

**EVALUACION DE HIGIENE INDUSTRIAL/ SALUD OCUPACIONAL:
Evaluando Peligros Potenciales Asociados con Químicos y Prácticas de Trabajo en
El Ingenio San Antonio (Chichigalpa, Nicaragua)**

INFORME FINAL - 30 Agosto, 2010

Preparado por:

Michael McClean, MS, ScD
Rebecca Laws
Oriana Ramirez Rubio, MPH, MD
Daniel Brooks, MPH, DSc

Contribuciones :

James Kaufman, MD
Daniel Weiner, MD
Stephen Nicholson
Ashley Miller
Colleen Makey
Erin Collins
Jennifer Ames

Traducido del inglés al español por:

Irving Góngora
Oriana Ramírez Rubio
Juan Dumas
Helen Soper

Boston University School of Public Health
715 Albany St - Boston, MA 02118

Índice

I. Introducción	
A. Objetivos	4
B. Actividades de Investigación	4
C. Este Informe	5
II. Panorama General del Proceso de Visita al Sitio ISA	
A. Descripción del Equipo de Vista de BUSPH	6
B. Itinerario y Participantes de la Visita al Sitio	7
C. Generalidades de los Procedimientos de la Visita al Sitio	9
III. Resumen de la Administración de Seguridad y Salud en el ISA	
A. Visión General de Higiene y Seguridad	10
B. Abordando Accidentes Laborales	11
C. Programa de Medicina Social	11
D. Atención Médica	12
IV. Resumen de los Procesos de Trabajo Actuales en el ISA	
A. Preparación y Fertilización del Suelo	13
A.1. Visión General del Proceso Actual	13
A.2. Evaluación de Peligros y Controles	14
A.3. Consideración de Prácticas Pasadas	15
B. Corte de Semilla	16
B.1. Visión General del Proceso Actual	16
B.2. Evaluación de Peligros y Controles	16
B.3. Consideración de Prácticas Pasadas	17
C. Siembra de Semilla	17
C.1. Visión General del Proceso Actual	17
C.2. Evaluación de Peligros y Controles	18
C.3. Consideración de Prácticas Pasadas	18
D. Riego	19
D.1. Visión General del Proceso Actual	19
D.2. Evaluación de Peligros y Controles	20
D.3. Consideración de Prácticas Pasadas	21
E. Almacenaje y Aplicación de Agroquímicos	21
E.1. Visión General del Proceso Actual	21
E.2. Evaluación de Peligros y Controles	24
E.3. Consideración de Prácticas Pasadas	29
F. Quema de Caña	34
F.1. Visión General del Proceso Actual	34
F.2. Evaluación de Peligros y Controles	34
F.3. Consideración de Prácticas Pasadas	35
G. Cosecha de Caña	35
G.1. Visión General del Proceso Actual	35

G.2. Evaluación de Peligros y Controles	36
G.3. Consideración de Prácticas Pasadas	37
H. Fábrica	38
H.1. Visión General del Proceso Actual	38
H.2. Evaluación de Peligros y Controles	39
H.3. Consideración de Prácticas Pasadas	39
V. Abordando las Preguntas Planteadas por los Participantes del Proceso de Diálogo	
A. Agroquímicos	44
A.1. Probabilidad de Exposición	45
A.2. Probabilidad de Causa de Daño Renal Agudo y/o IRC	46
A.3. Resumen	46
B. Estrés por Calor (Depleción de Volumen y Daño Muscular)	47
B.1. Probabilidad de Exposición	47
B.2. Probabilidad de Causa de Daño Renal Agudo y/o IRC	49
B.3. Resumen	51
C. Infecciones Sistémicas	51
C.1. Probabilidad de Exposición	51
C.2. Probabilidad de Causa de Daño Renal Agudo y/o IRC	52
C.3. Resumen	53
D. Metales Pesados	54
D.1. Probabilidad de Exposición	54
D.2. Probabilidad de Causa de Daño Renal Agudo y/o IRC	55
D.3. Resumen	56
E. Sílice	56
E.1. Probabilidad de Exposición	56
E.2. Probabilidad de Causa de Daño Renal Agudo y/o IRC	57
E.3. Resumen	58
VI. Recomendaciones de Salud y Seguridad	
A. Mejora el Programa de Capacitación	59
B. Mejora del Manejo y Almacenamiento de Agroquímicos	60
C. Reducción del Riesgo de Golpe de Calor	61
D. Ampliación de los Registros para Mejorar la Vigilancia	62
VII. Conclusiones	63
VIII. Referencias	65
Apéndice	69

I. INTRODUCCION

A. Objetivos

El propósito de la evaluación de higiene industrial era evaluar las prácticas de trabajo actuales en el Ingenio San Antonio (ISA) durante la zafra (cosecha) 2009-2010, así como los productos químicos utilizados en el ISA tanto en la actualidad como en el pasado. Con base en los resultados de químicos actualmente disponibles y la información toxicológica y la visita al sitio de ISA, el objetivo final de esta tarea era responder a dos preguntas fundamentales acordadas por los participantes en la Mesa de Diálogo, en enero de 2010:

1. ¿Existe evidencia de que las prácticas laborales actuales o los químicos utilizados por el ISA actualmente o en el pasado causan IRC?
2. ¿Existe evidencia de que las prácticas laborales actuales o químicos utilizados por el ISA actualmente o en el pasado están asociados con la IRC (por ejemplo, se ha demostrado que causan daño renal en los animales)?

Hemos interpretado la pregunta 1 como teniendo la intención de abordar si determinadas prácticas o productos químicos son generalmente aceptados como causantes de la enfermedad renal crónica. Por lo tanto, hemos abordado la pregunta 1 basados en nuestra evaluación de las prácticas de trabajo en el ISA y en la información que es generalmente accesible de los organismos de salud del gobierno, la Agencia de Protección Ambiental (EPA), el Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH), la Agencia para Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades (ATSDR) y otros organismos internacionales similares.

Hemos interpretado la Pregunta 2 teniendo de hecho 2 sub-partes de la siguiente manera:

- 2a. ¿Existe evidencia de que las prácticas laborales o la exposición a químicos utilizados por el ISA actualmente o en el pasado están asociadas con IRC (definida como alta creatinina/reducción de la función renal)?
- 2b. ¿Existe evidencia de que las prácticas laborales o la exposición a químicos utilizados por el ISA actualmente o en el pasado están asociadas con daño renal agudo en humanos o animales?

Hemos abordado la pregunta 2 basados en nuestra evaluación de las prácticas de trabajo del ISA y en los resultados de una extensa revisión de la literatura para considerar si las actividades y exposiciones potenciales en el ISA podrían causar IRC específicamente (pregunta 2a) y daño renal agudo (pregunta 2b).

Las razones de nuestra interpretación de cada pregunta son abordadas en la Sección V del informe.

B. Actividades de Investigación

Tal y como se describe en el contrato de la UB para la Fase II (Implementación) del estudio, hay tres componentes principales de la Evaluación de Higiene Industrial diseñados para responder a

estas preguntas: (1) una evaluación de antecedentes de las actividades actuales del ISA (antes de la visita al terreno), (2) una evaluación del lugar en el ISA y (3) una revisión toxicológica del uso de sustancias químicas actuales y pasadas en el ISA.

La evaluación de antecedentes de las actividades actuales del ISA se realizó como parte de nuestra preparación para la visita al terreno y se incluyó un estudio preliminar de las mejores prácticas actuales en las industrias de la agricultura (con especial énfasis en las operaciones de caña de azúcar), la recopilación de información sobre las operaciones de caña de azúcar y las prácticas laborales en el ISA (incluyendo una síntesis escrita de cualquier procedimiento de trabajo en el ISA) y la preparación y presentación de los protocolos de investigación con sujetos humanos para las actividades de visita a las Juntas de Revisión Institucional (Comités Éticos de Investigación), tanto en el Centro Médico de la Universidad de Boston (CMUB) y el Ministerio de Salud de Nicaragua (MINSa).

La evaluación del lugar en el ISA se realizó del 20 al 24 abril del 2010, e incluyó un recorrido por las instalaciones (campos, fábrica, etc.), entrevistas, revisión de registros y observaciones de los trabajadores. La evaluación se centró en evaluar todos los procedimientos de salud y seguridad, pero con especial énfasis en las hipótesis relacionadas con la IRC.

La revisión toxicológica de las sustancias químicas utilizadas actualmente y en el pasado en el ISA incluyó la determinación de una lista de productos químicos para su revisión, una revisión de la información de las agencias gubernamentales y en la literatura científica para estos productos químicos y finalmente la determinación sobre si alguno de estos productos químicos tiene una conocida asociación con daño renal o, más específicamente, con la enfermedad renal crónica.

C. Este Informe

El propósito de este informe es resumir los resultados de las actividades descritas anteriormente, formular recomendaciones que mejoren la salud y seguridad de los trabajadores en el ISA y para hacer frente a las preguntas formuladas por los participantes del Diálogo. Después de esta introducción (sección I), la sección II ofrece una visión general de los participantes, el itinerario y el proceso por el cual se llevó a cabo la visita al sitio del ISA. La Sección III resume en general la administración de seguridad y salud en el ISA, no con respecto a ninguna área de trabajo particular, sino más bien todo el programa en su conjunto. La Sección IV proporciona una visión general de cada trabajo que se observó durante la visita al sitio, que incluye una descripción del proceso de trabajo actual, una evaluación de los riesgos y controles asociados con las prácticas de trabajo actuales y una descripción de cómo los procesos de trabajo o prácticas en el pasado, pueden haber sido diferente de los procesos y prácticas actuales. La sección V aborda las preguntas planteadas por los participantes del diálogo para determinar si hay evidencia de que la exposición a los químicos o las prácticas laborales en el ISA están asociadas con la IRC o el daño agudo al riñón. La Sección VI contiene recomendaciones que mejorarían la salud y la seguridad de los trabajadores en el ISA, no necesariamente limitándose a las prácticas de trabajo que pueden estar asociadas con daño renal, sino más bien identificando oportunidades para mejorar la salud y la seguridad de los trabajadores del ISA en general. Y por último, la Sección VII resume las conclusiones del informe.

Existen dos limitaciones importantes para este trabajo que es importante resaltar, pero que no cambian las conclusiones básicas presentadas en este informe. Primero, las recomendaciones y conclusiones de este informe se basan en la información obtenida durante la Evaluación de Higiene Industrial, que incluyó la valoración de los antecedentes de las actividades actuales en el ISA, una evaluación del sitio en ISA, y una revisión de la literatura médica de químicos utilizados en la actualidad o en el pasado en el ISA. Por consiguiente, nos basamos en documentos provistos por NSEL, nuestras propias observaciones durante la visita, información provista por los participantes del reconocimiento al sitio (representantes de NSEL, ASOCHIVIDA y otras organizaciones de trabajadores jubilados) e información provista por trabajadores actuales del ISA, así como también información toxicológica y epidemiológica de las agencias gubernamentales, las Hojas de Datos de Seguridad de los Materiales y la literatura científica publicada. Aunque reunimos y revisamos una extensa cantidad de información, no recogimos nuevos datos de exposición o datos de salud como parte de este esfuerzo.

En segundo lugar, durante la visita, sólo pudimos observar prácticas laborales actuales y nuestra habilidad para evaluar cómo las prácticas pudieron haber sido diferentes en el pasado es limitada. La evaluación de prácticas laborales pasadas y exposiciones potenciales dependieron primordialmente de la información facilitada por los participantes del reconocimiento al sitio (representantes de NSEL, ASOCHIVIDA y otras organizaciones de trabajadores jubilados) y en parte de información provista por trabajadores actuales del ISA. En algunos casos, las partes involucradas estaban en desacuerdo. Sin embargo, ninguna de las áreas de disputa hubiera afectado nuestras conclusiones básicas.

II. PANORAMA GENERAL DEL PROCESO DE VISITA AL SITIO ISA

A. Descripción del Equipo de Vista de BUSPH

La visita al sitio del ISA se llevó a cabo por cuatro miembros del equipo de investigación de BUSPH: Dr. Michael McClean, Dra. Oriana Ramírez Rubio, Rebecca Laws, e Irving Góngora. El Dr. McClean fue responsable de supervisar todas las actividades relacionadas con la evaluación de higiene industrial, lo que incluía la preparación de la visita al sitio, la dirección de la visita y la preparación de este informe. Tiene una Maestría en Higiene Industrial y Seguridad y un ScD en Evaluación de Exposiciones de la Escuela de Salud Pública de Harvard y actualmente es Profesor Asociado en el Departamento de Salud Ambiental en BUSPH donde dirige el Laboratorio de Investigación de Biología de la exposición. Él ha estado investigando las exposiciones en poblaciones en los lugares de trabajo por aproximadamente 13 años.

La Dra. Ramírez, quien tiene un MPH de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard y un MD de la Universidad Autónoma de Madrid, se desempeñó en el cargo de Directora de Proyecto y jugó un rol fundamental coordinando y llevando a cabo todos los aspectos de la visita al sitio. Rebecca Laws es una asistente de investigación en BUSPH quien trabajó muy de cerca con el Dr. McClean durante todas las fases de este esfuerzo, mientras Irving Góngora es un consultor en el proyecto quien sirvió de traductor principal durante la visita al sitio y para este informe.

B. Itinerario y Participantes de la Visita al Sitio

La visita al sitio ISA se llevó a cabo del 20 – 24 de Abril del 2010. La Tabla 1 provee una visión general de la agenda de la semana, la cual fue diseñada para incluir una revisión de los procesos fundamentales involucrados en la producción de la caña de azúcar en el ISA. Las principales categorías de los procesos de trabajo incluían: preparación del campo y fertilización, almacenamiento y aplicación de los agroquímicos, corte de semillas, plantación de semillas, riego, quema de la caña, cosecha de la caña y la fábrica. Cada uno de ellos se describe individualmente en las sub-partes de la sección IV.

Tabla 1. Itinerario de la Visita al Sitio ISA

Hora	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado
6:00 AM		Bus recogió a los participantes			
6:30 AM	Bus recogió a los participantes	Corte de la caña (Manual y mecanizado)	Bus recogió a los participantes	Bus recogió a los participantes	
6:30 a 12:00	Agroquímicos: aplicación (Manual y Mecánica) y almacenamiento/mezcla		Corte de la Semilla, Plantación de la semilla.	Riego, Control de Plagas (Almacén, Laboratorio de hongos)	Reuniones de retroalimentación con los participantes del reconocimiento.
12:00 a 1:30	Almuerzo con el equipo completo de reconocimiento en ISA.			Almuerzo / Reunión de retroalimentación	
1:30 a 4:30	Preparación del campo, Fertilización	Fabrica	Oficinas de Recursos Humanos (Reunión de revisión de registros). Recorrido por el Hospital de ISA	Revisión de Registros/ NAT	
4:30 a 5:00	Retroalimentación	Retroalimentación	Retroalimentación	Reunión con los dirigentes sindicales	
5:00 a 5:30	Reunión con los dirigentes sindicales				
8:30 a 10:00		Quema de la caña			

NAT: Notificación de Accidente de Trabajo

La Tabla 2 provee una vista general de los participantes por afiliación y por día. Los participantes de la visita al sitio incluían representantes de cinco organizaciones: BUSPH, Asociación Chichigalpa por la Vida (ASOCHIVIDA), Nicaragua Sugar Estates Limited (NSEL), Asociación Independiente de Trabajadores Jubilados y Amor y Servicio (también una asociación de trabajadores jubilados).

De NSEL, Luis Enrique Martínez (Gerente de Recursos Humanos) y Rafael Pavón (Jefe de Higiene y Seguridad) participaron durante toda la semana para poder proveer información y abordar preguntas sobre la administración global de salud y seguridad en el ISA. La participación

de los otros representantes de NSEL varió a través de la semana para que la evaluación de cada proceso de trabajo pudiera ser llevada a cabo con el representante o representantes de NSEL que tuviera mayor conocimiento sobre la operación.

Tabla 2. Participantes de la Visita al Sitio de ISA por afiliación y por día.

AFILIACION	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes (Mañana)
ASOCHIVIDA	Joaquín Quiroz Méndez (Todo el día)	José Donald Cortez Castillo (Todo el día)	Salvador Soto Ramírez (Todo el día)	Ezequiel Ramírez Salgado
	Ezequiel Ramírez Salgado (Todo el día)	Cecilio José Ferrufino (Todo el día)	Ezequiel Ramírez Salgado (Todo el día)	Vicente Espinales Guevara
	José Donald Cortez Castillo (Todo el día)	Freddy Alvarado (M y T)	Cecilio José Ferrufino (Todo el día)	José Donald Cortez Castillo
	Cecilio José Ferrufino (Todo el día)	Eleodoro Cruz (M y T)		Cecilio José Ferrufino
	Vicente Espinales Guevara (T)	Vicente Espinales Guevara (T)		Santos Severo Calero
NSEL	Luis Enrique Martínez – Gerente Recursos Humanos (Todo el día)	Luis Enrique Martínez (Todo el día)	Luis Enrique Martínez (Todo el día)	Luis Enrique Martínez
	Rafael Pavón – Jefe de Higiene y Seguridad (Todo el día)	Rafael Pavón (Todo el día)	Rafael Pavón (Todo el día)	Rafael Pavón
	Ramón Sánchez – Jefe de Agronomía (Todo el día)	Ramón Sánchez (M)	Ramón Sánchez (M)	Ramón Sánchez
	Jaime Vega – Gerente de Producción de Caña (M)	Walter García (M y N)	Jaime Vega (M)	Luis Cepeda – Encargado de Riego
	Walter García – Jefe de Cosecha (T)	Francisco Ortega (M y N)	Alejandro Marín – Director del Hospital (T)	Jaime Vega
	Francisco Ortega – Gerente de Operaciones(T)	Jacinto Leal – Gerente de Fabrica (T)	Félix Zelaya – Encargado del programa de Medicina Social (T)	Rene Lacayo – Jefe de Protección al Cultivo
		Farley D’Leon – Jefe de Producción de Azúcar (T)		Francisco - Encargado de Bodega
		Guillermo – Jefe de Quema (N)		Gustavo Martínez – Ingeniero de Laboratorio
Asociación Independiente de Trabajadores Jubilados	Eliseo Velázquez (M)	Manuel Maltez (T)	Marvin Rivas (Todo el día)	Marvin Rivas
	Manuel Maltez (T)			José Tomas Herias
Amor y Servicio	Santos Rocha (T)	Félix Bernardo Centeno		

M: Mañana. T: Tarde, N: Noche

De ASOCHIVIDA, los participantes (3-5 cada día) incluyeron tanto miembros como no miembros de la junta directiva. Ellos fueron identificados basados en su historial de trabajo para que la evaluación de cada proceso de trabajo pudiera ser llevada a cabo con los representantes de ASOCHIVIDA que tenían mayor conocimiento sobre una operación particular.

Representantes de otras dos asociaciones de trabajadores jubilados fueron incluidos también para captar información acerca de prácticas pasadas de los trabajadores jubilados con un rango de perspectivas. El número de representantes por cada organización de jubilados oscilaba de 0-2 participantes cada día y aunque se realizó un intento para seleccionar representantes con la mayor experiencia de trabajo apropiada, nuestra habilidad para hacerlo fue limitada.

