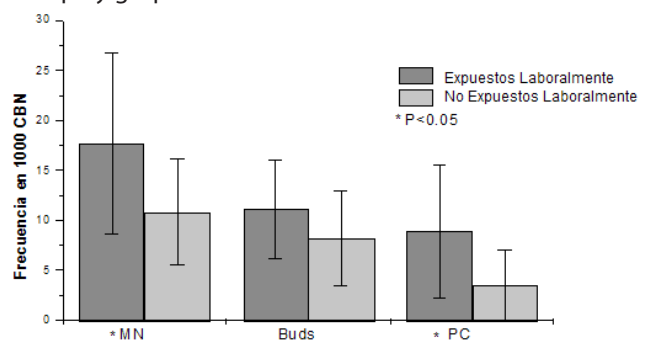
Los biomarcadores de DG utilizados en el estudio fueron MN, *Bud* y PC, que se pueden originar de manera espontánea o como respuesta a determinados agentes clastogénicos y/o aneugénicos.

La frecuencia de MN es el principal indicador de DG cuyos resultados se compararon con la media de MN para personas sanas, que en la literatura se establece de $8,8 \pm 2,6$ MN/1.000 CBN³⁵. Se realizaron análisis de frecuencias y ANOVA para análisis descriptivos y la prueba de Mann Whitney para determinar diferencias significativas entre las variables analizadas.

RESULTADOS

Los sujetos que laboran en el campo sobrepasan con una diferencia estadísticamente significativa en los biomarcadores de daño genético en PC y MN a los no expuestos laboralmente y ambos grupos superan la media de MN establecida para personas sanas ($8,8 \pm 2,6$ MN/1.000 CBN)³⁵. En las gemas nucleares no se encontró una diferencia significativa, aunque los trabajadores agrícolas presentan valores superiores a los no expuestos (Figura 3).

Figura 3. Biomarcadores de daño genético en el grupo expuesto laboralmente y No expuesto. Trabajadores del campo y grupo control



Se encontró que en el grupo estudiado, la relación entre el número de MN y los años de trabajar en el campo sigue una tendencia exponencial (Figura 4). Se observa también que en este grupo de personas, desde los primeros 4 años de exposición laboral hay una frecuencia superior a 8 MN, que es el límite establecido para personas sanas; después de 12 años de exposición laboral, se observan 18 MN y cuando han transcurrido 20 años de labor agrícola se llega los 25 MN.

Cuando la exposición es solamente ambiental, los hombres que tomaron parte en el monitoreo tienen una media de 8,2 MN y las mujeres 13,4 MN ($p \leq 0,05$); de manera similar, las mujeres estudiadas tuvieron mayor daño que los hombres en la población expuesta laboralmente a plaguicidas con promedios de 15,6 MN y 18 MN respec-

tivamente (Figura 5). Aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, puede sugerir que la exposición laboral a plaguicidas es un factor de DG en hombres y mujeres jornaleros del VSQ, pero es el grupo de mujeres quienes mostraron mayor vulnerabilidad, cuando la exposición ambiental se suma a la ocupacional.

Figura 4. Frecuencia de MN vs tiempo de exposición ocupacional y función de correlación