Un señalamiento importante es que la visita al sitio fue diseñada para incluir participantes con un rango de perspectivas y experiencias. Por consiguiente incluimos representantes que estuviesen afiliados con diferentes organizaciones y que trabajaron en el ISA durante diferentes periodos de tiempo y en diferentes trabajos. Debido a estas diferencias, nosotros esperábamos que la información obtenida de los diferentes participantes no siempre coincidiría, pero nosotros no lo interpretamos como que cierta información fuese correcta y otra información incorrecta. Por el contrario, en los casos donde hubo diferencias, simplemente interpretamos esas diferencias como el reflejo del rango esperado de perspectivas y experiencias de los participantes.

C. Generalidades de los Procedimientos de la Visita al Sitio

Al inicio de cada día, todos los participantes se reunían en la oficina de recursos humanos del ISA y abordaban el bus. Toda la comunicación era traducida entre inglés y español. Al llegar a una ubicación particular de trabajo, el gerente apropiado de NSEL proveía un resumen introductorio y el Dr. McClean proseguía con muchas preguntas para los representantes de NSEL sobre los procesos de trabajo y los procedimientos de salud y seguridad. Después de la discusión con los representantes de NSEL, el Dr. McClean pedía a los representantes de ASOCHIVIDA sus comentarios con respecto a todo lo que había sido dicho, especialmente acerca de cómo los procesos de trabajo actuales o procedimientos de salud y seguridad podían diferir de los pasados. Finalmente, a los representantes de las otras dos asociaciones de trabajadores jubilados se les pedían sus comentarios con respecto a lo que se había dicho, especialmente acerca de cómo los procesos de trabajo actuales o procedimientos de salud y seguridad podían diferir de los del pasado. Toda la conversación anterior típicamente ocurría en el bus teniendo a la vista a los trabajadores realizando sus tareas de modo que pudiésemos disminuir la cantidad de tiempo bajo el sol caliente.

En este punto, nos bajábamos del bus y observábamos más de cerca a los trabajadores actuales realizar sus tareas normales. El Dr. McClean típicamente hacía preguntas adicionales en este momento. Después que todos los participantes habían tenido la oportunidad de contribuir todo lo que ellos querían decir, el equipo de BUSPH (McClean, Ramírez, Laws, Góngora) iban al campo sin los otros participantes y al azar seleccionaban dos o tres trabajadores actuales para entrevistarlos. Estas entrevistas eran llevadas a cabo individual y privadamente por aproximadamente 20 minutos y ninguna información de identificación era obtenida. En cada ubicación de trabajo, el equipo de BUSPH tomaba muchas fotos, obtenía coordenadas de sistema de posicionamiento global (GPS) y recogía múltiples medidas de golpe de calor utilizando un termómetro globo de bulbo húmedo (WBGT) el cual provee un compuesto de la temperatura de bulbo seco (temperatura del aire normal), la temperatura del bulbo húmedo (indicador de humedad) y la temperatura del termómetro de globo (radiación solar). Después de abordar el bus, pero antes de retirarnos de cada ubicación de trabajo, nosotros una vez más preguntábamos si alguno de los participantes tenía algo que le gustaría agregar. Finalmente terminábamos cada día

de la visita al sitio con una sesión de retroalimentación para que los participantes pudieran proveer cualquier información adicional acerca de los procesos de trabajo observados durante el día.

III. RESUMEN DE LA ADMINISTRACION DE SEGURIDAD Y SALUD EN EL ISA

A. Visión General de Higiene y Seguridad

Como Jefe de Higiene y Seguridad en el ISA, Rafael Pavón supervisa todos los componentes de salud y seguridad en el ISA. El ISA fue certificado con ISO 9001 en Abril del 2001 y re-certificado en el 2008. La Organización Internacional para la Estandarización (ISO) es un organismo normativo que define y estructura los sistemas administrativos de una compañía. La producción de azúcar en la fábrica fue certificada HACCP en Abril del 2007. El Sistema gerencial de Análisis de Peligros y de Puntos Críticos de Control (HACCP) de la Administración de los EUA de Alimentos y Medicamentos (FDA), aborda la seguridad alimentaria “a través del análisis y control de peligros biológicos, químicos y físicos de la producción partiendo de la materia prima, adquisición y manipulación, hasta la fabricación, distribución y consumo del producto finalizado (FDA, 2009).” Estas acreditaciones pretenden asegurar que los procesos del ISA sean rutinariamente monitoreados y que la compañía esté adecuadamente llevando registros, regularmente revisando la efectividad del programa y buscando mejoramientos continuos en sus programas.

Los trabajadores de campo y fábrica en el ISA reciben capacitaciones formales coordinadas por el área de Responsabilidad Social y Salud en el campo, tanto internas (proporcionadas por la compañía), como externas (llevadas a cabo por un grupo externo), algunas de estas son voluntarias y otras exigidas. Se supone que cada trabajador debe recibir capacitación al principio de cada zafra, aún si el trabajador ha realizado el mismo trabajo en el pasado. También parece que algunas capacitaciones ocurren periódicamente a través de la zafra. Los trabajadores son capacitados en cómo realizar la(s) actividad(es) del trabajo, peligros potenciales asociados con el trabajo, equipo protector personal necesario (EPP) y cómo evitar accidentes y otros asuntos de salud ocupacional. El Área de Higiene y Salud y el Director de Servicios Médicos conducen estas capacitaciones de acuerdo al manual de Prevención de Riesgos Laborales. El ISA mantiene registros de todas las capacitaciones formales incluyendo el título y fecha. Los contratistas también reciben capacitaciones con respecto al equipo de seguridad, hidratación y el mantenimiento del botiquín de primeros auxilios. Con respecto al golpe de calor, no está claro qué trabajadores reciben capacitación formal, o si es exigido y qué es abordado específicamente durante la sesión de capacitación. Además de las capacitaciones formales, las trabajadoras sociales dan charlas informales a los trabajadores en los campos sobre la importancia de mantenerse hidratado.

Hay políticas de salud y seguridad en el trabajo específicas que determinan que tipo de EPP se supone deben utilizar los trabajadores mientras trabajan en el campo o en la fábrica. Para la mayoría de puestos de trabajo, los supervisores que están en el sitio durante el turno de trabajo monitorean el uso del EPP. Si un trabajador es visto realizando una actividad laboral sin el equipo apropiado, el trabajador recibirá primero una advertencia verbal y se le recordará de sus

capacitaciones, en la segunda falta, el trabajador podrá ser puesto en periodo de prueba de 1 a 3 días; y la tercera violación puede resultar en la cancelación del contrato del trabajador en el ISA.

B. Abordando Accidentes Laborales

Consistente con la certificación ISO, existe un proceso sistematizado para definir, identificar y reportar accidentes laborales. Cualquier lesión relacionada con el trabajo, no importa cuán pequeña, debe ser comunicada al supervisor del trabajador. El supervisor primero evalúa la lesión y la trata de la mejor manera dentro de su habilidad, a menudo con la asistencia o la ayuda del trabajador de primeros auxilios. Luego el trabajador lesionado es trasladado al hospital del ISA, aún si la lesión fue tratada adecuadamente con el botiquín de primeros auxilios en el campo y el supervisor tiene que llenar el informe primario de accidente (el cual requiere dos testigos). Después, una Notificación de Accidente de Trabajo, también conocida como “ NAT”, tiene que ser llenada dentro de las 48 horas después del incidente. La NAT tiene tres copias: una copia va al trabajador, quien la trae a la delegación local del Instituto de Seguridad Social de Nicaragua (INSS), la cual a su vez envía una copia al INSS Central en Managua; una segunda copia es archivada en el Hospital del ISA; y la tercera copia es archivada en la oficina de Recursos Humanos. Para los trabajadores subcontratados, el contratista (en lugar de un representante de Recursos Humanos del ISA) es responsable de llenar la NAT. Al principio de cada mes, el ISA debe preparar un resumen de los accidentes del mes anterior y enviarlo al Ministerio del Trabajo (MITRAB).

Los accidentes muy serios o fatales son manejados de una manera diferente, pero aún son informados en los formatos NAT. Tales accidentes deben de ser reportados al MITRAB dentro de 24 horas y son formalmente investigados por la Comisión Mixta, la cual está conformada por representantes tanto de la compañía como de los sindicatos. Después de la investigación, la Comisión Mixta elabora un informe que describe los detalles del accidente, resume los hallazgos de la investigación y provee recomendaciones para disminuir el riesgo de accidentes futuros. Después de recibir este informe, el MITRAB lleva a cabo su propia investigación independiente del accidente.

C. Programa de Medicina Social

El Dr. Félix Zelaya coordina el Programa de Medicina Social en el ISA. Con un equipo de trabajadoras sociales, es responsable de supervisar el examen médico de los trabajadores subcontratados, que se produce en noviembre justo antes que la zafra comience y se requiere para que los trabajadores obtengan la autorización para ser contratados. El tamizaje incluye un examen físico y la recolección de una historia breve de trabajo y el médico debe determinar que el trabajador no tiene ninguna enfermedad debilitante, hipertensión o hernias. Desde finales de 1990, el Código del Trabajo requiere que se realicen exámenes para evaluar el hígado, pulmón y función del riñón durante el examen pre-empleo, aunque se informó de que la medición de la creatinina ha sido un componente obligatorio para todos los trabajadores del ISA desde el año 2003., Para recibir el visto bueno para ser contratado, el trabajador debe tener la creatinina por debajo de 1.2 mg/dL, aunque si el nivel es mayor de 1.2 mg/dL, entonces el médico puede recomendar que el trabajador vuelva y repita la prueba. Hay un segundo examen de creatinina en enero que es voluntario y la mayoría de los trabajadores parecen optar por someterse a esta

segunda evaluación. Por ejemplo, se estima que el 50-70% de los trabajadores recibió esta revisión en enero de 2010. Por último, los trabajadores reciben capacitación acerca de los principales riesgos de salud asociados con el trabajo de campo y cómo evitar estos riesgos mediante la adecuada utilización de los EPP y la hidratación. Estas capacitaciones se pueden producir de forma individual o en un grupo grande de trabajadores. A veces, todo el proceso de exámenes médicos se puede producir en el campo si es necesario, ya que puede haber una gran afluencia de nuevos trabajadores.

Si el trabajador se considera apto para trabajar y sus papeles de registro están completos y correctos (Número de Seguro Social, Identificación Nacional, etc.), él recibe una identificación de la compañía y se le permite empezar a trabajar al día siguiente. Si falta alguna cosa (por ejemplo, si el trabajador no tiene un número de seguro social), la compañía le proveerá una identificación provisional, el cual es válido por una semana. El trabajador puede empezar a trabajar pero debe obtener una identificación permanente de la compañía dentro de esa semana. Si un contratista contrata a un trabajador que no ha completado la revisión médica necesaria o fue considerado no apto para trabajar, entonces la política de la empresa es intervenir.

El uso de trabajadoras sociales para monitorear a los trabajadores sub contratados y regular las prácticas en el campo empezó hace aproximadamente 8 años y ha traído cambios en la duración de la jornada laboral y una mayor consideración hacia la hidratación de los trabajadores. Como parte de un proyecto de hidratación que empezó hace algunos años, los “boleros” les pasan galletas de proteínas y bolis (una solución de 250 ml de electrolitos) tres veces al día, mientras que las trabajadoras sociales llevan registro de cuánto se les ha distribuido a los trabajadores. Además de promover la hidratación del trabajador, las trabajadoras sociales se aseguran de que los trabajadores utilicen el EPP de forma adecuada, que no trabajen pasado el tiempo designado y que permanezcan sentados en el autobús de transporte para reducir el riesgo de cortaduras con machete. Cada trabajadora social está asignada a un contratista específico cada día y puede haber hasta 12 trabajadoras sociales por campo. Las trabajadoras sociales están presentes 7 días a la semana y de acuerdo a las políticas de la compañía deberían permanecer en los campos hasta que el último trabajador sale. Si alguno se enferma, la trabajadora social y el supervisor coordinan el transporte del trabajador al hospital. En un día típico, cada trabajadora social seleccionará 20 trabajadores para evaluar su hidratación. Ellas registran los nombres e identificaciones del trabajador y monitorean cuántos bolis y qué cantidad de agua ha consumido cada trabajador. Las trabajadoras sociales también brindan pequeñas charlas informales a estos trabajadores acerca de la importancia de permanecer hidratados y utilizar el EPP. La compañía provee los bolis y las galletas, pero se requiere que los trabajadores traigan su propia agua para beber. Los contratistas deben de tener agua extra disponible en el bus y son responsables de tener un botiquín de primeros auxilios accesible en el campo.

D. Atención Médica

El ISA tiene su propio hospital, el cual es dirigido por el Dr. Alejandro Marín y emplea a ocho médicos generales y 24 especialistas. Como parte de su contrato con el Instituto de Seguridad Social, el hospital solamente provee atención a los trabajadores del ISA y sus familias (incluyendo a los trabajadores subcontratados) excepto en emergencias. En el caso de una emergencia, cualquier paciente será atendido, incluyendo residentes de Chichigalpa que no

trabajan para el ISA. Los trabajadores que visitan el hospital de urgencia por un accidente laboral son traídos a la sala de emergencia y registrados en un “libro de actas negro”. Los miembros del personal del hospital registran la fecha, nombre del trabajador, número de Seguro Social, edad, sexo, diagnóstico, tratamiento, el número de días que el trabajador debe abstenerse de trabajar, cualquier observación adicional y la firma del médico. El médico encargado del Departamento de Medicina Ocupacional mira a todos los trabajadores que se reportan con lesiones o enfermedades relacionadas al trabajo, una trabajadora social abre un archivo (“ficha”) del paciente y llena una “epicrisis” y un testigo debe confirmar las lesiones. El trabajador recibe una copia de la epicrisis al igual que de la NAT y es responsable de llevarlos a la oficina de Seguridad Social para iniciar cualquier papeleo necesario para la pensión. En el caso especial de IRC, la epicrisis tiene que ser llenada por el nefrólogo del hospital, Dr. Mauricio Jarquín, después de tres meses de seguimiento.

El hospital también se encarga de proveer los medicamentos e insumos médicos para los botiquines de primeros auxilios utilizados en los campos donde trabajan los empleados temporales del ISA. Los contratistas se encargan de mantener los botiquines de primeros auxilios para los trabajos que son llevados a cabo por trabajadores subcontratados. Los botiquines de primeros auxilios fueron diseñados de acuerdo a la “Lista de Medicinas Básicas Necesarias en el Botiquín de Primeros Auxilios de una Compañía” a como lo manda el Ministerio del Trabajo; durante la visita en abril del 2010, se observó que los botiquines de primeros auxilios incluyen gasa, esparadrapo y solución salina para limpiar y tapar heridas; acetaminofén para la fiebre y dolor de cabeza; hidróxido de aluminio para el dolor de estómago; dorival y diclofenac para dolor; Piridium (Fenazopiridina) para el dolor al orinar; Loperamida para la diarrea; Loratadina para alergias; y suero oral para la deshidratación. Los trabajadores de primeros auxilios informaron de la distribución de medicamentos para problemas tales como dolor estomacal, alergias, fiebre y dolor de cabeza, sin embargo, el medicamento más comúnmente distribuido fue Piridium porque los problemas urinarios fueron la queja más común entre los trabajadores.

IV. RESUMEN DE LOS PROCESOS DE TRABAJO ACTUALES EN EL ISA

A. Preparación y Fertilización del Suelo

A.1. Visión General del Proceso Actual

La preparación del suelo, la cual es llevada a cabo utilizando maquinas, es requerida en áreas donde se plantará la nueva caña (también conocida como caña de siembra) ya sea debido a un problemas con pestes, plagas o debido a baja producción de caña de retoño después de cosechar (la caña de retoño es el rebrote de la caña previamente cortada). La decisión de plantar caña nueva (y por lo tanto preparar el suelo) en lugar de permitir que la caña de retoño crezca se basa en la potencial producción para la siguiente zafra, ya que el rendimiento de la caña de retoño disminuye con cada año de recrecimiento. Se utiliza un tractor para remover cualquier residuo que quede en el terreno y tres rippers (de aproximadamente 25 -30 pulgadas de profundidad) son utilizados después para abrir el suelo. En casos especiales (por ejemplo, si la “gallina ciega” u otras plagas son un problema particular), primero se voltea el suelo y se deja de 5 a 7 días para que el sol, las aves u otros animales puedan matar las plagas. Este proceso es repetido hasta que la peste o plaga disminuya, típicamente después de 25-30 días. Dependiendo de las condiciones del suelo, el suelo se labra hasta tres veces para voltear grandes pedazos de suelo y refinarlo. Se crean

los surcos, se aplica al fondo del surco fosfato di-amonio (18% de Nitrógeno, 46% de Fosfato, 0% de potasio) y las semillas se plantan de 3-4 días después.

El proceso de fertilización se lleva a cabo aproximadamente 12 horas al día, 7 días a la semana, durante todos los meses del año y en todos los campos del ISA. 95% del proceso de fertilización ocurre entre Noviembre y Julio, mientras que el 5% restante ocurre fuera de la zafra (entre Agosto y Octubre) Hay tres puestos de trabajo primarios asociadas con la fertilización; mezcladores, operadores, e ingenieros. Los mezcladores están en un tráiler plano y utilizan palas para mezclar 2 bolsas de fosfato de di-amonio (18% de Nitrógeno, 46% de Fosfato, 0% de potasio) y 3 bolsas de urea (46% de Nitrógeno, 0% de fosfato, 0% de potasio). Seguidamente, un operador conduce el tractor al tráiler plano, los mezcladores cargan el fertilizante en la maquina utilizando baldes y el operador conduce el tractor hacia el campo para aplicar el fertilizante mecánicamente. El ingeniero supervisa la operación y lleva un control de dónde ha sido aplicado el fertilizante. Para caña de siembra, el fosfato di-amonio se aplica durante la preparación del suelo previo a la plantación como primer paso y luego la mezcla descrita anteriormente es aplicada de 35-40 días después de plantar como segundo paso. Para la caña de retoño, la única aplicación es la mezcla descrita anteriormente de 40-60 días después de cosechar. Aunque aplicado primordialmente de forma mecánica, el fertilizante es ocasionalmente aplicado manualmente cuando las condiciones no permiten que las maquinas entren al campo, como por ejemplo cuando la caña está demasiado alta o cuando los campos están muy húmedos.

A.2. Evaluación de Peligros y Controles

Los dos productos descritos anteriormente están entre los fertilizantes más comúnmente utilizados en la industria de la agricultura. El material de las hojas de datos de seguridad (MSDS) para ambos productos describe un mínimo peligro de ingestión bajo uso normal, posible irritación de los ojos y molestia mecánica de las membranas mucosas en condiciones polvosas y la posibilidad de una leve abrasión dérmica con el contacto prolongado. En consecuencia, los controles de exposición recomendados incluyen ventilación adecuada y el uso de un respirador para polvo aprobado cuando sea necesario, ropa limpia de trabajo normal y uso potencial de protección de ojos en condiciones polvosas.

Los trabajadores de la fertilización utilizaban botas, overoles y guantes mientras trabajaban en esta área. Dado que la mezcla es llevada a cabo afuera en un campo abierto, la ventilación era suficiente para que el uso de respiradores y protectores de ojos no parecieran necesarios. Cuando el fertilizante es aplicado manualmente, se reportó que, además de los EPP mencionados anteriormente, los trabajadores también utilizan la malla facial para prevenir cortaduras en la cara por las hojas filosas de la caña. Se señaló que la aplicación manual a menudo causa ampollas en las manos de tal manera que se deben utilizar guantes durante esta tarea. La aplicación del fertilizante ocurre antes de la aplicación de los herbicidas de tal manera que la exposición potencial a los herbicidas entre los trabajadores de la fertilización parece ser mínima. Existe la posibilidad de golpe de calor entre estos trabajadores debido a las altas temperaturas, actividad vigorosa y extensas jornadas de trabajo; sin embargo, debido a la naturaleza intermitente de su trabajo (periodos de descanso durante el turno de trabajo) y el hecho de que los trabajadores no son compensados por unidad de producción, la posibilidad de golpe de calor entre estos trabajadores es mucho menor que entre los otros trabajadores de campo.

Todos los trabajadores en este ámbito (mezcladores, operadores, ingenieros) son empleados directamente por la compañía, no a través de contratistas externos. Cuando comienzan este trabajo, los trabajadores reciben capacitaciones acerca de los procesos de trabajo y de los EPP requeridos pero aparentemente no reciben capacitación acerca de los golpes de calor. Los trabajadores traen su agua potable de sus hogares en contenedores forrados (para el aislamiento) e indicaron que ellos no consumen agua de fuentes en el campo. Los trabajadores también traen el almuerzo de sus casas y lo comen en el campo. Cuatro bolis, al igual que galletas de proteínas se le proveen diariamente a cada operador. Hay un botiquín de primeros auxilios disponible en el campo, pero los trabajadores que se sientan enfermos pueden notificar a su supervisor y recibir transporte al hospital de ISA.

La preparación del suelo es llevada a cabo utilizando máquinas y no fue directamente observada durante la visita al sitio; sin embargo, parece que la mayoría de los operadores trabajan en cabinas con aire acondicionado y por lo tanto tienen relativamente un bajo riesgo de golpe de calor.

A.3. Consideración de Prácticas Pasadas.

Parece que los procesos actuales de preparación y fertilización del suelo son muy similares a los procesos que fueron utilizados en el pasado. Con respecto a la preparación del suelo, pudo haber ligeras diferencias en maquinaria (es decir, configuración diferente de las cuchillas que abrían el suelo a profundidades menores de 15-20 pulgadas) y hubo una percepción de que la salivita (una peste de insecto) pudo haber sido un problema mayor en el pasado debido a la producción de maíz por parte de trabajadores que vivían en el ISA, particularmente en los años de 1960 y después nuevamente en los años de 1990. El grado de infestación del salivita sería evaluado mediante inspección visual y otros métodos y los lugares luego se marcaban. Estas áreas eran luego controladas con una combinación de métodos mecánicos, agrícolas, biológicos y métodos químicos. En el caso de control químico un insecticida (como Cipermetrina, Imidacloprid, Furadan, etc.) se aplicaba en niveles bajos en los lugares específicos. Sin embargo, hubo algo de confusión sobre cuales insecticidas específicos fueron utilizados y si ellos fueron aplicados manualmente (en forma granulada), utilizando rociadores de mochila (forma líquida) o mediante fumigadores aéreos (forma líquida).

Con respecto a la fertilización, la compañía anteriormente compraba el fertilizante que ya estaba mezclado pero ya no utilizan este método. Hubo informes de que ocasionalmente durante el almacenamiento en las bodegas, el fertilizante se humedecía y se secaría volviéndose un bloque sólido, de tal manera que los mezcladores tendrían que quebrarlo manualmente. Además, se reportó que cuando las maquinas no podían entrar a los campos, el fertilizante debía aplicarse utilizando aeroplanos además de la aplicación manual. También se anotó que, mientras hoy los trabajadores solo realizan una tarea de trabajo, en el pasado la mayoría de los trabajadores realizaban múltiples trabajos simultáneamente ya que eran asignados a diferentes trabajos según las necesidades de la empresa.

B. Corte de Semilla

B.1. Visión General del Proceso Actual

Los cortadores de semilla incluyen tanto hombres como mujeres, los cuales son contratados a través de contratistas y no directamente por la compañía. Un supervisor y varias trabajadoras sociales también están presentes en el campo cuando la semilla está siendo cortada. La cantidad de trabajo a realizarse y por consiguiente el número de trabajadores necesarios para cortar la semilla en un día típico, depende en las necesidades de la siembra y puede variar a lo largo del año. La semilla es necesaria para plantar nuevos campos y para replantar áreas específicas en campos de caña de retoño. Las necesidades de productores privados que compran semillas directamente de la compañía también afecta la cantidad de caña que necesita ser cortada en un día dado. La mayoría de los días, hay aproximadamente 400 trabajadores que están divididos en dos a tres grupos de cortadores de semilla. A cada trabajador se le asigna el corte de 4 surcos de aproximadamente 7-8 metros de longitud cada uno.

La caña utilizada para la siembra se corta a unos seis o siete meses de edad, siempre previo a la germinación. Utilizando un machete con una hoja recta, el trabajador primero corta la base de la caña y luego corta la parte superior. Esto deja una vara larga de caña, la cual después se corta en 3-4 pedazos conocidos como esquejes, cada uno de aproximadamente 20-22 pulgadas de largo y conteniendo alrededor de 4 yemas. Seguidamente, se atan 40 esquejes con hojas de desecho de caña para formar cada paquete. Los cortadores típicamente cortan entre 80 y 100 paquetes por día, pero pueden cortar menos si así lo desean. A los cortadores de semilla se les paga por el paquete y por lo tanto tienen un incentivo para trabajar tan rápido como sea posible.

Los trabajadores son transportados hacia y desde el campo en un bus, el cual llega entre 6:00 y 6:30 a.m. y sale a las 2:00 p.m., aunque ellos pueden parar de trabajar en cualquier momento antes de las 2 p.m. si sienten que han cortado suficiente semilla. Cuando han terminado por el día, los trabajadores tienen la opción de caminar a sus casas o esperar por el bus para salir, aunque a ningún trabajador se le permite quedarse pasado las 2:00. Aunque el corte de semilla ocurre siete días a la semana la mayoría de empleados escogen no trabajar todos los días.

B.2. Evaluación de los Peligros y Controles

Los cortadores de semilla trabajan bajo condiciones cálidas, utilizan machetes filosos y se les paga por unidad de producción. En consecuencia, ellos están bajo riesgo de cortaduras de machete y golpes de calor. Los trabajadores utilizan botas y a la mayoría se les observó utilizar polainas (espinilleras) para prevenir cortaduras de machete, aunque no utilizan guantes ya que los guantes dificultan el agarre del machete y la caña.

Las trabajadoras sociales controlan la ingesta de agua así como también de bolis y galletas. Ellas además vigilan para asegurarse de que los contenedores de agua potable están forrados y hablan con los supervisores si descubren que los trabajadores no están tomando suficiente agua. Finalmente, ellas se aseguran de que todos los trabajadores viajen sentados en el bus de transporte para reducir la posibilidad de cortes de machetes. Los trabajadores parecen comprender que el mantenerse hidratado y mantener sus contenedores de agua forrados es importante, pero ellos no

parecen recibir capacitación acerca de los golpes de calor específicamente. Había agua extra disponible en el bus para aquellos a los que se les agotó. Los trabajadores informaron que cuando ellos se sienten enfermos por el calor o se sientan a descansar o terminan lo que están haciendo y se van a casa temprano.

95% del corte de semilla ocurre entre noviembre y julio y el otro 5% ocurre entre agosto y Octubre. La semilla es cortada cuando la caña tiene entre 6 y 8 meses de edad, lo cual es varios meses después de la segunda aplicación de herbicidas, así que los cortadores tienen un riesgo mínimo de exposición a agroquímicos. Hay posibilidad de golpe de calor entre estos trabajadores debido a las altas temperaturas, actividad vigorosa y el incentivo a trabajar tan rápido como sea posible dado que a ellos se les paga por unidad de producción. Sin embargo, se observó a los trabajadores tomar descansos a lo largo del día y hay mucha sombra que proporciona la caña de azúcar dado que ésta aún no ha sido quemada.

B.3. Consideración de Prácticas Pasadas.

El proceso actual del corte de semilla es un poco distinto de lo que fue en el pasado. Anteriormente, un tallo de caña entero era transportado al campo de siembra y colocado en el surco y después cortado en pequeños pedazos con un machete. Por lo tanto, las dos tareas de cortar y plantar semillas se realizaban por el mismo trabajador. Ahora, la caña se corta en pedazos más pequeños por los propios cortadores y se envuelve en paquetes antes de transportarlos al campo para ser plantadas. Esta nueva técnica hace la tarea de sembrar mucho más fácil y segura. Como los sembradores no necesitan utilizar machetes, su riesgo de cortaduras y otras lesiones se reduce. Este nuevo proceso es más eficiente para los sembradores porque un paso entero de su trabajo ha sido eliminado.

Los trabajadores en el pasado no utilizaban EPP tales como polainas y por lo tanto tenían un riesgo mayor de cortarse a sí mismos con machetes. Aunque se utilizaban buses en el pasado, los trabajadores tenían la opción de usarlos para transporte. Algunos pueden haber caminado al campo solos, en tal caso ellos podrían trabajar tanto tiempo como ellos lo desearan. Además, hubo reportes de que trabajadores podían haber venido al campo la tarde anterior para comenzar a cortar semillas para temprano el día siguiente. También hubieron informes de corte de tanto como de 10 a 20 surcos por día, aunque esto pudo haber sido en raros casos. Aunque los trabajadores siempre traían su propia agua en el pasado, ellos pudieron no haber cargado suficiente a los campos. También se anotó que, mientras que en la actualidad, los trabajadores realizan sólo una tarea de trabajo, en el pasado la mayoría de los trabajadores realizaban múltiples trabajos simultáneamente ya que eran asignados a diferentes trabajos según las necesidades de la empresa.

C. Siembra de Semilla

C.1. Visión General del Proceso Actual

Los sembradores de semillas incluyen tanto hombres como mujeres que son contratados por medio de contratistas y no empleados directamente por la compañía. Ellos trabajan de las 6:00 am a las 12:00 pm (y se supone que no deben trabajar más tarde) aunque los sembradores más habilidosos a menudo terminan entre las 11-11:30am. Los sembradores de semillas trabajan entre

5 y 7 días por semana dependiendo de la demanda. Los paquetes de semillas producidos por los cortadores son cargados a un camión (por trabajadores diferentes) y son llevados al campo para ser plantados y distribuidos en cada terreno cada 68 m. Los sembradores están encargados de distribuir las semillas a lo largo de cada surco, aunque los camiones hacen la distribución inicial de los paquetes. Cada sembrador siembra entre 2 y 4 surcos por día siendo lo más común sembrar 3, aunque pueden sembrar tantos como deseen hasta el medio día. Los trabajadores son pagados por surco sembrado teniendo así un incentivo para trabajar tan rápido como sea posible. Los sembradores ubican las semillas a distancias iguales a lo largo de toda la distancia de los 204 metros de cada surco largo y utilizan ya sea una pala o un azadón para cubrirlas con la tierra. Cuando terminan la siembra del día, los trabajadores deben de eliminar la basura (por ejemplo, hojas de caña, etc.) del campo. La compañía ha comprado una maquina sembradora de \$200,000 dólares pero actualmente toda la siembra se lleva a cabo a mano mientras continúan desarrollando métodos para utilizar máquinas.

C.2. Evaluación de Peligros y Controles

Los trabajadores reciben capacitaciones de los supervisores sobre como sembrar la semilla, cubrirla y eliminar la basura del campo. Se supone que los sembradores deben usar botas y traer ya sea una pala o un azadón, aunque no estuvo claro si la compañía provee este equipo. Debido a que existe una alta rotación de trabajadores en este trabajo, la empresa tiene que regular la provisión de los equipos ya que algunas veces los trabajadores toman estos equipos y no regresan.

Existe la posibilidad de golpe de calor entre estos trabajadores debido a las altas temperaturas, actividad vigorosa, falta de sombra y el incentivo de trabajar tan rápido como sea posible, dado que son pagados por unidad de producción. Los trabajadores traen varios litros de agua y bolis con ellos a los campos y si se les acaban pueden conseguir más en el bus de transporte. Los trabajadores típicamente beben entre 4 y 8 bolis por día y muchos litros de agua. La siembra de la semilla ocurre antes de la aplicación de herbicidas, de tal manera que la exposición de los sembradores a los herbicidas es mínima.

C.3. Consideración de Prácticas Pasadas

El cambio principal de este trabajo es que la caña es ahora cortada por los cortadores de semilla y después entregadas a los sembradores en paquetes, mientras que en el pasado los sembradores tenían que hacer ambas cortar las estacas de caña y sembrar las semillas simultáneamente. Este cambio ha hecho el trabajo de los sembradores menos agotador, redujo el número de accidentes y disminuyó la duración del día de trabajo. Después de experimentar con diferentes técnicas, la empresa se ha dado cuenta que espaciando las semillas en dos filas aproximadamente a 10 cm de distancia parece proveer una germinación optima (mientras que antes se sembraban juntas). También, los surcos ahora tienen 1.75m de distancia (mientras que en el pasado tenían 1.5m) lo que permite que la caña reciba más luz, agua y nutrientes e incremente la producción. También en el pasado, los sembradores eran contratados directamente por la compañía, en lugar de a través de un contratista y tenían que traer sus propios zapatos y pala. También se notó que mientras hoy los trabajadores solo realizan una tarea de trabajo, en el pasado la mayoría de los trabajadores

realizaban múltiples trabajos simultáneamente ya que eran asignados a diferentes trabajos según eran necesitados.

D. Riego

D.1. Visión General del Proceso Actual

Todos los trabajadores del riego son empleados directamente por la compañía. El proceso de riego se lleva a cabo principalmente durante la temporada de la zafra, de noviembre a mayo y algunas veces de mediados de julio a mediados de agosto. El ciclo de riego depende del tipo de suelo, la fase de riego y la etapa de desarrollo de la caña. El suelo arcilloso debe regarse cada 16-20 días y el suelo suelto cada 12-14 días. El primer ciclo de riego requiere más agua y es una labor más intensa, pero durante los ciclos de riego subsecuentes se puede regar más tierra con menos tiempo y agua. En la temporada lluviosa, algunos de los trabajadores continuarán trabajando en los campos para controlar el drenaje. Hay cuatro tipos distintos de riego que se utilizan en el ISA: riego por gravedad (9,000 manzanas), método de pivote mecanizado (5,400 manzanas), método de goteo (2,200 manzanas) y el método de aspersión (1,300 manzanas). Durante la visita al sitio se observaron el riego por el método de gravedad y el método de aspersión.

El riego por gravedad es el método más común utilizado en el ISA, lo que requiere aproximadamente 400 trabajadores por día. Un día típico de trabajo dura de 6:00 a.m. a 3:00 p.m., excepto el domingo cuando el día finaliza al mediodía. Al principio de cada día, los trabajadores son recogidos por un bus, dejados en un lugar central y un supervisor les asigna su tarea diaria. Cada trabajador regula el riego por gravedad de un campo por día y un supervisor que supervisa a los trabajadores en varios campos. El agua es tomada de una fuente primaria, ya sea de un lago cercano o del agua reciclada procedente de la fábrica del ISA y desviada a través de una serie de conductores que distribuyen el agua a través de los campos de cultivo. Durante la preparación del suelo, se evalúa la topografía del terreno y se nivela el campo para que el agua fluya de un lado al otro. Un conductor principal (excavado utilizando un tractor) corre a lo largo del perímetro del campo donde se le permite al agua fluir hacia los surcos y a través del campo. El trabajador controla el flujo de agua en un campo abriendo o cerrando las secciones del conductor utilizando palos y plástico, y abriendo o cerrando conexiones entre el conductor y los surcos mediante la extracción o adición de suelo. Este proceso continúa hasta que ha sido regado el campo completo. La cantidad de agua a cargo de un trabajador de riego es de 1,000 galones por manzana al día pero depende del área total de la parcela, tipo de suelo, primer o segundo riego y la etapa de crecimiento de la caña.

El riego por aspersión es el método menos común utilizado en el ISA. Este método utiliza la menor cantidad de agua y puede cubrir una mayor cantidad de terreno, pero es el más caro. Normalmente hay dos equipos de trabajadores en un campo que trabajan turnos de 12 horas. Un equipo está compuesto por tres trabajadores y se utilizan normalmente dos trabajadores para regar el campo, uno durante el turno diurno de 12 horas y el otro durante el turno nocturno de 12 horas. El agua es desviada de una fuente primaria, tal como Tres Ríos o la fábrica, presurizada con una bomba mecánica y luego se dispersa hacia los campos a través de una serie de tubos de aluminio y aspersores. Como se necesita regar las diferentes áreas del campo, un trabajador

mueve los aspersores mientras otros dos trabajadores mueven las secciones de las tuberías. Cuando la bomba necesita ser reubicada es movida utilizando un tractor. Normalmente el número de aspersores en un campo es de 6-8, pero depende de la capacidad de la maquina y la bomba.

D.2. Evaluación de Peligros y Control

A los trabajadores de riego se les paga una tarifa diaria y no por cantidad de terreno regado o cantidad de agua manejada. Al parecer los trabajadores reciben capacitación acerca de cómo realizar su trabajo, el EPP requerido y se les instruye a no tomar ni bañarse en el agua del riego. Al inicio de un día de trabajo se distribuyen un galón de agua, bolis y galletas, pero dado que los trabajadores pasan la mayor parte del día solos, no está claro si los suministros adicionales siguen siendo ofrecidos a lo largo del día.

Los suministros dados a cada trabajador de riego por gravedad son reportados como: una pala, machete, polaina, limas (afiladores), botas de hule, y sombrero con cubre cuello. Adicionalmente, al inicio de cada día de trabajo, a cada trabajador le es dado un suministro de agua, bolis y galletas. La pala es utilizada para abrir o cerrar los conductores y limpiar los escombros de los surcos. El machete es utilizado para cortar palos de madera los cuales mantienen el plástico en su lugar para abrir o cerrar un surco. Hay posibilidad de golpe de calor entre los trabajadores del riego por gravedad debido a las altas temperaturas; sin embargo, dada la naturaleza del ambiente de trabajo (sombra de la caña que aun tiene hojas, trabajar cerca del agua) y el hecho de que los trabajadores no sean compensados por unidad de producción, la posibilidad de golpe de calor entre los trabajadores de riego es menor que entre los otros trabajadores de campo.

Para el riego por aspersión, se necesitan aproximadamente 5 días para regar completamente un campo con este método de modo que los equipos construyen chozas improvisadas para proveer sombra. El EPP actual observado incluye almohadillas para cargar los tubos, guantes, botas y sombrero con cubre cuello. El equipo adicional incluye: bolis, galletas, un tanque “rotoplast” de 200 litros, de agua y jabón antibacterial; y para el turno nocturno: linterna, 2 pares de baterías cada 7 días, azúcar, y café. Pese a las altas temperaturas, parece haber una relativamente baja posibilidad de golpe de calor entre los trabajadores de riego debido a la intermitente naturaleza del trabajo (lapsos de descanso durante la jornada de trabajo) y la constante fuente de sombra proporcionada por el resguardo.

La posibilidad de exposición de los trabajadores de riego por gravedad a los herbicidas u otros agroquímicos fue difícil de evaluar, ya que no está claro cuando entran a los campos en relación a la aplicación de agroquímicos. Parte del riego se realiza antes de la aplicación de agroquímicos y parte después de la aplicación. Para aquellos regadores trabajando en los campos después de una aplicación de herbicida, el tiempo mínimo reportado antes de que puedan entrar es de 7 días. Aunque aún puedan estar expuestos a niveles bajos de agroquímicos, esta cantidad de tiempo es consistente con los intervalos de entrada restringida en los campos para los agroquímicos actualmente utilizados en el ISA.