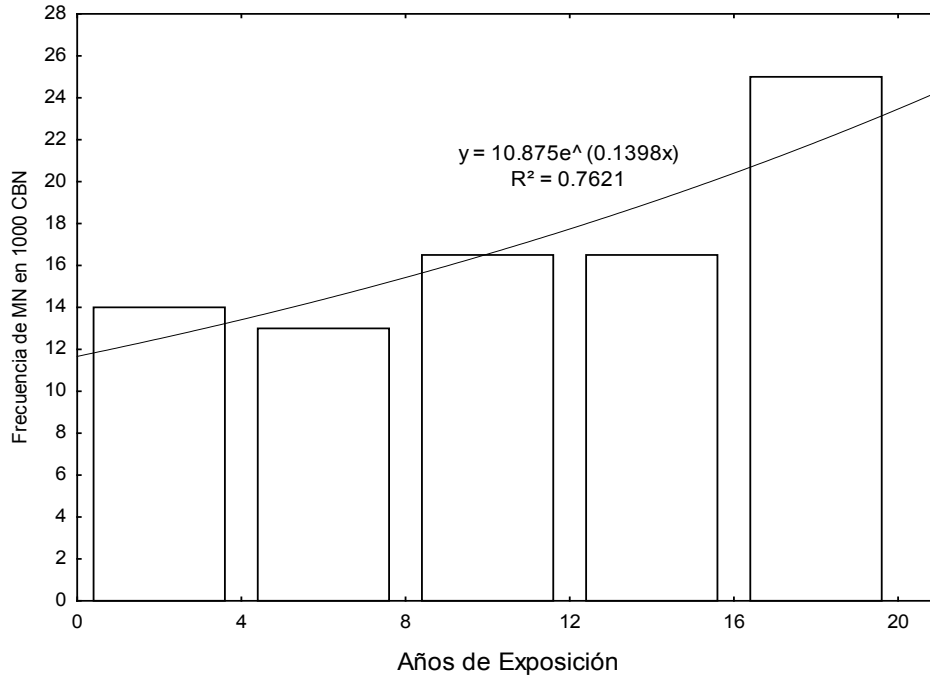
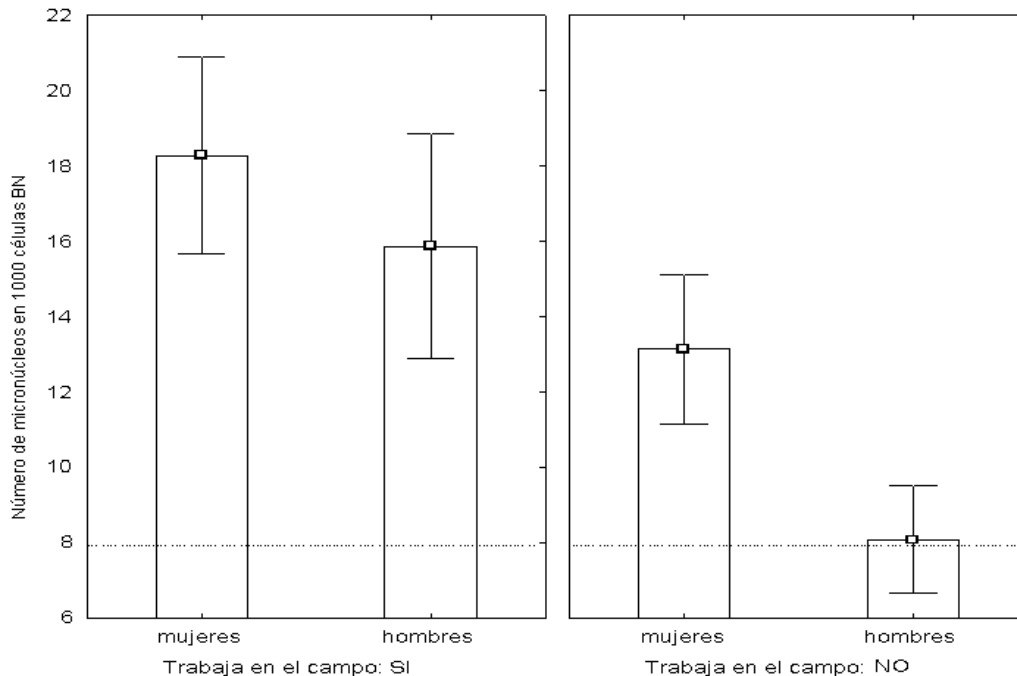


Figura 5. Comparativo de frecuencia de micro núcleos entre hombres y mujeres trabajadores y no trabajadores agrícolas



DISCUSIÓN

En las personas que tomaron parte del estudio en el VSQ, se observa cómo la exposición ocupacional a plaguicidas es un factor que aumenta el número de MN, tanto en hombres como en mujeres. No obstante, para alcanzar una estimación concluyente es necesario mejorar el diseño del muestreo en el sentido de que debe especificarse la frecuencia y la intensidad del consumo de tabaco y alcohol⁴¹, ya que incrementan el número de MN y pueden ser un factor de confusión⁴²⁻⁴⁴.

La relación encontrada en el presente trabajo entre el número de MN y el tiempo de exposición ocupacional a agroquímicos sugiere que estas variables se relacionan de manera exponencial, aunque son necesarias más investigaciones en este tipo de relaciones con grupos de mayor población⁴⁵.