D.3. Consideración de Prácticas Pasadas

Las prácticas actuales de riego por gravedad parecen ser similares a las prácticas pasadas. Se informó que en el pasado los trabajadores solían trabajar más tarde en el día y que algunos ingerían y se bañaban en el agua del riego. Debido a que el proceso de preparación del suelo dio lugar a campos pobremente calificados, los trabajadores utilizaban palas para nivelar las irregularidades y garantizar que la cobertura de agua era suficiente. Las uniones entre el conductor y los surcos eran anteriormente cerradas utilizando hierba y tierra, pero ahora es más común utilizar plástico.

Los métodos de riego por aspersión en la actualidad son similares a las prácticas pasadas, excepto que un “equipo” anteriormente se componía de dos trabajadores (uno para mover los aspersores y uno para mover las tuberías) en lugar de los tres trabajadores del equipo actual. Además, parece que la almohadilla de hombros no se utilizaba cuando cargaban las tuberías y los trabajadores solían crear resguardos utilizando sus propios materiales, mientras que actualmente se les proporcionan los materiales necesarios. También se anotó que, mientras que en la actualidad los trabajadores realizan sólo una tarea de trabajo, en el pasado la mayoría de los trabajadores realizaban múltiples trabajos simultáneamente ya que eran asignados a diferentes trabajos según las necesidades de la empresa

E. Almacenaje y Aplicación de Agroquímicos

E.1. Vista General del Proceso Actual

Una significativa cantidad de trabajo ocurre alrededor del almacenaje, mezcla y aplicación de agroquímicos en el ISA. Los herbicidas suman el 95% de los agroquímicos utilizados en el ISA, ya que las malezas son las que ponen el mayor riesgo para la producción de caña de azúcar. El 5% restante de químicos aplicados en el ISA consiste en insecticidas, fungicidas, rodenticidas, agentes maduradores, inhibidores de flores y hormonas de crecimiento.

Almacenaje y mezcla de agroquímicos. Cuando los agroquímicos y los suministros llegan por primera vez al ISA, se almacenan a granel en un almacén transitorio, que se encuentra bajo la supervisión de la Oficina de Inventario, Suministros y Logística. Pedidos diarios de productos químicos y suministros son autorizados y enviados al almacén y en un momento dado se distribuyen a otras zonas como El Piñal (véase más adelante). Dos trabajadores permanentes en el almacén llenan los pedidos de cada día y también recogen los contenedores de almacenamiento vacíos de pedidos anteriores. Si una orden es particularmente grande, otros trabajadores vendrán a ayudar con la entrega. Los herbicidas son almacenados en un área de jaula cerrada para que no sean robados.

Cuando los niveles de agroquímicos en el almacén disminuyen, se piden más a los proveedores. En primer lugar, una orden debe ser enviada al departamento de compras del ISA, el cual a continuación coloca la orden con el proveedor adecuado. Todos los registros de pedidos se mantienen en el almacén, en formato electrónico y papel y parecen estar disponibles desde 2004-2005, aunque estos detalles no están muy claros. Generalmente las entregas recibidas en el almacén son grandes y se producen aproximadamente 4 veces al año. Adicionalmente compras

menores se hacen periódicamente a medida que surgen las necesidades. En el momento de la visita del sitio en abril del 2010, se señaló que el suministro en el almacén sería suficiente para otros 2-3 meses.

Una de las principales áreas a las que se distribuyen agroquímicos desde el almacén principal es un complejo llamado El Piñal. Esta zona se compone de varios edificios: uno para el almacenamiento de los equipos de aplicación, uno para el almacenamiento y mezcla de agroquímicos (recibidas del almacén), varios edificios más pequeños para el almacenamiento y la limpieza de los EPP, así como uno con duchas, casilleros e inodoros para uso de los trabajadores que aplican agroquímicos. En el edificio donde se almacenan y mezclan agroquímicos, hay un área rectangular contenida que ha sido designada como lugar para todas las mezclas de agroquímicos.

Una vez que los agroquímicos han sido mezclados, son llevados afuera y cargados en tanques que están llenos con agua a la mitad. Las concentraciones necesarias para las mezclas son calculadas de acuerdo al área sobre la cual serán esparcidos al igual que de acuerdo al método de aplicación que será utilizado. Todo derrame de agroquímicos es dirigido a un área común, donde es recolectado en un tanque. Luego, esta mezcla es redistribuida en áreas adyacentes a las parcelas de caña. .

Aplicación de Agroquímicos. Los agroquímicos en el ISA son aplicados tanto manual como mecánicamente. Los trabajadores que aplican químicos manualmente típicamente trabajan de 6:00 am a 10:00 am, 6 días a la semana. La aplicación manual es llevada a cabo por medio de bombas de mochila. Estas bombas vienen en dos variedades principales: las mochilas plásticas y las mochilas metálicas las cuales son más recientes en su utilización en el ISA. Las mochilas plásticas son las más comunes entre las dos y requieren fuerza manual para crear la presión necesaria para la aplicación. Cuando se utiliza la mochila plástica, una mano bombea la mochila para mantener presión, mientras la otra mano controla el rociador. Las mochilas de metal no requieren que el aplicador aplique presión, así que un rociador puede ser operado en cada mano. Los herbicidas, insecticidas y fungicidas, todos son aplicados por medio de mochilas, mientras que los maduradores y los inhibidores de flores son aplicados aéreamente usando aviones y pilotos contratados por la compañía. Todos los aviones son cargados en la pista cercana y se utiliza GPS para saber dónde han sido aplicados los químicos aéreamente.

Aunque los herbicidas se aplican todos los meses del año, esto ocurre más a menudo durante la zafra y primordialmente en periodos específicos en el ciclo de vida de la caña. El 95% de estas aplicaciones ocurren entre noviembre y Julio, con el restante 5% ocurriendo entre agosto y octubre. La primera aplicación más importante generalmente ocurre entre 5-7 días para la caña sembrada (la cual representa aproximadamente el ~25% de los campos en el ISA) y entre 10-20 días para caña de retoño (la cual representa aproximadamente el ~75% de los campos en el ISA). Esta aplicación pre-emergente siempre es necesaria para la caña sembrada, pero sólo se lleva a cabo para la caña de retoño cuando hay malezas particularmente agresivas. Típicamente, esta aplicación pre emergente ocurre en aproximadamente 60-70% de las áreas de caña de retoño, aunque ocurrió en el 100% de las áreas de caña de retoño en la zafra 2009-2010. La segunda aplicación más importante generalmente ocurre entre 100-120 días tanto para caña sembrada como para caña de retoño y comprende el 80% de la aplicación de herbicidas total.

La aplicación más común de herbicidas es una mezcla de 2,4-D, Terbutrina y Ametrina con la cantidad de cada químico ajustado dependiendo del tipo de malezas. Mientras que el 2,4-D es utilizado en todas las áreas, la terbutrina es usada mayormente en la caña de retoño y en áreas con malezas agresivas y la ametrina se usa en áreas con malezas gramosas y malezas con hojas anchas. Adicionalmente, la pendimetalina es utilizada tanto para cañas sembradas como para cañas de retoño durante la aplicación de pre emergencia. Los campos pueden recibir un máximo de 2 aplicaciones por año y los herbicidas son efectivos en el suelo por aproximadamente 30-35 días. El personal de la compañía señaló que los químicos son aplicados de manera consistente con las recomendaciones del fabricante en una concentración igual o inferior a la dosis recomendada.

Con respecto al uso de otros químicos que no son herbicidas, los insecticidas son usados raramente y aplicados a solamente 300-400 manzanas de las 24,000 manzanas del ISA (<2%). Las biotrapas, que consisten en bolsas plásticas amarillas cubiertas con una sustancia pegajosa y colgada en los campos para atraer y matar insectos, son además utilizadas como parte de un control integrado de ciertas plagas. En áreas focales donde los roedores son particularmente un problema, se aplican rodenticidas y se elevan perchas para búhos. Los rodenticidas son cubos sólidos que son lanzados en estas áreas para que las ratas lo consuman. Los inhibidores de flores son usualmente aplicados una vez que la caña ha alcanzado cierto nivel de madurez (alrededor del día 170 tanto para caña sembrada como de retoño), ya que el permitir a la caña de azúcar florecer disminuiría la producción. Sólo es necesario aplicar inhibidor floral entre el 25 de julio y el 15 de agosto. Los químicos maduradores solamente son aplicados entre octubre y enero, aproximadamente seis semanas antes del corte de caña.

La aplicación manual se hace en grupos de 25-30 trabajadores y pueden estar divididos en tres roles de trabajo distintos: aplicadores, ingenieros y un supervisor. Los aplicadores caminan a través de los surcos y rocían el suelo y la base de la caña. Generalmente 2 trabajadores son asignados a 6 surcos al mismo tiempo. En cada equipo hay de 2-3 ingenieros encargados de mezclar los agroquímicos apropiados y de llenar las mochilas, pero los aplicadores no mezclan los químicos. Además, un supervisor le dice a los aplicadores cuáles surcos rociar y lleva un registro de qué surcos han sido completados.

La aplicación mecanizada de agroquímicos está limitada al terreno que permite la entrada de las máquinas. También, una vez que la caña alcanza una cierta altura, las máquinas ya no pueden ser utilizadas de tal manera que solo la aplicación manual es factible. Los trabajadores que aplican los químicos mecánicamente comienzan entre 5-6:00am y trabajan entre 5 y 12 horas por día, 7 días a la semana. Las horas de trabajo para este puesto son particularmente variables ya que los trabajadores no aplican químicos si está muy ventoso, en tal caso ellos son enviados a casa temprano. Equipos de 6-7 trabajadores son utilizados para el método mecanizado y hay 3 roles distintos: el conductor, el trabajador encargado de rellenar el tanque y el trabajador que supervisa la aplicación del pesticida desde la parte de arriba del tractor. Los herbicidas son el único agroquímico (aparte del fertilizante) que son aplicados usando máquinas.

Debido a que los tractores son capaces de cubrir más área en menos tiempo que los aplicadores manuales, se usa una menor concentración de químicos en la aplicación mecanizada. Por

ejemplo, una mezcla común de herbicidas incluirá 2L de terbutrina, 2L de ametrina y 2L de 2,4-D. Esta mezcla es disuelta en 200 L de agua para la aplicación mecánica y en 100L de agua para la aplicación manual para reducir el tiempo y esfuerzo de la aplicación.

Producción de Hongo. En 1995, el ISA comenzó a utilizar un hongo comprado de un proveedor de Venezuela como un insecticida biológico que ataca a la “salivita”. En el 2000, la compañía decidió construir un laboratorio y producir el hongo para su uso en el ISA y para venderlo comercialmente. Actualmente, la compañía tiene la capacidad de producir hongo para aplicar en 86,000 manzanas; además produce exceso de producto para vender a los colonos (proveedores independientes de caña para el ISA), a otros ingenios en Nicaragua (como Monte Rosa) y plantaciones en Honduras y El Salvador. El hongo puede ser aplicado directamente al suelo o a las plantaciones de caña de azúcar en ya sea polvo o en forma líquida y mata tanto los huevos como al insecto en cualquier momento durante su desarrollo, por ende reemplaza insecticidas tales como cipermetrina. El laboratorio se mantiene en un ambiente estéril y los trabajadores del laboratorio se duchan antes de entrar al trabajo para prevenir contaminación del hongo, el cual no es tóxico para los humanos.

E.2. Evaluación de los Peligros y Controles

La tabla 3 provee un resumen de agroquímicos actualmente utilizados en el ISA, todos los cuales fueron confirmados por la compañía. La información de los efectos sobre la salud que se resumen en la tabla 3 está basada en la información obtenida de las Hojas de Datos de Seguridad de los materiales (MSDS) y de agencias gubernamentales de los EUA, tales como la Agencia de Protección Ambiental (EPA), Institutos Nacionales de Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH), Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades (ATSDR) y otras agencias internacionales similares. Esta tabla fue concebida para proveer un resumen de los posibles efectos en la salud de fuentes que deberían estar fácilmente accesibles para cualquier persona que utiliza estos químicos. Para cada químico, indicamos si alguna de las fuentes anteriormente mencionadas señaló alguna posibilidad de daño renal en humanos o animales. Además de los posibles efectos en la salud, la tabla también resume para cada químico: años de uso en el ISA, ingrediente activo, presión de vapor y punto de ebullición, clasificación del químico y la fuente de la cual aprendemos de su uso. Después de esta investigación inicial para la comprensión de la toxicología y los efectos en la salud de cada químico, se llevó a cabo una revisión bibliográfica mucho más extensa sobre la cual basamos nuestras evaluaciones finales (sección V). De los productos químicos que son utilizados actualmente en el ISA, la información obtenida durante esta revisión inicial indicó que existe un potencial para el daño renal asociado a la exposición al 2,4-D, glifosato, cipermetrina y captan.

Todos estos cuatro químicos están registrados para uso agrícola por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (U.S, EPA)¹. De hecho, el herbicida 2,4-D es el producto químico más ampliamente utilizado en el ISA y es también el agroquímico comercial mas ampliamente utilizado en el hogar y el jardín en los Estados Unidos². El Glifosato es también utilizado extensivamente en el ISA y es el segundo más comúnmente utilizado en el hogar y el jardín y el agroquímico comercial más utilizado en los Estados Unidos².

¹ <http://www.cdpr.ca.gov/docs/label/labelque.htm>

² http://www.epa.gov/pesticides/pestsales/01pestsales/usage2001_3.htm

Tabla 3: Resumen de Agroquímicos usados actualmente en el ISA y sus potenciales efectos en la salud

Agroquímico	Periodo de Uso	Ingrediente Activo	Presión de Vapor	Punto de ebullición	Uso	Peligros para la Salud reportados por agencias gubernamentales y las MSDS	Fuente
DIURON	1980-2010	Diuron	VP: 0.00000002 mmHg ³ Blanco, sin olor, sólido cristalino ³	BP: 365F (se descompone)	Herbicida	<ul style="list-style-type: none"> EPA de EE.UU. clase D (no cancerígenos) IARC clase 2B1¹ Irritación de ojos, piel, nariz, garganta³ cancerígenos (categoría III)⁵ Disruptores endocrinos⁴ 	NSEL
2-4-D	1980-2010	2,4-D	VP: <17 mmHg@20C 45% volátiles por volumen ¹ , 0.4mmHg @ (320F) ³	BP: 214F ¹ , Se descompone ³ Blanco a amarillo polvo cristalino, inodoro ³	Herbicida	<ul style="list-style-type: none"> EPA de EE.UU. clase D (no cancerígenos) IARC Clase 2B1¹ Hígado, daño muscular, laxitud, estupor³ Daño renal en animales³ Disruptores endocrinos⁴ neurotóxicos (inespecíficos, nivel I)⁶ sensibilizante⁸ Asociado a enfermedad profesional relacionado con exposición a organoclorados⁷ Sobre exposición prolongada causa Daño renal¹ 	NSEL
AMETRINA	1980-2010	Mesotrione	VP: 4.3x10-8mmHg @20C	BP: no disponible ¹	Herbicida	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilizante de la piel, irritante para las membranas mucosas / las vías respiratorias, la exposición crónica conduce a daños en el hígado¹ Disruptores endocrinos⁴ Asociado a enfermedad profesional, la exposición a aminas aromáticas, (el cáncer de vejiga)⁷ 	NSEL
PENDIMETALINA	1980-2010	Pendimethalin	VP: 23.4mbar	BP: 85-100C (VP/BP info Aplicar al solvente) ¹	Herbicida	<ul style="list-style-type: none"> Orina color naranja-amarillo, irrita piel/ojos¹ Disruptor endocrino⁴ Sensibilizante⁸ 	NSEL
TERBUTRINA	1990-2010	Terbutryn			Herbicida	<ul style="list-style-type: none"> Disruptor endocrino⁴ 	NSEL
METSULFURON METIL	2005-2010	Metsulfuron methyl			Herbicida	<ul style="list-style-type: none"> Ninguno 	NSEL
CLOMAZONE	2005-2010	Clomazone	-		Herbicida	<ul style="list-style-type: none"> Toxicidad dérmica, oral, y por inhalación baja¹ 	NSEL

Tabla 3: Resumen de Agroquímicos usados actualmente en el ISA y sus potenciales efectos en la salud (Continuación)

Agroquímico	Periodo de Uso	Ingrediente Activo	Presión de Vapor	Punto de ebullición	Uso	Peligros para la Salud reportados por agencias gubernamentales y las MSDS	Fuente
ATRAZINA	2009 -2010	Atrazina	<ul style="list-style-type: none"> VP: 2.9×10^{-7} mmHg @20C¹ No muy volátil ni reactivo² Incoloro o blanco, inodoro,³ polvo cristalino³ 	BP: No aplica ¹ , se descompone ³	Herbicida	<ul style="list-style-type: none"> Efectos sobre reproducción/desarrollo IARC grupo 3 carcinógeno² Irritación ojos y piel, sensibilizante de la piel, laxitud, disnea, falta de coordinación, salivación, daño hepático⁴ Cancerígenos (grupo 3)⁵ Disruptores endocrinos³ Sensibilizante⁸ 	NSEL
GLIFOSATO	1985-2010	Glifosato, sal de isopropilamina	VP: 1.75×10^{-7} mmHg	BP: 113C	Herbicida	<ul style="list-style-type: none"> Irritación de los ojos, la piel, sistema respiratorio y digestivo¹ Daño renal con exposición prolongada¹ 	NSEL
GLUFOSINATO DE AMONIO	2006-2010	Fosfinotricina			Herbicida	<ul style="list-style-type: none"> Tóxico Reproductivo (categoría I +T(toxico))⁵ De uso prohibido para mujeres embarazadas⁸ Asociado con enfermedades profesionales por la exposición a ésteres orgánicos y derivados, organofosforados y carbamatos⁷ 	NSEL
-	2010	Fluazifop-P-butyl	VP: 4.5×10^{-7} mmHg @20C	BP: No disponible ¹	Herbicida	<ul style="list-style-type: none"> Tóxico si se inhala, irritación del tracto respiratorio / piel, sensibilización, somnolencia, mareos¹ 	NSEL
IMIDACLOPRID	2003-2010	Imidacloprid	VP: 1.9×10^{-9} Torr @20C	BP: >100C ¹	Insecticida	<ul style="list-style-type: none"> Ligeramente tóxico por vía oral, no es tóxico por vía cutánea¹ 	NSEL
DIPEL	1990-2010	Bacillus thuringiensis (berliner), subsp. Kurstaki, cepa SA-11	VP: N/D	BP: >400F ¹	Insecticida	<ul style="list-style-type: none"> Neumonía lipóidea por inhalación, irritación de los ojos, la nariz, la garganta¹ 	NSEL
CYPERMETRINA	1990-2010	Cipermetrina, beta	La volatilización del suelo y el agua ocurre lentamente ²		Insecticida	<ul style="list-style-type: none"> Mareos, dolor de cabeza, náuseas, espasmos musculares, reducción de la energía, cambios en la conciencia, convulsiones, pérdida de la conciencia. La exposición ocupacional lleva a parestesia, neurotoxicidad² Disminución del peso de los riñones y degeneración tubular en ratas² 	NSEL
BEAUVERIA BASSIANA	1999-2010	Beauveria Bassiana (Hongo)	VP: No disponible	BP: Unknown ¹	Insecticida	<ul style="list-style-type: none"> Irritante dérmico, ocular y respiratorio¹ 	NSEL

Tabla 3: Resumen de Agroquímicos usados actualmente en el ISA y sus potenciales efectos en la salud (Continuación)

Agroquímico	Periodo de Uso	Ingrediente Activo	Presión de Vapor	Punto de ebullición	Uso	Peligros para la Salud reportados por agencias gubernamentales y las MSDS	Fuente
METARHIZIUM ANISOPLIAE (METARHISA)	1995-2010				Insecticida	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 	NSEL
FIPRONIL	2009-2010	Fipronil	VP: insignificante @ 20C		Insecticida	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos SNC: convulsiones, temblores, irritabilidad ¹ • Lesiones de los tejidos del hígado ¹ 	NSEL
BRODIFACOUM	1990-2010	Brodifacoum (bromfenacoum)	VP: 6x10-6mmHg @20C	BP: No Aplicable ¹ Tendencia a volatilizar y degradar en aguas naturales y suelos ²	Rodenticida	<ul style="list-style-type: none"> • Irritante ocular^{1,2} • Riesgo aumentado de cataratas, anemia hemolítica, náuseas, vómitos, sangre en orina, piel amarilla, irritación/inflamación de nariz/pulmones, posible carcinogénico-IARC, grupo C-EPA² 	NSEL
ETEPHON	1996-2010	Ethephon	VP: <0.013 hPa @25C	BP: información no disponible ¹	Hormona	<ul style="list-style-type: none"> • Daños oculares irreversibles, irritación, enrojecimiento, hinchazón de la piel por contacto, irritación de las vías respiratorias, quemaduras en la boca y el esófago en caso de inhalación ¹ 	NSEL
ACIDO GIBERELICO	2008-2010	Acido Giberelico	VP: 33mmHg @20C (Isopropanol)	BP: 82.5C (Isopropanol) ¹	Hormona	<ul style="list-style-type: none"> • Irritante moderado ocular ligero a moderado, irritante leve a moderado de la piel, sofocos, dolor de cabeza, mareos, náuseas, vómitos, somnolencia, depresión mental, anestesia, coma. Sequedad o formación de grietas de la piel después del contacto prolongado ¹ 	NSEL
CARBOXINA + CAPTAN (VITAVAX)	2010	Carboxina, captan	Indoor, polvo blanco cristalino ³ VP: 0mmHg (aprox)	BP: se descompone	Fungicida	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad para la reproducción / fertilidad, fracción respirable A3, sensibilizante ¹ • Irritación de los ojos, la piel del sistema respiratorio superior, visión borrosa, dermatitis, sensibilizante de la piel, disnea, diarrea, vómito, posible carcinógeno ocupacional ³ • El Riñón es un órgano diana del captan³ 	NSEL

1. Hoja de Datos de Seguridad (MSDS)
2. ATSDR Hoja Perfil de Información Toxicológica
3. NIOSH Guía de Bolsillo de Peligros Químicos
4. 'Aplicación de la Estrategia de la Comunidad Europea en materia de alteradores endocrinos - sustancias de las que se sospecha interfieren en los sistemas hormonales de seres humanos y animales ". COM (2001) 262 final. (Junio de 2001, primer informe de situación tras la adopción de una estrategia comunitaria de alteradores endocrinos en diciembre de 1999).
5. Instituto Nacional Español de Seguridad e Higiene del Trabajo (INSHT). Clasificaciones de mutágenos, carcinógenos y tóxicos para la reproducción
6. Clasificación de Neurotoxicidad (Vela, M.M., Laborda, R. y García, A.M., en Neurotóxicos en el ambiente laboral: criterios de clasificación y listado provisional.)
7. Ley General de Seguridad Social (España), artículo 116 & Cuadro de Enfermedades Profesionales (Real Decreto 1299/2006)
8. Real Decreto Español 363/1995. Reglamento sobre clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas.

Durante la aplicación manual de los agroquímicos, el ISA sigue los requerimientos del Ministerio del Trabajo de Nicaragua (MITRAB), según los cuales aquellos que manejan químicos deben utilizar ciertos tipos de EPP: guantes largos, un respirador, botas de hule, overoles, una malla para la cara y una capa. A cada trabajador le es asignado un set de EPP, el que usa diariamente. Los overoles y las capas son entregados diariamente para ser limpiados en El Piñal, pero los trabajadores son responsables de limpiar y guardar sus propios respiradores, guantes y botas. Se informó que este equipo es almacenado en casilleros por la noche y no son llevados a casa. A los trabajadores se les exige ducharse antes de irse a casa. Durante el día de trabajo, la ropa limpia de los trabajadores se guarda en los casilleros para ponérsela nuevamente después de ducharse.

De acuerdo con representantes de la compañía, los filtros respiradores son cambiados cuando los trabajadores lo solicitan. Una vez que los trabajadores son capaces de percibir el olor de un químico, pueden alertar a su supervisor y que le cambien el cartucho. Los respiradores no pasan prueba de ajuste, sino más bien son de tamaño estándar y los trabajadores aprenden como ajustarlos en las sesiones de capacitación. No se permite el vello facial entre los trabajadores de los agroquímicos para garantizar un buen ajuste del respirador. Los cartuchos de filtros en uso en el ISA son producidos por 3M (NIOSH P100 7093C HF). Sin embargo, después de una comunicación personal con el departamento de asistencia técnica de salud ocupacional y seguridad ambiental de 3M, supimos que estos cartuchos no son recomendados para utilizarlos con agroquímicos. 3M provee la siguiente información sobre estos cartuchos-filtros:

Cuando está debidamente ajustado, se usa en una variedad de aplicaciones incluyendo soldadura, corte fuerte a soplete, fundición de metal, soldadura con aluminio y exposición al plomo, asbestos, cadmio, arsénico, MDA y Floruro de hidrogeno (FH) para concentraciones de hasta 10 veces el límite permisible ponderado (LPP) con piezas faciales de medio rostro o 50 veces LPP con piezas faciales de rostro completo. Este filtro también proporciona protección contra nivel molesto de exposición a VO y GA. Las piezas faciales de rostro completo deben ser cuantitativamente probadas para ajustar para alegar factor de protección asignado por encima de 10 en modo de presión negativa. No usar en atmósferas inmediatamente peligrosas para la vida y la salud (IDLH).

3M recomienda estos cartuchos para el alivio contra niveles molestos de vapor orgánico y gases ácidos. Nivel molesto de vapor orgánico y gases ácidos se refiere a concentraciones que no exceden el LPP de OSHA o los límites aplicables de gobierno de exposición ocupacional, el que sea más bajo. Estos cartuchos no están aprobados por NIOSH para vapores orgánicos o gases ácidos y no deben ser usados para protección respiratoria contra vapores orgánicos o gases ácidos (excepto FH).

Las capacitaciones internas incluyen programas de inducción específicos para aplicadores, en los cuales los trabajadores aprenden qué químicos estarán utilizando, cómo aplicar estos químicos, precauciones necesarias de seguridad a seguir, y como utilizar correctamente los EPP. Las capacitaciones externas son facilitadas tanto por el MINSA, que capacita a los trabajadores del almacén y aplicadores, así como también por proveedores de agroquímicos, los que facilitan de 4-5 diferentes capacitaciones cada zafra. Sin embargo, nos pareció que los trabajadores no siempre saben qué producto químico están aplicando o cuáles pueden ser los peligros asociados. Adicionalmente, las hojas de datos de seguridad de los materiales no están fácilmente disponibles para referencia.

Durante la aplicación manual de productos agroquímicos, el riesgo de contacto con los químicos varía con el tipo de equipo que se utiliza. Las mochilas de plástico son especialmente propensas a derramarse o quebrarse. También, las tapas se zafan con facilidad, de tal manera que cuando los trabajadores se resbalan en los campos, las tapas pueden abrirse, derramando químicos sobre el trabajador. Las mochilas metálicas plateadas son más pesadas pero reducen la probabilidad de goteos y derrames.

Existe la posibilidad de golpe de calor entre estos trabajadores debido a las altas temperaturas, la actividad vigorosa y el uso de los incómodos EPP. Los overoles de los trabajadores se observaron empapados con sudor y hay poca sombra disponible. Sin embargo, la naturaleza intermitente del trabajo provee oportunidad de descansos regulares. Los trabajadores en el campo traen agua en botellas desde sus casas.

Durante la aplicación mecanizada de los pesticidas, los conductores de los tractores cierran las ventanas y usan aire acondicionado. A los conductores se les obliga a que usen guantes, pero cuando están dentro de la cabina sólo usan respiradores ocasionalmente. Como los trabajadores reciben capacitación específica de su tarea de trabajo, los conductores son solamente capacitados en el uso de EPP y la operación de la maquinaria, pero no en peligros químicos o en asuntos relacionados al golpe de calor. Los trabajadores responsables de llenar el tanque químico y supervisar la aplicación son entrenados en EPP y peligros químicos. No estaba claro si ellos recibieron capacitación acerca de golpe de calor.

Después de que los campos han sido rociados con agroquímicos, no se señalizan los campos con letreros que adviertan no entrar a los trabajadores. Se señaló que hay demasiada tierra como para que esto sea factible. El MINSA requiere un periodo de 72 horas de no entrar después de la aplicación de agroquímicos.

E.3. Consideración de Prácticas Pasadas

La tabla 4 provee un resumen de los agroquímicos que pudieron haber sido utilizados en el ISA en el pasado, basado en información del ISA, información provista por ex trabajadores y otras fuentes. La información de los efectos sobre la salud resumida en la Tabla 4 está basada en la información obtenida en las MSDS y de agencias gubernamentales estadounidenses como la EPA, NIOSH, ATSDR y otras agencias internacionales similares. Esta tabla fue concebida para proveer un resumen de los posibles efectos en la salud de fuentes que deben estar fácilmente accesibles para cualquier persona que utiliza estos químicos. Como en la Tabla 3, para cada químico, indicamos si alguna de las fuentes anteriormente mencionadas señaló alguna posibilidad de daño renal en humanos o animales. Además de los posibles efectos a la salud, la tabla también resume para cada químico: años de uso en el ISA (si está disponible), ingrediente activo, presión de vapor y punto de ebullición, clasificación del químico y la fuente de la cual hemos obtenido información sobre su uso. Después de esta investigación inicial para la comprensión de la toxicología y los efectos a la salud de cada químico, se llevó a cabo una revisión bibliográfica mucho más extensa sobre la cual basamos nuestras evaluaciones finales (sección V). De estos productos químicos que pueden haber sido utilizados en el pasado en el ISA, la información obtenida durante esta revisión inicial indica que existe un potencial para el daño renal asociado a la exposición al paraquat, MSMA, diaznon, warfarina y DBCP (nemagon). No obstante, de estos cinco productos químicos, los representantes de NSEL sólo han podido confirmar el uso previo de paraquat y warfarina. Los tres químicos restantes han sido citados por organizaciones no

gubernamentales (DBCP o Nemaqón, reportado en el informe de Exponente) y por miembros de ASOCHIVIDA (MSMA y diazonon). Actualmente no poseemos suficiente informaci3n para saber si los otros químicos fueron usados en el ISA en el pasado.

En el pasado, 2-3 trabajadores estaban a cargo de conseguir una mezcla de los químicos apropiados para las aplicaciones manuales de químicos, los cuales eran en polvo. Se informó que los aplicadores de químicos mezclaban los químicos y rellenaban las bombas por sí mismos, siendo cada aplicador responsable del relleno y la aplicaci3n de aproximadamente 14 mochilas de agroquímicos por día. Probablemente el contacto con los químicos era más comú n en el pasado debido a la falta de EPP. Se indicó que alrededor de 1995 los aplicadores empezaron a utilizar mascarar y guantes mientras trabajaban y antes de esto, se reportó que solamente se utilizaba una malla en la cara mientras se aplicaban químicos para proteger a los trabajadores de las cortaduras por las filosas hojas de la planta de caña.

La aplicaci3n mecanizada ahora utiliza una versi3n más grande de la misma máquina (Jackto) que era utilizada en el pasado. Similar a la aplicaci3n manual, se informó que había menos distinción antes entre las tareas de mezcla y aplicaci3n de químicos. Otros químicos de los cuales no existen registros fueron también utilizados en pequeñas cantidades sobre una base experimental. Se informó además que cualquier sobrante de productos químicos en los tanques después de la aplicaci3n pudieron haber sido botados en los ríos o en las tierras de los campos.

Las prácticas en torno a comer, beber y fumar en los campos también han cambiado. El almuerzo normalmente se comía en el campo y los trabajadores a menudo tenían sus manos pudieron haber estado sucias por haber reparado manualmente bombas que se habían estropeado. Además se informó que los trabajadores podían haber fumado en los campos. No se impartían capacitaciones y los trabajadores no estaban familiarizados con medidas de seguridad que podían ser tomadas para prevenir la exposici3n a los agroquímicos manejados.

El ducharse en El Piñal antes de regresar a casa ha ocurrido constantemente en el pasado y el presente, aunque las instalaciones de las duchas han sido renovadas. Además, los EPP siempre han sido almacenados y lavados principalmente en el ISA, a como se hace actualmente. Sin embargo, se sugiri3 que el EPP no era lavado bien en el pasado, ya que el lavado solía hacerse manualmente. También se notó que mientras hoy los trabajadores solo realizan una tarea de trabajo, en el pasado la mayoría de los trabajadores realizaban múltiples trabajos simultáneamente ya que eran asignados a diferentes trabajos según eran necesitados.

Tabla 4: Resumen de los agroquímicos utilizados potencialmente en el ISA en el pasado y sus potenciales efectos en la salud

Agroquímico	Periodo de Uso	Ingrediente Activo	Presión de Vapor	Punto de ebullición	Uso	Peligros para la salud reportados por agencias gubernamentales y MSDS	Fuente
HEXAZINONA	1990-2009	Hexazinona			Herbicida	<ul style="list-style-type: none"> • Daño ocular irreversible, irrita la piel con molestia o rash.¹ • Asociada con la enfermedad laboral de exposición a cetonas⁷ 	NSEL
PARAQUAT	1984-1994	Paraquat dicloro	Sólido amarillo con un ligero olor, parecido al amoníaco ³ VP: <0.0000001 mmHg ³	BP: Se descompone ³	Herbicida	<ul style="list-style-type: none"> • Asociado con enfermedades laborales de exposición a los organoclorados y fotosensibilizantes exógenos⁷ • Irritación de ojos, piel, nariz, garganta, sistema respiratorio, epistaxis, dermatitis, daños en uñas, irritación del tracto gastrointestinal, corazón, hígado, daño renal³ 	NSEL
MSMA		Monosódico Metanearsonato	VP: NI	BP: 212F ¹	Herbicida	<ul style="list-style-type: none"> • Irritación de la piel, las membranas mucosas; puede causar vómitos, diarrea, dolor en el pecho / abdomen, la sobreexposición prolongada puede afectar el hígado, los riñones¹ 	ASOCHIVI DA
TIOCICLAN HIDROGENOXALATO (EVISECT)	1996-2000	-			Insecticida	<ul style="list-style-type: none"> • Nocivo por ingestión, irritante para la piel y ojos, sensibilizante de la piel¹ 	NSEL
LORSBAN		Clorpyrifos	VP: <10mmHg @25C ¹ , 0.00002 mmHg ³	BP:290F ¹ 320F ³ Baja volatilidad ² De incoloro a blanco, sólido cristalino con olor suave como mercaptano ³	Insecticida	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de la colinesterasa, irritante de la piel, irritación ocular moderada / lesiones en la córnea^{1,2} respiración sibilante, espasmos laríngeos, salivación, labios azulados, piel, miosis, visión borrosa, náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea³ • 	ASOCHIVI DA
FURADAN		Carbofuran	Inoloro, blanco o grisáceo, sólido cristalino ³ VP: (77°F): 0.000003 mmHg ³	BP:No disponible ³	Insecticida	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidor reversible de la colinesterasa, tóxico si se ingiere¹ • Miosis, visión borrosa, sudoración, salivación, calambres abdominales, diarrea, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, laxitud, espasmos musculares, cansancio, falta de coordinación, convulsiones³ • 	ASOCHIVI DA

Tabla 4: Resumen de los agroquímicos utilizados potencialmente en el ISA en el pasado y sus potenciales efectos en la salud (Continuación)

Agroquímico	Periodo de Uso	Ingrediente Activo	Presión de Vapor	Punto de ebullición	Uso	Peligros para la salud reportados por agencias gubernamentales y MSDS	Fuente
DIAZONON		Diazonon	VP: 1.20x10-2Pa @25C ¹ 0.0001 mmHg ³	BP: no establecida ¹ Se descompone ³ Puede volatilizarse de las superficies de tierra después de la aplicación aérea ² La baja volatilidad, la inhalación de aerosoles probable que en lugar de vapor ²	Insecticida	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidor de la colinesterasa^{1,2,3} • Sustancia tóxica para el Sistema Nervioso, leves déficits funcionales neurológicos² • Irritación ocular, miosis, visión borrosa, mareo, confusión, laxitud, convulsiones, salivación disnea, calambres abdominales, náuseas, vómitos³ • Efectos en el riñón como consecuencia de la inhibición de la AChE² 	ASOCHI VIDA
NOVUCRON		Monocrotofos	VP: 0.000007 mmHg ³	BP: >177C ¹ Incoloro a marrón rojizo sólido con un olor suave a éster ³ BP: 257°F ³	Insecticida	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidor de la colinesterasa¹ • Irritación ocular, miosis, visión borrosa, mareo, confusión, convulsiones, salivación, disnea, calambres abdominales, náuseas, vómitos³ 	ASOCHI VIDA
PERMETRINA (PERMETHRIN)		Permetrina	VP: no establecida	BP: N/Establecida ¹ La volatilización de los suelos y superficies de agua se produce lentamente ²	Insecticida	<ul style="list-style-type: none"> • Mareos, dolor de cabeza, náuseas, espasmos musculares, reducción de la energía, cambios en la atención, convulsiones, pérdida de la conciencia. carcinogenicidad IARC no clasificable. • La exposición Ocupacional lleva a parestesia, neurotoxicidad² • Disruptores endocrinos⁴ • Sensibilizantes⁸ 	Informe Exponent
TERBUGRAN (Terbufos)		Terbufos	VP: 34.6mPa (a.i.)	BP: No aplicable ¹		<ul style="list-style-type: none"> • Aguda depresión de la colinesterasa evidenciada por diarrea, náuseas, dolor de cabeza, vómito y visión borrosa¹ 	Informe Exponent
BROMADIOLONA (Bromadiolona)	2001-2009	Bromadiolona	VP: No aplicable	BP: No Aplicable ¹	Rodenticida	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la capacidad de coagulación, letargo, pérdida de apetito, sangrado, hemorragia interna que ocasiona shock y coma.¹ 	NSEL

Tabla 4: Resumen de los agroquímicos utilizados potencialmente en el ISA en el pasado y sus potenciales efectos en la salud (Continuación)

Agroquímico	Periodo de Uso	Ingrediente Activo	Presión de Vapor	Punto de ebullición	Uso	Peligros para la salud reportados por agencias gubernamentales y MSDS	Fuente
COUMATETRALYL	2001-2009	Coumatetralyl	VP: 8.5x10-6mPa @20C	BP: No Relevante ¹	Rodenticida	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la tendencia a la hemorragia, hemorragia masiva, hematuria, vómitos de sangre, hemorragia cerebrovascular, predisposición a los hematomas¹ 	NSEL
WARFARINA	1980-1990	Warfarina	VP: No Aplicable ¹ (71°F): 0.09 mmHg ³	BP: No disponible ¹ , se descompone ³ Incoloro, inodoro, polvo cristalino ³	Rodenticida	<ul style="list-style-type: none"> • Posible teratógeno, posibles efectos en la reproducción femenina, puede ser tóxico para el hígado, los riñones¹ hematuria dolor de espalda, hematomas en brazos y piernas, epistaxis, sangrado los labios, hemorragia de las membranas mucosas, dolor abdominal, vómitos, sangre en heces, erupción petequiral; índices hematológicos anormales³ • Tóxico reproductivo (categoría I+T(toxico))⁵ • Puede ser tóxico para los riñones¹ 	NSEL
CLOROCEL		Oxido de Aluminio	VP: N/A	BP:N/disponible ¹		<ul style="list-style-type: none"> • Irritación de ojos y la piel, sequedad, trastornos gastrointestinales¹ 	Desconocido
DBCP		Nemagon, 1,2-dibromo-3-cloropropano	amarillo o ámbar líquido denso de olor acre en concentraciones altas . [Nota: un sólido por debajo de 43°F.] ³ VP: 0.8 mmHg	BP: 384°F ³		<ul style="list-style-type: none"> • Los daños al sistema reproductor masculino, daño a la piel y a los ojos por contacto, dolor de cabeza, náuseas, mareo, debilidad² • Irritación ojos, piel, nariz, garganta, somnolencia, náuseas, vómitos, edema pulmonar, lesión renal, hepática, esterilidad;] [posible carcinógeno ocupacional³ 	Informe Exponent

1. Hoja de Datos de Seguridad (MSDS)
2. ATSDR Hoja Perfil de Información Toxicológica
3. NIOSH Guía de Bolsillo de Peligros Químicos
4. " Sobre la aplicación de la Estrategia de la Comunidad Europea para alteradores endocrinos - una serie de sustancias sospechosas de interferir con los sistemas hormonales de seres humanos y animales ". Junio de 2001, primer informe de situación tras la adopción de una estrategia comunitaria de alteradores endocrinos en diciembre de 1999.
5. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene del Trabajo (INSHT), España. Clasificaciones de mutágenos, carcinógenos y tóxicos para la reproducción.
6. Clasificación Neurotoxicidad (Vela, M.M., Laborda, R. y García, A.M., en Neurotóxicos en el ambiente laboral: criterios de clasificación y listado provisional.)
7. Ley General de Seguridad Social (España), artículo 116 & cuadro de Enfermedades Profesionales (Real Decreto 1299/2006)
8. Real Decreto (España) 363/1995. Reglamento sobre clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas.