Como se puede notar, tanto las mujeres expuestas laboralmente como las no expuestas, tienen más micronúcleos que los hombres. Aunque no se han encontrado trabajos publicados que expliquen esta diferencia, Fenech menciona que el cromosoma X sufre frecuentemente más rupturas cromosómicas en comparación con los demás cromosomas somáticos, e incluso más que el cromosoma Y⁴⁶. Al tomar en cuenta tanto que las mujeres tienen el doble de cromosomas X que los hombres como la posibilidad de que este cromosoma sufra más rupturas, es notorio que el sexo, aparte de ser un factor confusor de la técnica de micronúcleos por exposición a plaguicidas, constituye un factor de mayor vulnerabilidad para las mujeres expuestas a plaguicidas. Esto indica cómo las particularidades biológicas del sexo interactúan con las prácticas sociales de género. Es importante considerar lo anterior ya que las mujeres representan entre 60 y 90% de los 27 millones de trabajadores en las más de 2.000 zonas de procesamiento de exportación, a nivel mundial, donde la salud ocupacional y la legislación ambiental las exponen a riesgos y a jornadas extenuantes⁴⁷, como ocurre en los agronegocios de exportación en Baja California y en conjunción con la feminización del trabajo agrícola en el mundo⁴⁸⁻⁴⁹.

La presente biomonitorización permite reflexionar desde dos aspectos principales: el diseño metodológico de este tipo de estudios y lo relativo a la calidad de vida y su relación con las condiciones laborales y de género que enfrentan los jornaleros y las jornaleras en los agronegocios de hortalizas de exportación en Baja California. Particularmente debe considerarse la exposición a agentes genotóxicos como los agroquímicos y las normas de seguridad y control de uso de estos.

CONCLUSIONES

El grupo que labora en el campo presenta cerca del doble de MN que los no expuestos laboralmente, por lo que se puede decir que trabajar en el campo es un factor de riesgo genotóxico.

El grupo que solo tiene exposición a plaguicidas de tipo ambiental, en la región de VSQ presentó un número de MN superior a la media para personas sanas, aunque menor al del grupo laboralmente expuesto. Esto indica un riesgo de presentar DG en la comunidad por exposición ambiental a agroquímicos.

El grupo de las mujeres mostró mayor vulnerabilidad tanto a la exposición ambiental como a la ocupacional, lo que nos indica que el género es una variable importante a considerar en la vulnerabilidad al DG.

REFERENCIAS

1. Dolara P, Torricelli F, Antonelli N. Cytogenetic effects on human lymphocytes of a mixture of fifteen pesticides commonly used in Italy. *Mutation Research Letters*. 1994;325(1):47-51.
2. Marinovich M, Ghilardi F, Galli CL. Effect of pesticide mixtures on in vitro nervous cells: Comparison with single pesticides. *Toxicology*. 1996;108(3):201-6.
3. Bolognesi C, Landini E, Perrone E, Roggieri P. Cytogenetic biomonitoring of a floriculturist population in Italy: micronucleus analysis by fluorescence in situ hybridization (FISH) with an all-chromosome centromeric probe. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2004;557(2):109-17.
4. Garaj-Vrhovac V, Zeljezic D. Cytogenetic monitoring of croatian population occupationally exposed to a complex mixture of pesticides. *Toxicology*. 2001;165(2-3):153-62.
5. Martínez-Valenzuela C, Gómez-Arroyo S, Villalobos-Pietrini R, Waliszewski S, Calderón-Segura ME, Félix-Gastélum R et al. Genotoxic biomonitoring of agricultural workers exposed to pesticides in the north of Sinaloa State, Mexico. *Environment International*. 2009;35(8):1155-9.
6. Remor AP, Totti CC, Moreira DA, Dutra GP, Heuser VD, Boeira JM. Occupational exposure of farm workers to pesticides: Biochemical parameters and evaluation of genotoxicity. *Environment International*. 2009;35(2):273-8.
7. Sailaja N, Chandrasekhar M, Rekhadevi PV, Mahboob M, Rahman MF, Vuyyuri SB, et al. Genotoxic evaluation of workers employed in pesticide production. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2006;609(1):74-80.
8. Bolognesi C, Parrini M, Bonassi S, Ianello G, Salanitto A. Cytogenetic analysis of a human population occupationally exposed to pesticides. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 1993;285(2):239-49.