F. Quema de Caña

F.1. Visión General del Proceso Actual.

La noche previa a que un campo de caña sea manualmente cosechado, se quema el campo. Este proceso remueve la mayor parte de la vegetación sobre la caña, lo cual hace más fácil el corte, pero no causa daño significativo al tallo de caña. Un grupo de trabajadores del departamento de Prevención de Incendios- PREVISA (o “Caza fantasmas”) es responsable de quemar el campo. Un grupo de Previsa está compuesto de 8 trabajadores que trabajan turnos de 12 horas: 4 patrulleros, 2 quemadores, 1 conductor de camión y 1 jefe/ supervisor. El turno nocturno empieza a las 5:00 p.m. y el turno diurno inicia a las 5:00 a.m., con igual número de trabajadores asignados a cada turno. La quema intencional principalmente ocurre durante el turno nocturno, mientras que el turno diurno principalmente patrulla los suelos para vigilar y sofocar cualquier incendio accidental. Hasta cinco previsa pueden operar durante el mismo turno pero trabajarán en diferentes campos.

Cada previsa quemará 1-3 campos cada noche. Antes de que un campo sea quemado, se utiliza una máquina para remover exceso de malas hierbas alrededor del perímetro del campo. Luego un camión circula todo el perímetro justo antes de la quema para garantizar que es seguro iniciar el proceso. Además, la velocidad del viento debe ser de 6 km/h para realizar la quema. Los dos quemadores inician el fuego utilizando mochilas llenas con queroseno y lanza llamas. Empezando por la esquina a favor del viento, los dos quemadores caminan en direcciones opuestas y hacen arder el borde del campo. Los incendios a lo largo de los bordes en favor del viento se establecen como contra fuegos, mientras que los incendios a lo largo de los bordes contra el viento se propagan a través del campo en dirección del viento. Los cuatro patrulleros vigilan cada borde del campo para asegurar que el fuego no se esparza a los campos adyacentes. Los trabajadores controlan los bordes del campo utilizando bombas de mochila llenas con agua, machetes o echando tierra al fuego. Cuatro bomberos trabajan con el previsa en un camión lleno de agua, listo para sofocar el fuego que se mueva a campos adyacentes. Después de que se han quemado las hojas de la caña, el fuego se extingue por sí solo.

F.2. Evaluación de Peligros y Controles

Se deben de tomar varios pasos antes de que un campo pueda ser quemado. Cuando el jefe de la quema recibe una orden acerca de cuáles campos necesitan ser quemados, el supervisor de patrulla viene a los campos y toma nota acerca de cuáles áreas podrían ser problemáticas. Este supervisor verifica la dirección del viento de manera que el contra fuego pueda planearse apropiadamente. Luego el supervisor de patrulla llama al guarda vigilante a una torre de observación para informar donde se planea que ocurran las quemas. El guarda vigilante puede detectar cualquier incendio accidental que ocurra fuera de las áreas designadas. Los miembros de la previsa están obligados a utilizar EPP, el cual consiste en un sombrero con orejeras, respirador, casco, overol y una máscara protectora. Ellos reciben capacitación de los bomberos o personal militar para aprender cómo establecer y controlar incendios. Las quemaduras menores se reportan como la lesión más común para los quemadores de caña. La parte más peligrosa de la quema de caña fue reportada como el control de incendios accidentales, los cuales ocurren de 4-5 veces por

semana. Los trabajadores traen agua de sus casas para tomar (usualmente alrededor de 2.5 galones) y hay más agua disponible en su base en caso de que la necesiten.

F.3. Consideración de Prácticas Pasadas

En el pasado, los campos de caña se quemaban en las mañanas como también durante el turno nocturno, el cual solía empezar a las 3:00p.m en lugar de las 5:00 p.m. Aunque la mayoría de los EPP y las prácticas laborales parecían ser similares, anteriormente los trabajadores no utilizaban máscaras protectoras y casco y los patrulleros principalmente utilizaban una pala para controlar los incendios, ya que no contaban con bombas de mochila con agua. Dado que los bomberos no siempre estaban presentes durante la quema, los previsas pedían ayuda a cualquier persona alrededor. Por ejemplo, los cortadores de caña podían ayudar haciendo un surco para detener el fuego o los operadores de maquinaria pesada podían controlar los incendios cortando caña o maleza. También se anotó que mientras hoy los trabajadores solo realizan una tarea de trabajo, en el pasado la mayoría de los trabajadores realizaban múltiples trabajos simultáneamente ya que eran asignados a diferentes trabajos según las necesidades de la empresa.

G. Cosecha de Caña

G.1. Visión General del Proceso Actual

La caña de azúcar se corta cuando esta completamente madura después de alrededor de 10 -12 meses de crecimiento. La caña es cosechada durante la zafra (de noviembre a mayo) utilizando maquinas o trabajo manual. Aunque el corte manual preserva mejor la calidad de la caña cultivada, el corte mecanizado tiene ventajas de producción y costos.

Los cortadores manuales normalmente trabajan de 5:30 a.m. a 11:00 a.m. o 12:00 p.m. y producen un promedio de 5-7 toneladas de caña cortada por trabajador y por día, dependiendo de la condición de la caña y el nivel de destreza del trabajador. Normalmente, de 800-900 cortadores manuales trabajan cada día, produciendo en promedio de 4,000-5,000 toneladas de caña de azúcar cortada por día. Un equipo de cortadores (130-140 trabajadores) está dividido en diferentes grupos (“cuadrillas”) de 10-15 trabajadores que son conformados por los mismos trabajadores. Cada grupo está a cargo de cortar una ruma (6 surcos) aunque a los grupos experimentados se les puede dar más de una ruma para cortar. Los cosechadores cortan la caña justamente a nivel del suelo utilizando machetes. Debido a que los niveles de azúcar son más altos en la base del tallo, es importante que ellos corten lo más cerca posible del suelo. Después, ellos cortan la parte superior del tallo y apilan la caña. Después de que todos los trabajadores han completado sus tareas del día, la caña es recogida por máquinas y traídas a la fábrica para procesarla. Estos trabajadores son contratados por contratistas y se les paga de acuerdo a la cantidad de caña que corten (los grupos de corte se dividen el pago de manera equitativa), de manera que ellos tienen un incentivo para trabajar tan rápido como sea posible.

La caña que es cosechada mecánicamente se corta “verde” y por lo tanto no se quema la noche anterior. Todos los campos próximos a las comunidades ahora son cortados mecánicamente debido a restricciones de incendio en estas áreas. Todos los cortadores mecánicos de caña son empleados directamente por el ISA (no por contratistas) y normalmente trabajan turnos de 12

horas. Los trabajadores mecánicos se reúnen en equipos, cada uno de los cuales incluye lo siguiente: 3 supervisores, 4 operadores de maquinas de cosecha, 8 conductores de tractores (con tráiler pequeño), 4-5 conductores de camiones (con tráiler grande), 4-6 trabajadores que siguen después de las máquinas para garantizar que se recoja toda la caña, 1 persona vigilando la calidad de la caña cortada (para asegurarse de que la máquina no esta desarraigando las plantas) y 5 mecánicos que le dan mantenimiento a las máquinas. Cada equipo opera en un solo campo donde las máquinas cortan juntas. El ISA tiene un total de 5 equipos de máquinas y actualmente posee y opera 10 máquinas de cosecha. Aproximadamente se cortan de 10,000 – 10,500 toneladas de caña por día utilizando máquinas, dependiendo de la capacidad de la fábrica. La fábrica normalmente procesa un total de 15,500 – 16,000 toneladas por día (incluyendo la caña cortada manual y mecánicamente), pero si es capaz de procesar una cantidad mayor, entonces se puede cosechar más caña mecánicamente.

G.2. Evaluación de Peligros y Controles

La edad mínima para los cortadores de caña son 18 años. Las trabajadoras sociales hacen cumplir los controles de salud y seguridad y vigilan a los cortadores manuales de caña mientras trabajan en los campos y también son vigilados por los supervisores que viajan entre los campos en motocicletas. Las trabajadoras sociales son responsables de hacer cumplir el uso de EPP en los campos y además ellas monitorean a los trabajadores para garantizar que éstos estén hidratados y no trabajen después de mediodía. Ellas además garantizan que los trabajadores estén sentados en el bus para reducir el riesgo de cortaduras por machetes. Hubo algunos indicios de que las trabajadoras sociales no siempre están presentes durante todo el turno en tal caso los trabajadores algunas veces cortan caña hasta las 2-3:00 p.m. El EPP requerido para los cortadores manuales de caña incluye polainas, las cuales son espinilleras para proteger de lesiones por machete, dos camisas, dos pares de pantalones, una gorra con cubre cuello y botas. Los cortadores de caña utilizan un machete curvo, el cual es más seguro que la variedad recta utilizada en el pasado y además cargan una lima (afilador). Al principio de cada zafra, los cortadores de caña asisten a una capacitación que enfatiza el uso correcto del EPP, la técnica del corte de caña, prevención de accidentes y la importancia de permanecer hidratados. La cantidad de capacitación recibida parece variar entre los trabajadores, con algunos trabajadores que solamente reciben información acerca de cómo realizar su trabajo.

El golpe de calor es el peligro más significativo para los trabajadores de la caña de azúcar. El periodo de cosecha de la zafra ocurre durante los meses más calientes del año, cuando las temperaturas alcanzan más de 38°C (100°F). Las incidencias del golpe de calor ocurren más comúnmente al principio de la zafra, cuando los trabajadores no están acostumbrados a trabajar por largas horas en el clima cálido. Actualmente no hay ningún plan de aclimatación para los trabajadores al principio de la zafra y la carencia de recesos incrementa aun más el riesgo de golpe de calor. Aunque a los trabajadores se les permite tomar descansos, no están obligados a tomarlos. Los trabajadores tienen fuertes incentivos para trabajar continuamente porque se les paga de acuerdo a cuanto corten y más descansos significan menos dinero para la cuadrilla entera. Para combatir los problemas de golpes de calor, se ha implementado un programa de hidratación de manera que las galletas de proteínas y los bolis son distribuidos a los trabajadores de campo durante todo el turno. Los trabajadores deben traer su propia agua de su casa, pero también hay agua disponible para ellos en los buses. Los trabajadores normalmente consumen

varios litros de agua durante un turno. Las maquinas cortadoras, camiones y tractores están equipados con cabinas con aire acondicionado.

No hay muchas opciones para cubrirse bajo sombra de manera que los trabajadores a menudo almuerzan y descansan en el campo. A los cortadores manuales de caña se le proporciona un almuerzo caliente gratis cada día y ellos normalmente comen hasta que hayan terminado de cortar o llevan la comida a casa, aunque algunos pueden comer rápidamente en el campo y regresar al trabajo.

Las lesiones más comunes que ocurren durante esta tarea son las cortaduras con machete, que ocurren durante el uso o el traslado en el bus. Una lesión fatal ocurrió este año cuando un trabajador de un equipo de corte mecanizado fue aplastado por una maquina cargadora. Otras tres muertes accidentales ocurrieron el año anterior pero no conocemos las causas.

G.3. Consideración de las Prácticas Pasadas

Han ocurrido varios cambios en las prácticas de corte de caña de azúcar. La edad mínima para laborar actualmente son 18 años, pero se informó ampliamente que en el pasado los niños empezaban a venir a los campos a trabajar con sus padres a la temprana edad de 10 años. Los cortadores manuales de caña trabajaban días mucho más largos, jornadas de hasta 12-15 horas, con informes de que en algunos casos ellos trabajaban hasta la noche utilizando los focos de carros para alumbrarse. En el pasado, los trabajadores no cortaban en grupos de 12. Aunque los trabajadores podían haber trabajado en equipos más pequeños, se informó que dos trabajadores podían ser responsables de cortar una ruma, o incluso un solo trabajador podría cortar una ruma entera. Hace ocho años, el ISA empezó a subcontratar cortadores de caña de azúcar en lugar de emplearlos directamente.

La utilización de trabajadoras sociales para regular las prácticas en el campo también empezó hace 8 años, lo cual trajo cambios en la duración de la jornada de trabajo y una mayor consideración hacia la hidratación de los trabajadores. La implementación de los bolis y las galletas de proteínas son parte de un proyecto de hidratación que empezó hace algunos años. Los trabajadores además no utilizaban polainas (espinilleras) en el pasado; se informó que esta práctica empezó en 1980. El almuerzo gratuito para los cortadores de caña empezó hace 6 años y antes de ese tiempo los trabajadores podían comprar almuerzo por 3 córdobas. Los trabajadores estaban obligados a traer su propia agua; no está claro si había agua adicional disponible para ellos si se quedaban sin agua durante la jornada laboral.

En el pasado, toda la caña de azúcar era quemada antes del corte, sin importar si la caña era cortada con máquina o manualmente. La excepción a esto era si había mucha lluvia para iniciar un fuego, lo cual algunas veces pasaba al principio o fin de la zafra. Hace algunos años, la caña era cortada casi completamente con machete pero la expansión de la fabrica y tierra ahora han hecho necesarias las máquinas para mantener la producción. El ISA tenía 4 máquinas de cosecha en el 2002, compraron 4 más en el 2003y ahora posee veinte máquinas de cosecha. Originalmente, las máquinas La Class se compraron en Alemania, pero estas fueron utilizadas solamente por 2 o 3 años y resultaron ser costosas e ineficientes. Ahora se utilizan las máquinas John Deere, las cuales pueden cortar la caña sin quemarla y además reducen la cantidad de basura

producida. También se anotó que mientras hoy los trabajadores sólo realizan una tarea de trabajo, en el pasado la mayoría de los trabajadores realizaban múltiples trabajos simultáneamente ya que eran asignados a diferentes trabajos según las necesidades de la empresa.

H. Fábrica

H.1. Visión General del Proceso Actual

La producción de azúcar es la función principal de la fábrica y ocurre 24 horas al día, 7 días por semana, durante la zafra. La fábrica puede procesar normalmente alrededor de 16,000 toneladas de caña de azúcar por día, aunque su capacidad puede variar día a día. Durante el proceso de molienda, el jugo que contiene la sacarosa se extrae cuando la caña se muele y luego pasa a través de varios procesos de filtración, evaporación y cristalización para producir azúcar crudo. El ISA produce y vende azúcar crudo, pero su mercado principal es el azúcar refinado. Durante el proceso de refinamiento, el azúcar crudo se purifica mediante la adición de varios elementos y sometido a una serie de procesos de centrifugación, filtración, absorción y cristalización.

Durante la zafra, los trabajadores son empleados en un número de diferentes tareas laborales, principalmente como operadores, mecánicos y técnicos, en todas las fases del procesamiento y empaque de azúcar, así como también actividades de mantenimiento. Aunque el azúcar no se produce durante la temporada de no-zafra, un número de trabajadores (muchos menos que durante la zafra) continúan trabajando en la fábrica desempeñando labores de mantenimiento y preparación. El ISA también produce etanol como biocombustible en la destilación y para consumo en la licorería. Tanto el jugo de caña como la melaza se utilizan en la creación de este producto. El mercado determina qué cantidad de cada producto producirá el ISA en cualquier zafra dada; por ejemplo, debido al precio comparativo del azúcar, la destilería no operó en la zafra del 2009-2010. Semejante a la fábrica, la destilería y la licorería solamente operan durante la zafra y emplean a trabajadores en todas las fases del procesamiento, empaque y mantenimiento.

La fábrica también funciona como una planta de cogeneración de energía, ya que el material de desperdicio de biomasa proveniente de la caña de azúcar puede ser utilizado para crear energía. El bagazo, el residuo fibroso remanente de la caña molida para extraer su jugo, es quemado para producir vapor y generar energía. La planta de cogeneración está compuesta por tres calderas de alta presión con la capacidad de producir 660,000 lb/h de vapor y tres turbo generadores con capacidad de 20 megawatts cada uno. Durante la zafra, por ende, la planta es capaz de generar 60 megawatts de energía para hacer funcionar la fábrica, las máquinas de riego y la destilería; hay también energía excedente del uso interno, la cual se vende al público. Durante la no-zafra, la planta utiliza eucalipto en un proceso similar para generar mucho menos energía, el cual también es utilizado para operar las máquinas de riego y vender al público. La planta de cogeneración no emplea a tantos trabajadores como la fábrica y la mayoría de los trabajadores realizan labores de mantenimiento en los generadores y calderas.

H.2. Evaluación de Peligros y Controles

La fábrica es una instalación grande y las limitaciones de tiempo no permitieron una evaluación detenida de todos los procesos de trabajo. En consecuencia, los comentarios serán de naturaleza general. Las lesiones en la fábrica se asocian más comúnmente con el trabajo de mantenimiento en las diversas máquinas. Como los peligros potenciales más significativos para los trabajadores son los resbalones, tropezones y caídas; en la fábrica hay muchos niveles, algunos de los cuales están a grandes alturas y hay posibilidad de resbalar o superficies desiguales en todas las áreas. Hay también la posibilidad de sobreexposición al ruido cuando se trabaja durante largos periodos de tiempo cerca de maquinaria ruidosa. Las lesiones oculares y traumatismos craneales también son posibles cuando se trabaja en ciertas áreas.