9. Bortoli GMd, Azevedo MBd, Silva LBd. Cytogenetic biomonitoring of Brazilian workers exposed to pesticides: Micronucleus analysis in buccal epithelial cells of soybean growers. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2009;675(1-2):1-4.
10. Carbonell E, Valbuena A, Xamena N, Creus A, Marcos R. Temporary variations in chromosomal aberrations in a group of agricultural workers exposed to pesticides. *Mutation Research/Genetic Toxicology*. 1995;344(3-4):127-34.
11. De Ferrari M, Artuso M, Bonassi S, Bonatti S, Cavalieri Z, Pescatore D, et al. Cytogenetic biomonitoring of an Italian population exposed to pesticides: chromosome aberration and sister-chromatid exchange analysis in peripheral blood lymphocytes. *Mutation Research/Genetic Toxicology*. 1991;260(1):105-13.
12. Gómez-Arroyo S, Díaz-Sánchez Y, Meneses-Pérez MA, Villalobos-Pietrini R, De León-Rodríguez J. Cytogenetic biomonitoring in a Mexican floriculture worker group exposed to pesticides. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2000;466(1):117-24.
13. Gómez-Arroyo S, Noriega-Aldana N, Osorio A, Galicia F, Ling S, Villalobos-Pietrini R. Sister-chromatid exchange analysis in a rural population of Mexico exposed to pesticides. *Mutation Research Letters*. 1992;281(3):173-9.
14. Lucero L, Pastor S, Suárez S, Durbán R, Gómez C, Parrón T, et al. Cytogenetic biomonitoring of Spanish greenhouse workers exposed to pesticides: micronuclei analysis in peripheral blood lymphocytes and buccal epithelial cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2000;464(2):255-62.
15. Páldy A, Puskás N, Vincze K, Hadházi M. Cytogenetic studies on rural populations exposed to pesticides. *Mutation Research/Genetic Toxicology*. 1987;187(3):127-32.
16. Scarpato R, Migliore L, Angotzi G, Fedi A, Miligi L, Loprieno N. Cytogenetic monitoring of a group of Italian floriculturists: no evidence of DNA damage related to pesticide exposure. *Mutation Research/Genetic Toxicology*. 1996;367(2):73-82.
17. Shaham J, Kaufman Z, Gurvich R, Levi Z. Frequency of sister-chromatid exchange among greenhouse farmers exposed to pesticides. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2001;491(1-2):71-80.
18. Bolognesi C, Creus A, Ostrosky-Wegman P, Marcos R. Micronuclei and pesticide exposure. *Mutagenesis*. 2011 Jan;26(1):19-26.
19. Bojorquez RG. Efectos Genotóxicos de Azinfos Metílico y OxidometonMetil: Insecticidas de Amplio Uso en Baja California. (Tesis Maestría) Universidad Autónoma de Baja California. 1994.
20. Camarena L, Arellano E, VonGlascoe C, Martínez C. Voces de las mujeres jornaleras indígenas: procesos de precarización social en dos valles agrícolas del municipio de Ensenada, Baja California. In: Heath H, Castillo N, C. Martínez, Rodríguez J, editors. *Procesos Sociales en el Noroeste de México: migración, trabajo y gestión del territorio*. Ensenada: UABC; 2011. p. 109-33.
21. Camarena L, Arellano E, VonGlascoe C, Martínez C. Voces de las mujeres jornaleras indígenas: procesos de precarización social en dos valles agrícolas del municipio de Ensenada, Baja California. *Procesos Sociales en el Noroeste de México: migración, trabajo y gestión del territorio*. Ensenada, B.C.: UABC; 2011. p. 109-33.
22. Zalacain M SL, Patiño A. El ensayo de micronúcleos como medida de inestabilidad genética inducida por agentes genotóxicos *An Sist Sanit Navar*. 2005;28(2):227-36.
23. Palacios-Nava ME P-RP, Hernández-Robles S, Mendoza-Alvarado L. Sintomatología persistente en trabajadores industrialmente expuestos a plaguicidas organofosforados. *Salud Publica de México*. 1999;41:55 - 61.
24. Reynolds P, Hurley SE, Goldberg DE, Yerabati S, Gunier RB, Hertz A, et al. Residential proximity to agricultural pesticide use and incidence of breast cancer in the California Teachers Study cohort. *Environmental Research*. 2004;96(2):206-18.
25. O'Leary ES, Vena JE, Freudenheim JL, Brasure J. Pesticide exposure and risk of breast cancer: a nested case-control study of residentially stable women living on Long Island. *Environmental Research*. 2004;94(2):134-44.
26. Morris B BA, Gibson R, Everett G, Cantor K, Schuman L. Pesticide exposures and agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res*. 1990;50:6585-91.
27. Mathur V, Bhatnagar P, Sharma RG, Acharya V, Sexana R. Breast cancer incidence and exposure to pesticides among women originating from Jaipur. *Environment International*. 2002;28(5):331-6.
28. Maria Feychting NP, Gun Nise, Anders Ahlbom. Paternal Occupational Exposures and Childhood Cancer. *Environmental Health Perspectives*. Feb 2001;109(2).
29. Hoar ZS BA. Pesticides and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res*. 1992;52:5485-8.
30. Fenech M. Biomarkers of genetic damage for cancer epidemiology. *Toxicology*. 2002;181-182(0):411-6.
31. Carozza Susan E. BL, Kai Elgethun, and Ryan Whitworth. Risk of Childhood Cancers Associated with Residence in Agriculturally Intense Areas in the United States. *Environmental Health Perspectives*. 2008;116(4):559 - 65.
32. Martínez- Valenzuela C. G-AS. Riesgo genotóxico por exposición a plaguicidas en trabajadores agrícolas. *Rev Int Contam Ambient [revista en la Internet [serial on the Internet]]*. 2007; 23((4)): Available from: Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0188-49992007000400004&lng=es.
33. Pastor B. *Biomonitorización citogenética de cuatro poblaciones agrícolas europeas expuestas a plaguicidas, mediante el ensayo de micronúcleos*. Barcelona, España: Universidad Autónoma de Barcelona; 2002.
34. Countryman PI, Heddle JA. The production of micronuclei from chromosome aberrations in irradiated cultures of human lymphocytes. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 1976;41(2-3):321-31.

35. Fenech M, A. M. Measurement of micronuclei in lymphocytes. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*. 1985;147(1-2):29-36.
36. Fenech M, Crott JW. Micronuclei, nucleoplasmic bridges and nuclear buds induced in folic acid deficient human lymphocytes—evidence for breakage–fusion–bridge cycles in the cytokinesis-block micronucleus assay. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2002;504(1-2):131-6.
37. Fenech M, Bonassi S, Turner J, Lando C, Ceppi M, Chang WP, et al. Intra- and inter-laboratory variation in the scoring of micronuclei and nucleoplasmic bridges in binucleated human lymphocytes: Results of an international slide-scoring exercise by the HUMN project. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2003;534(1-2):45-64.
38. Fenech M, Chang WP, Kirsch-Volders M, Holland N, Bonassi S, Zeiger E. HUMN project: detailed description of the scoring criteria for the cytokinesis-block micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2003;534(1-2):65-75.
39. Moreno-Mena J, M.López-Limón. Desarrollo agrícola y uso de agroquímicos en el valle de Mexicali. *Estudios Fronterizos Estudios Fronterizos* 2005;6(12):119-53.
40. Bonassi S, Fenech M, Lando C, Yiping Lin MC, Chang WP, Holland N et al. Human MicroNucleus Project: International Database Comparison for Results With the Cytokinesis-Block Microneucleus Assay in Human Lymphocytes: I. Effect of Laboratory Protocol, Scoring Criteria, and Host Factors on the Frequency of Micronuclei . *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2001;37:31-45.
41. Bonassi S, Coskun E, Ceppi M, Lando C, Bolognesi C, Burgaz S, et al. The HUman MicroNucleus project on exfoliated buccal cells (HUMN(XL)): the role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol. *Mutat Res*. 2011 Nov-Dec;728(3):88-97.
42. Battershill JM, Burnett K, Bull S. Factors affecting the incidence of genotoxicity biomarkers in peripheral blood lymphocytes: impact on design of biomonitoring studies. *Mutagenesis*. 2008 Nov;23(6):423-37.
43. Ceppi M, Biasotti B, Fenech M, Bonassi S. Human population studies with the exfoliated buccal micronucleus assay: statistical and epidemiological issues. *Mutat Res*. 2010 Jul-Sep;705(1):11-9.
44. Heddle JA, Fenech M, Hayashi M, MacGregor JT. Reflections on the development of micronucleus assays. *Mutagenesis*. 2011 Jan;26(1):3-10.
45. Pastor S, Gutierrez S, Creus A, Xamena N, Piperakis S, Marcos R. Cytogenetic analysis of Greek farmers using the micronucleus assay in peripheral lymphocytes and buccal cells. *Mutagenesis*. 2001 Nov;16(6):539-45.
46. Fenech M, Bonassi S. The effect of age, gender, diet and lifestyle on DNA damage measured using micronucleus frequency in human peripheral blood lymphocytes. *Mutagenesis*. 2011 Jan;26(1):43-9.
47. Pedrosa L YM. Género y Salud en cifras. Género, salud y equidad [serial on the Internet]. Enero - Abril 2004; 2(1): Available from: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/genero/boletines/boletin%20V2-1.pdf>.
48. Moreno-Mena J. Los valles agrícolas de Baja California: Espacios de agricultura para la exportación. In: Valdez EPy, editor. *Migración, Poder y Procesos Rurales*. México 2008. p. 65-77.
49. Maier E. Mujeres indígenas, migración y ambiente. *Papeles de Población*. 2001 Julio/Septiembre;29:34.