Hay posibilidad de golpe de calor entre estos trabajadores debido a las altas temperaturas en partes de la fábrica y largas jornadas de trabajo; sin embargo, debido a que los trabajadores no están directamente bajo el sol y no son remunerados por unidad de producción, la posibilidad de golpe de calor es relativamente más bajo que entre la mayoría de los trabajadores de campo. Adicionalmente, los trabajadores informaron que ellos están adecuadamente hidratados y tienen acceso tanto a bolis como agua, aunque aparentemente no reciben capacitación alguna en materia de golpe de calor.

Todos los trabajadores de la fábrica son empleados directamente por la compañía y la mayoría parece trabajar turnos de 12 horas, 7 días por semana durante la zafra. Los trabajadores son obligados a usar EPP (provisto por la compañía), tales como protectores auditivos y oculares, cascos y máscaras contra el polvo, apropiados para el área de trabajo en la fábrica. Al comienzo de cada zafra, todos los trabajadores de la fábrica reciben capacitación sobre precauciones generales de seguridad y uso de EPP. Además, aquellos que trabajan en áreas ruidosas reciben pruebas de audición y los niveles de ruido en estas áreas de trabajo son monitoreados, aunque la frecuencia de la prueba no estuvo clara. Los trabajadores traen su propia agua de sus casas, pero tienen acceso a agua extra en las oficinas de la fábrica, así como también bolis.

H.3. Consideración de Prácticas Pasadas

El proceso general de la producción de azúcar en la fábrica es muy similar a la pasada, aunque la cantidad de azúcar producido ha aumentado constantemente con el tiempo, con la excepción de los años 1976 a 1992, en los cuales la producción fue mucho más baja que antes. La destilería, donde se producen los biocombustibles, se añadió hace apenas cinco años y la producción de energía continúa incrementándose. Parece que los trabajadores en el pasado realizaron tareas similares a las de los trabajadores actuales de la fábrica, aunque pueden no haber sido obligados a usar todos los equipos necesarios de protección personal, tales como protectores auditivos y anteojos. También se anotó que mientras hoy los trabajadores sólo realizan una tarea de trabajo, en el pasado la mayoría de los trabajadores realizaban múltiples trabajos simultáneamente ya que eran asignados a diferentes trabajos según las necesidades de la empresa.

V. ABORDANDO LAS PREGUNTAS PLANTEADAS POR LOS PARTICIPANTES DEL PROCESO DE DIÁLOGO

Esta sección aborda las dos preguntas claves acordadas por los participantes en la Mesa de Diálogo en enero de 2010:

1. ¿Existe evidencia de que las prácticas laborales actuales o los químicos utilizados por el ISA actualmente o en el pasado causan IRC?
2. ¿Existe evidencia de que las prácticas laborales actuales o los químicos utilizados por el ISA actualmente o en el pasado están asociados con la IRC (por ejemplo, se ha demostrado que causan daño renal en los animales)?

La diferencia clave en la redacción de estas dos preguntas está en el uso de los conceptos de “causa” (Pregunta 1) y “asociación” (Pregunta 2). No hay una manera simple de establecer cuando un agente particular es una *causa* de una enfermedad particular. Pueden quedar dudas razonables aun después de que cierta evidencia recogida demuestre una asociación entre el agente y la enfermedad. Aunque no hay una manera de definir el momento preciso en el que una “asociación” se vuelve una “causa”, es necesario tomar decisiones sobre cuándo existe evidencia suficiente para tomar acción y proteger la salud de personas que puedan estar expuestas a esos agentes. En la práctica, los agentes son tratados como causas de una enfermedad particular cuando la comunidad científica y las autoridades de salud juzgan que la evidencia es suficiente.

Con el objetivo de abordar el tema de la causalidad en la Pregunta 1, hemos utilizado como estándar si particulares prácticas o químicos son causas “generalmente aceptadas” de IRC. Por lo tanto, hemos abordado la Pregunta 1 con base en nuestra evaluación de las prácticas laborales en el ISA y en la información que es generalmente accesible en agencias de salud y ambiente del gobierno de los Estados Unidos como la Agencia de Protección Ambiental (EPA, por sus siglas en Inglés), el Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH), la Agencia para Sustancias Tóxicas y Registro de Decesos (ATSDR), y otras agencias internacionales comparables.

El foco de la Pregunta 2 está puesto en la evidencia de posibles vínculos entre los agentes en el ISA y la IRC que no sean suficientemente fuertes para sostener una relación de causalidad. Más aún, hemos interpretado que la Pregunta 2 tiene de hecho dos subpartes según describimos a continuación:

- 2a. ¿Existe evidencia de que las prácticas laborales o la exposición a químicos utilizados por el ISA actualmente o en el pasado están asociadas con IRC (definida como alta creatinina/reducción de la función renal)?
- 2b. ¿Existe evidencia de que las prácticas laborales o la exposición a químicos utilizados por el ISA actualmente o en el pasado están asociadas con daño renal agudo en humanos o animales?

Dada la distinción entre IRC (preguntas 1 y 2a) y daño renal agudo (pregunta 2b), primero definimos estos términos y describimos la diferencia entre ambos. IRC, más comúnmente denominada enfermedad renal crónica (ERC), es definida por:

- 1) Daño renal durante por lo menos 3 meses, definido por anomalías estructurales o funcionales de los riñones con o sin tasa de filtración glomerular (TFG) reducida, manifestada tanto por a) anomalías patológicas o b) marcadores de daño renal, incluidos marcadores de sangre y/u orina, o anomalías en pruebas de imagen; o
- 2) TFG <60mL/min por 1,73 m² con o sin daño renal.

El daño renal agudo, más comúnmente conocido como lesión renal aguda (LRA), es típicamente definido por una abrupta (dentro de 48 horas) reducción de la función renal, actualmente definida como un incremento absoluto en la creatinina sérica equivalente o mayor a 0,3 mg/dl ($\geq 26,4 \mu\text{mol/l}$), un porcentaje de incremento en la creatinina sérica equivalente o mayor al 50% (1,5 veces desde la línea de base), o una reducción en la producción de orina (oliguria documentada de menos de 0,5 ml/Kg. por hora por más de 6 horas).

El daño renal agudo puede seguirse de una recuperación hasta los niveles de funcionamiento anterior, aunque datos recientes sugieren que la lesión renal aguda se asocia a largo plazo con peores (crónicos) resultados renales y de mortalidad. Este hallazgo aumenta la posibilidad de que, aunque la recuperación clínica haya ocurrido, una lesión subclínica quede sin resolver y pueda predisponer a aquellos afectados por daño renal agudo a la progresiva declinación de la función renal conocida como IRC. En la ausencia de datos de biopsia renal, esta hipótesis continúa siendo difícil de probar. Esto refleja la notable reserva renal, que se demuestra cuando alguien dona un riñón para un trasplante de órgano. En estos individuos saludables que donan un riñón, el riñón que queda se hipertrofia y la función de cada una de las unidades funcionales dentro del riñón (la nefrona, aproximadamente 1 millón por riñón), aumenta de tal forma que, tras la adaptación, no hay diferencia significativa entre la TFG previa y posterior a la donación del riñón. Por consiguiente, aún cuando es probable que la lesión aguda del riñón resulte en cierto daño crónico a nefronas individuales, las restantes nefronas saludables son capaces de compensar, asumiendo que exista suficiente remanente de riñón saludable. Por lo tanto, estamos limitados por la falta de herramientas de diagnóstico para la enfermedad renal crónica dado que el 50% de las nefronas pueden ser eliminadas antes de que incluso pueda verse un incremento en la creatinina sérica. Del mismo modo, para el momento en que la creatinina de un individuo aumenta, ese individuo ha perdido más de la mitad de su masa renal.

La enfermedad renal crónica puede ser clasificada generalmente en condiciones que afectan el glomérulo (el filtro) o los túbulos del riñón. Los túbulos son particularmente vulnerables a la deshidratación y la baja perfusión, y, en escenarios crónicos de baja perfusión, pueden en última instancia volverse fibróticos (cicatrizados). Las porciones cicatriciales del riñón no producen mucha orina; por lo tanto, los marcadores de daño renal son menos comunes con la enfermedad renal tubular que con la enfermedad renal glomerular, haciendo el diagnóstico más desafiante. En última instancia, y en la etapa final, los riñones con cicatrización extensa se verán pequeños en una imagen de ultrasonido.

Como puede apreciarse de la definición arriba presentada, el daño renal agudo frecuentemente no se presenta de manera sutil. Sin embargo, entre aquellos que no tienen acceso a exámenes médicos, el daño renal agudo puede pasar sin ser diagnosticado y la “recuperación” puede ocurrir antes del siguiente análisis de sangre. Esto no significa que no haya daño, sino que el daño es subclínico (más allá de nuestra capacidad de diagnosticarlo). En teoría, repetidas lesiones crónicas podrían conducir a una progresiva fibrosis renal y, en última instancia, a elevada creatinina sérica. Este patrón de desarrollo de la IRC no ha sido definitivamente probado.

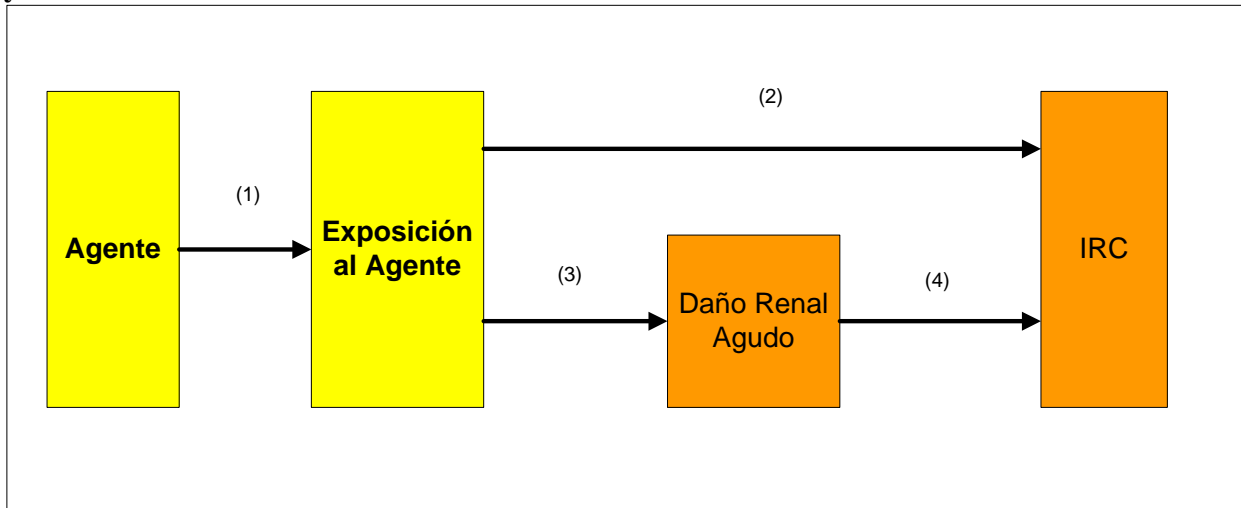
Hemos abordado la Pregunta 2 con base en nuestra evaluación de las prácticas laborales del ISA y en los resultados de una extensa revisión de la literatura para considerar si las actividades y exposiciones potenciales en el ISA podrían causar IRC específicamente (Pregunta 2a) y daño renal agudo (Pregunta 2b). Aunque se ha planteado la hipótesis de que cualquier agente que cause daño renal agudo podría resultar en última instancia en IRC, no está claro cuán frecuentemente esto puede ocurrir en la ausencia de daño renal agudo clínico. En consecuencia, no consideramos que la evidencia de que un agente podría causar daño renal agudo (Pregunta 2b) sea evidencia de que necesariamente cause IRC (Pregunta 2a) bajo las actuales condiciones laborales en el ISA. Para que un agente pueda ser considerado capaz de causar IRC, debíamos encontrar evidencia directa en nuestra revisión de la literatura.

Las conclusiones de las Preguntas 1 y 2 son más útilmente interpretadas como si ofrecieran diferentes niveles de fuerza a la hipótesis de que las prácticas laborales o los químicos usados por el ISA sean responsables de la IRC. La pregunta 1 aborda las asociaciones entre un agente y la IRC que serían generalmente aceptadas como causales con base en el conocimiento actual. La pregunta 2 aborda relaciones que son plausibles pero no establecidas, y que requieren nuevo conocimiento para establecer una conexión causal. Dentro de la pregunta 2, las asociaciones abordadas en la subparte (a) proveen evidencia más fuerte que las asociaciones en la subparte (b).

Hemos abordado estas preguntas para cinco categorías de agentes: Agroquímicos, Golpe de Calor, Metales, Agentes Infecciosos y Sílice. Mientras que el Estudio de Alcance del año 2009 identificó una lista más larga de posibles hipótesis para la epidemia de IRC en Nicaragua, los agentes discutidos en este reporte son un subconjunto de esa lista más larga que podría estar asociado con exposiciones ocupacionales. El sílice es un agente nuevo que no fue incluido en el Estudio de Alcance del año 2009; esta inclusión surgió de nuestra evaluación de las prácticas laborales del ISA, junto con la revisión de la literatura. Hemos considerado agentes que podrían estar produciéndose naturalmente (por ejemplo, metales, agentes infecciosos y sílice) como potenciales causas ocupacionales de IRC porque las actividades ocupacionales frecuentemente resultan en exposiciones más altas de lo que típicamente ocurriría en escenarios no ocupacionales, introduciendo de esa forma un riesgo potencialmente mayor.

La figura 1 presenta un modelo conceptual que describe las potenciales asociaciones entre agentes de interés, posible exposición a esos agentes, daño renal agudo e IRC. Nuestro enfoque al abordar las preguntas planteadas por los participantes del proceso de diálogo se explica mejor a través de una serie de pasos que se corresponden con las flechas numeradas que aparecen en la figura.

Figura 1. Modelo conceptual de la relación entre agentes, exposición, y daño renal agudo y/o IRC



La simple presencia de un agente peligroso no significa que el agente plantee un riesgo para la salud de los trabajadores porque es posible que el trabajador no tenga ninguna exposición a ese agente. Por esta razón, nuestro primer paso (1) fue considerar la posibilidad de que las prácticas laborales en el ISA estén asociadas con exposición a cada uno de los agentes de interés (por ejemplo, agroquímicos, metales pesados, etc.). Por eso, para cada uno de los cinco agentes, comentamos sobre la posibilidad de exposición entre trabajadores en el ISA.

Es importante señalar que (a excepción del golpe de calor) no contamos con medidas de exposición cuantitativas de modo que nuestra evaluación de la probabilidad de exposición se apoya en información cualitativa obtenida durante nuestra visita de sitio. Ésta es una limitación importante, dado que la evaluación de la exposición a un agente no es simplemente una pregunta que se responde por sí o por no. El sólo hecho de que un agente pueda estar presente en ISA e incluso de que los trabajadores pueden haber estado expuestos a este agente no provee suficiente evidencia para concluir que los trabajadores están experimentando exposiciones que son suficientemente altas para causar efectos en la salud. Idealmente, nos gustaría saber la intensidad de la exposición (cuánto está expuesto un trabajador), la frecuencia de la exposición (qué tan frecuentemente está expuesto un trabajador) y la duración de la exposición (por cuánto tiempo está expuesto un trabajador), dado que todos estos factores determinan si una exposición es suficiente para causar un daño a la salud. La falta de datos cuantitativos de exposición es actualmente un vacío de información importante que será parcialmente abordado en las actividades de investigación planificadas.

El segundo paso (2) fue considerar si la exposición al agente está específicamente asociada con la IRC. Por eso, para cada uno de los cinco agentes, comentamos sobre la probabilidad de causar IRC. Para caracterizar la probabilidad de que la exposición a cada agente de interés pudiera estar asociada con IRC, asignamos una determinada “Fuerza de Evidencia” a cada una de acuerdo a las siguientes indicaciones:

La categoría de “**evidencia fuerte**” está reservada para agentes donde la asociación causal con la IRC está bien aceptada por la comunidad científica. Esta categoría sería

asignada a agentes para los cuales las agencias de gobierno han determinado que el agente está asociado con la IRC o para los cuales los estudios epidemiológicos han encontrado asociaciones claras entre el agente y la IRC.

La categoría de **“buena evidencia”** incluye agentes con alguna evidencia humana y fuerte evidencia animal corroborante de una asociación entre el agente y la IRC.

La categoría de **“evidencia limitada”** comprende los agentes para los cuales la evidencia de una asociación entre IRC en humanos está limitada a reportes de casos o a un número pequeño de estudios contradictorios, aún si la literatura toxicológica sugiriera una asociación. Esta categoría también contiene agentes para los cuales no hubo evidencia o para los cuales no hubo estudios disponibles.

El tercer paso (3) fue considerar si la exposición a un agente está asociada con un daño renal agudo, que es esencialmente cualquier tipo de daño renal fuera de la IRC. Por eso, para cada uno de los cinco agentes, hemos comentado sobre la probabilidad de causar daño renal. Las mismas opciones de “Fuerza de Evidencia” descritas arriba fueron utilizadas para caracterizar la probabilidad de que la exposición a los agentes de interés pudieran causar daño renal agudo.

El cuarto paso (4) no fue explorado específicamente pero es importante tratarlo. Se ha planteado la hipótesis de que cualquier agresión que cause daño renal puede en última instancia resultar en IRC, pero esta relación no ha sido probada. Por consiguiente, nuestra evaluación de la posible relación entre exposición e IRC (como se presenta en el paso 2) es una evaluación de evidencia de que la exposición está asociada con IRC específicamente, pero no considera la hipótesis no probada de que cualquier agresión que cause daño renal agudo pudiera en última instancia resultar en IRC (como se presenta en el paso 4).

Este informe representa un importante primer paso para evaluar si las prácticas en el ISA están asociadas con la IRC en los trabajadores, lo que requiere que tengamos evidencia de que las prácticas en el ISA están resultando en exposición a un agente determinado (paso 1) y que tengamos evidencia de que la exposición al agente a cierta intensidad, frecuencia y duración pueda resultar en IRC y/o daño renal agudo (pasos 2 y/o 3). Por consiguiente, el resumen general para cada agente abordó las preguntas planteadas por los participantes del proceso de diálogo considerando lo que se sabe tanto sobre la probabilidad de exposición (1) como sobre la probabilidad de causar IRC (2) y daño renal agudo (3).

Las fases subsiguientes planificadas en este programa de investigación se enfocarán en obtener datos adicionales de exposición y resultados en un esfuerzo por caracterizar los vacíos actuales en nuestro conocimiento. Después del resumen de cada agente, listamos las actividades propuestas para mejorar nuestro entendimiento acerca de si podría haber o no un vínculo entre el agente y la ocurrencia de IRC en el ISA.

A. Agroquímicos

Evaluamos los 21 agroquímicos identificados por NSEL como actualmente utilizados en el ISA (ver Tabla 3). Respecto de los agroquímicos utilizados en el pasado, evaluamos seis identificados

por NSEL, cinco listados por ASOCHIVIDA y cuatro listados por otras fuentes (ver Tabla 4). Una extensa búsqueda de literatura fue conducida utilizando la base de datos electrónica PubMed de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. La búsqueda fue diseñada para ser de alcance amplio (es decir, tan inclusiva como fuera posible) y fue llevada a cabo de manera consistente para cada uno de los 36 agroquímicos en total. Enfocamos nuestra revisión en los artículos que fueron identificados en cada búsqueda, en particular en estudios de humanos (epidemiológicos) y otros mamíferos (toxicológicos). En otras palabras, no revisamos artículos que se enfocaban en pájaros, anfibios, o peces dado que estos eran menos relevantes para la salud humana. Esto métodos usados para conducir la búsqueda, así como las revisiones detalladas de todos los 36 agroquímicos, están incluidos en el Apéndice.

A.1. Probabilidad de Exposición

El potencial de exposición a agroquímicos varía por trabajo y por agroquímico. Por ejemplo, los aplicadores manuales y mezcladores tienen la probabilidad más alta de exposición comparados con trabajadores en otros puestos, y el 2,4-D aparece como el agroquímico más utilizado en ISA (con base en la información obtenida durante la visita de sitio). Aunque el EPP usado por estos trabajadores está diseñado para minimizar exposiciones, aún existe una alta probabilidad de exposición para estos trabajadores. Esto es particularmente cierto dado que los cartuchos de filtro de los respiradores utilizados por los aplicadores no son los recomendados para ser utilizados con vapores orgánicos y que los procedimientos actuales de descontaminación y almacenamiento de parte del EPP podrían resultar en exposiciones adicionales (ver Capítulo IV Sección E.2). La exposición entre los trabajadores de campo que no están directamente involucrados con la aplicación de químicos es probablemente más baja, dado que ellos no trabajan directamente con los químicos y fundamentalmente trabajan en los campos semanas después de que los químicos fueron aplicados; sin embargo, estos otros trabajadores también tienen cierta probabilidad de exposición baja debido al contacto con los agroquímicos en el suelo (inhalación de polvo, ingestión incidental, contacto dérmico), agroquímicos en agua de irrigación (ingestión incidental, contacto dérmico), o residuos de la misma planta. Es necesario señalar que la ingestión incidental de agua se refiere a la ingestión que podría ocurrir por contacto de la mano a la boca y no por uso como agua para beber, dado que parece claro que los trabajadores actualmente traen su agua para beber desde el hogar. También parece que el EPP utilizado ha mejorado con el tiempo y que en el pasado los trabajadores pueden haber consumido agua de fuentes en el campo, de modo que es probable que las condiciones en el pasado resultaran en exposiciones más altas que aquellas que experimentan los trabajadores actuales.

En general, parece probable que la exposición a agroquímicos ha decrecido con el tiempo y que el EPP está controlando la exposición a agroquímicos hasta cierto punto, pero es probable que la alta frecuencia de uso de agroquímicos, pobres procedimientos de descontaminación, y el uso de cartuchos del respirador no recomendados para uso con vapores orgánicos resulten en exposiciones a agroquímicos que varían por trabajo y por químico.

Esta evaluación de la probabilidad de exposición fue limitada a una evaluación cualitativa basada en una revisión de las prácticas laborales durante la visita de sitio. Actualmente, no tenemos datos cuantitativos de exposición que nos permitan estimar la intensidad, duración y frecuencia de la exposición de trabajadores a agroquímicos.

A.2. Probabilidad de Causa de Daño Renal Agudo y/o IRC

Respecto del potencial de que la exposición a un determinado químico esté asociada con daño renal agudo, la revisión de literatura determinó que dos de los 36 agroquímicos (2,4-D y paraquat dicloro) tienen una fuerte evidencia de asociación, cuatro tienen buena evidencia de una asociación (captan, cipermetrina, glifosato, y DBCP), y los restantes 30 agroquímicos tienen limitada o ninguna evidencia de una asociación.

Respecto del potencial de una asociación con IRC específicamente, encontramos sólo evidencia limitada (más allá de la hipótesis no probada de que cualquier daño renal podría eventualmente resultar en IRC).

A.3. Resumen

Con respecto a los agroquímicos como un agente de interés, hemos abordado las preguntas planteadas por los participantes del proceso con base en la información que obtuvimos y revisamos según lo descrito en este informe y con base en nuestra interpretación de las preguntas según lo descrito más arriba.

Respecto de la Pregunta 1, nuestra revisión de la literatura médica no encontró evidencia de que ninguno de los 36 agroquímicos sea una causa generalmente aceptada de IRC.

Respecto de la Pregunta 2a, nuestra revisión de la literatura médica no encontró evidencia de que ninguno de los 36 agroquímicos estén asociados con IRC.

Respecto de la Pregunta 2b, encontramos una fuerte evidencia en la revisión de literatura médica de que los químicos usados por el ISA actualmente o en el pasado están asociados con daño renal agudo en humanos o animales bajo ciertos escenarios de exposición. Tenemos sólo evidencia limitada y cualitativa de nuestras observaciones en terreno de que las prácticas laborales actuales están resultando en alguna exposición a agroquímicos, pero no tenemos la información cuantitativa sobre la intensidad, duración y frecuencia de la exposición. Por ejemplo, aún cuando el 2,4-D es comúnmente utilizado por el ISA y hay fuerte evidencia en la literatura médica de que la exposición a 2,4-D bajo ciertas condiciones está asociada con daño renal agudo en humanos o animales, no tenemos ningún dato sobre la intensidad, duración y frecuencia de exposición entre los trabajadores en el ISA y por lo tanto no podemos evaluar si las exposiciones son suficientemente altas entre los trabajadores en el ISA como para resultar en daño renal agudo.

Las actividades principales que abordarán la exposición a agroquímicos y si los agroquímicos están asociados con la IRC en los trabajadores en el ISA son el muestreo ambiental, el muestro biológico y un estudio retrospectivo de cohortes. También podríamos lograr comprensión adicional a partir de biomonitoreo intensivo a corto plazo y de la revisión de archivos médicos.

B. Estrés por Calor (Depleción de Volumen y Daño Muscular)

Aunque el estrés térmico por calor no es una causa reconocida de IRC, está asociado con la depleción de volumen y el daño muscular (rabdomiolosis), ambos reconocidos factores de susceptibilidad para daño renal agudo. La información disponible sugiere que la prevalencia de IRC puede ser más alta en ocupaciones en las que un trabajo extenuante se realiza en altas temperaturas ambientales (por ejemplo, trabajadores de caña o de minería, etc.), condiciones que podrían predisponer a una depleción de volumen y daño muscular (Torres, 2010).

B.1. Probabilidad de Exposición

Los trabajadores de campo en el ISA claramente realizan tareas extenuantes en un ambiente laboral caliente, de modo que el estrés por calor es una preocupación importante. La Tabla 5 presenta un resumen de la temperatura, humedad, e información sobre estrés de calor recogida durante la visita de sitio. Las lecturas de temperatura de aire variaron entre 28,6°C y 40,1°C (media de 35,8°C), las lecturas de humedad variaron entre 26% y 74% (media de 49%) y las lecturas de temperatura de globo de bulbo húmedo (WBGT) variaron entre 26,9°C y 33,2°C (media de 30,6°C). Las lecturas de WBGT proveen una medida compuesta utilizada para estimar el efecto de la temperatura, la humedad y la radiación solar en humanos.

A efectos de comparación, la Tabla 6 provee un resumen de los Valores Umbrales Límite Permisibles de Exposición a Calor (TLVs, por sus siglas en Inglés) ordenado por la Administración de Seguridad y Salud Ocupacional de los Estados Unidos (OSHA, por sus siglas en inglés). A un promedio de lecturas WBGT de 30,6°C, OSHA requeriría que los trabajadores que realizan trabajo pesado (como cortar caña de azúcar), de cada hora, trabajen por 15 minutos y descansen por 45 minutos. Estos TLVs se aplican a individuos aclimatados y en forma física utilizando ropas ligeras de verano y con base en la premisa de que casi todos los trabajadores aclimatados y apropiadamente vestidos con ingestión adecuada de agua y sal deberían poder funcionar efectivamente bajo determinadas condiciones de trabajo sin exceder una temperatura profunda del cuerpo de 38°C (100,4°F). Dada la naturaleza del trabajo y los ambientes de trabajo en el ISA, los trabajadores con el mayor riesgo de estrés por calor son los cortadores de caña, los cortadores de semillas, los plantadores de semillas y aplicadores de agroquímicos.

Los datos de WBGT y las prácticas actuales en el ISA proveen fuerte evidencia de que los trabajadores tienen un alto riesgo de estrés por calor. Adicionalmente, un estudio no publicado sobre trabajadores de caña de azúcar en el ISA encontró una pérdida de peso de 2,6 Kg., un aumento en el sodio sérico a 145, un aumento en la osmolalidad sérica a 301 mOsm/Kg y un aumento en la densidad específica de la orina a 1.026 durante el día de trabajo en un grupo de control, en comparación con un aumento de peso de 0,8 Kg., un aumento en el sodio sérico a 141, un incremento en la osmolalidad sérica a 295 mOsm/Kg., y un incremento en la densidad específica de la orina a 1015 en un grupo que fue educado acerca de la necesidad de una hidratación adecuada. Los resultados muestran una clara evidencia de depleción de volumen en el grupo de control, mientras que el grupo que recibía educación acerca de la hidratación mantuvo hidratación adecuada durante el día de trabajo (Solís Zepeda, 2007). No hay evidencia comparable de que el daño muscular está ocurriendo en trabajadores en el ISA.

Tabla 5. Resumen de información sobre golpe por calor recogida durante la visita de sitio.

Campo	Fecha	Hora	Temperatura aire (°C)	Humedad (%)	Temperatura de Globo de Bulbo Húmedo (°C)	Actividad Observada
Morgan	4/20/2010	7:15	28.6	74.2%	26.9	Aplicación manual de pesticidas
Morgan	4/20/2010	8:55	35.1	55.6%	30.2	Aplicación manual de pesticidas
Bernard	4/20/2010	10:40	37.8	41.2%	31.2	Aplicación mecanizada de pesticidas
El Piñal	4/20/2010	11:20	36.3	50.5%	31.2	Almacenamiento y mezcla de herbicidas
El Piñal	4/20/2010	12:40	37.4	43.1%	31.1	Almacenamiento y mezcla de herbicidas
Jerico	4/20/2010	14:53	34.6	60.9%	31.3	Mezcla de fertilizante y almacenamiento
Jerico	4/20/2010	15:45	33.8	54.9%	30.0	Mezcla de fertilizante y almacenamiento
El Socoro	4/21/2010	7:50	31.5	67.0%	28.6	Corte de caña manual
El Socoro	4/21/2010	9:30	35.2	41.8%	29.2	Corte de caña manual
El Socoro	4/21/2010	10:00	38.6	38.8%	31.1	Corte de caña manual
Santa Rosa	4/21/2010	11:30	35.8	46.0%	31.2	Corte de caña mecanizada
Fábrica (dentro)	4/21/2010	15:00	37.2	65.0%	32.4	Procesamiento del azúcar
Fábrica (dentro)	4/21/2010	16:30	38.2	51.9%	31.4	Procesamiento del azúcar
Amalia	4/22/2010	8:00	34.4	46.6%	30.2	Corte de semilla
Amalia	4/22/2010	9:30	37.7	35.7%	30.2	Corte de semilla
San Francisco #4	4/22/2010	11:15	37.5	31.9%	29.7	Siembra de semillas
San Francisco #4	4/22/2010	11:45	40.1	25.8%	33.2	Siembra de semillas
Manchester	4/23/2010	8:50	33.9	58.6%	30.6	Riego por gravedad
Pasondo	4/23/2010	10:30	37.4	35.8%	31.6	Riego por aspersión

Table 6. Valores Límite Umbrales Permisibles de Exposición a Calor – (OSHA)

	----- Carga de Trabajo* -----		
Régimen trabajo/descanso	Ligero	Moderado	Pesado
Trabajo continuo	30.0°C (86°F)	26.7°C (80°F)	25.0°C (77°F)
75% trabajo, 25% descanso, cada hora	30.6°C (87°F)	28.0°C (82°F)	25.9°C (78°F)
50% trabajo, 50% descanso, cada hora	31.4°C (89°F)	29.4°C (85°F)	27.9°C (82°F)
25% trabajo, 75% descanso, cada hora	32.2°C (90°F)	31.1°C (88°F)	30.0°C (86°F)

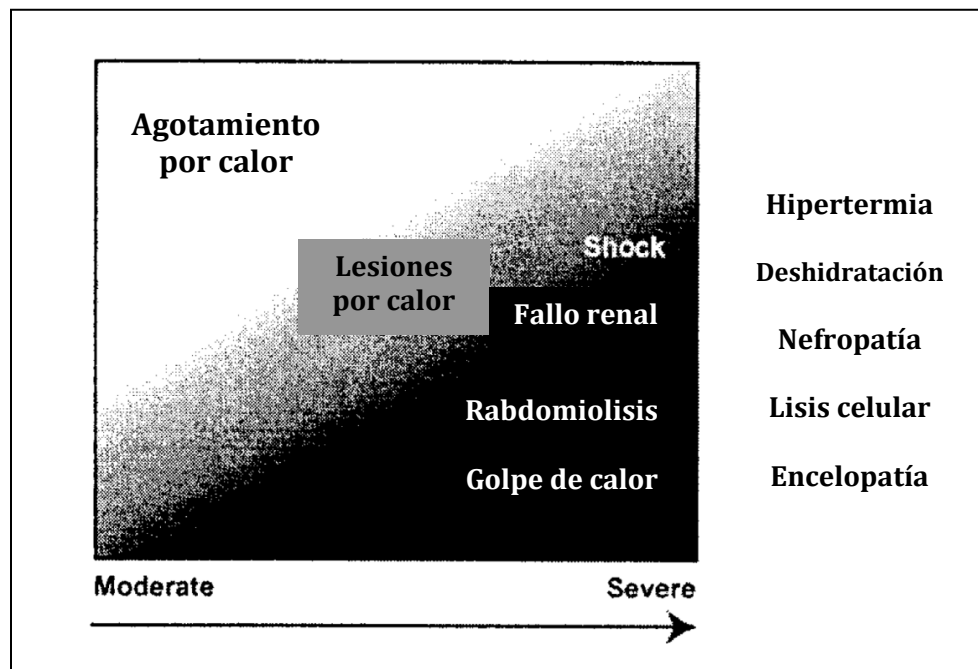
*Valores en °C y °F, WBGT.

B.2. Probabilidad de Causar Daño Renal Agudo y/o IRC

La termorregulación es un proceso complejo donde la temperatura central del cuerpo se mantiene constante a aproximadamente 37°C a pesar de amplias variaciones en las temperaturas ambientales y la producción de calor por el metabolismo. Un incremento en la temperatura de la sangre de menos de 1°C activa receptores de calor periféricos e hipotalámicos que señalan el centro hipotalámico termorregulador, y la respuesta eferente de este centro incrementa el reparto de sangre calentada a la piel (el mayor órgano disipador de calor), la dilatación del sistema venoso periférico, y la estimulación de glándulas de sudor. La piel disipará el calor a través de conducción, convección, radiación y evaporación. La eficiencia de la evaporación como mecanismo de pérdida de calor depende de la condición de la piel y de las glándulas de sudor, la función de los pulmones, la temperatura ambiente del aire, la humedad, el movimiento del aire, y de si la persona está o no aclimatada a altas temperaturas.

La Figura 2 provee un resumen del espectro de enfermedad de calor. La respuesta de fase aguda al estrés de calor involucra una regulación ascendente de citocinas y proteínas de shock por calor. El estrés por calor menor se vuelve una enfermedad por calor más severa cuando las temperaturas de los órganos internos se elevan a niveles críticos (aproximadamente 40°C), al punto en que las membranas celulares son dañadas, los perfiles de expresión genética cambian significativamente, y los sistemas de energía celular son trastornados. La progresión hacia una disfunción multisistémica es el resultado de una compleja interacción entre las agudas alteraciones fisiológicas de la hipertermia (fallo circulatorio, hipoxia y elevada demanda metabólica), la directa citotoxicidad del calor y las respuestas de inflamación y coagulación en el huésped.

Figura 2. Espectro de enfermedades por calor de la Fuerza Aérea de los Estados Unidos



Depleción de Volumen. Es improbable que la depleción de volumen sea la causa primaria de la IRC, pero es un factor de susceptibilidad común y bien aceptado para un daño renal causado por otros agentes, particularmente debido a exposición a nefrotoxinas. De hecho, el uso de expansión de volumen profiláctico es la piedra angular para la prevención de daño renal agudo, debido a la administración de agentes nefrotóxicos como contraste radiográfico o drogas quimioterapéuticas (Pannu, 2006). Es más, varios modelos experimentales de daño renal nefrotóxico requieren el uso de diuréticos y/o depleción de sales para que la nefrotoxina cause daño renal. Estos modelos experimentales incluyen ácido aristolóquico (Debelle, 2002), la causa probable de la nefropatía endémica de los Balcanes, así como la administración de contraste radiológico (Heyman, 1998).

Adicionalmente, hay mayor evidencia de que adecuados regímenes de hidratación pueden reducir el riesgo. Los resultados del estudio no publicado, mencionado más arriba, muestran clara evidencia de depleción de volumen en el grupo de control, mientras que el grupo que recibía educación sobre hidratación mantuvo una hidratación adecuada durante el día de trabajo (Solís, Zepeda, 2007)

Daño Muscular. El daño muscular es una causa bien reconocida de fallo renal agudo, una forma severa de daño renal agudo. Se piensa que el fallo renal agudo ocurre debido a la liberación de mioglobina, una proteína muscular nefrotóxica, del músculo dañado. El fallo renal agudo mioglobinúrico ha sido reportado después de daños musculares traumáticos (por ejemplo, lesión aplastante) y después de daño muscular no traumático (por ejemplo, por fármacos como las estatinas). Aunque no es típicamente considerada una causa de IRC, existen reportes aislados de nefritis intersticial crónica como consecuencia de rhabdmiolisis. Kew y otros reportaron sobre 40 mineros sudafricanos que desarrollaron insolación, todos los cuales también desarrollaron evidencia de daño renal durante el episodio de insolación aguda (Kew y otros, 1970). Aunque todos los pacientes que sobrevivieron el episodio inicial lograron recuperaciones clínicas completas, cuatro de los pacientes terminaron desarrollando una progresiva nefritis túbulointersticial crónica en un período de cuatro años. No han habido reportes posteriores de casos similares, pero ha habido un reporte de un paciente con enfermedad de McCardle que desarrolló una nefritis túbulointersticial crónica (McCarron, 1980). La enfermedad de McCardle es una deficiencia familiar de una enzima muscular caracterizada por recurrentes episodios de rhabdmiolisis y mioglobinuria después de realizar ejercicio, que raras veces producen una lesión renal aguda mioglobinúrica. El caso reportado tuvo múltiples episodios de mioglobinuria con un único episodio de fallo renal agudo a la edad de 42 años. Una biopsia renal realizada un mes después del episodio de fallo renal agudo, cuando la creatinina sérica del paciente era de 1,2 mg/dl, mostró una marcada enfermedad túbulointersticial crónica, que los autores atribuyeron a recurrentes episodios de mioglobinuria.

Estos dos reportes son importantes ya que proveen evidencia histológica para el desarrollo de IRC en respuesta a mioglobinuria. El reporte de Kew y otros es particularmente interesante, ya que la enfermedad renal ocurrió en trabajadores bajo condiciones ambientales similares a aquellas observadas, específicamente trabajo extenuante en altas temperaturas ambientales. Sin embargo, este informe sólo describe pacientes con insolación, la manifestación más severa de una lesión inducida por el calor. El reporte sobre el paciente de McCardle sugiere que la mioglobinuria crónica también puede ser causa de IRC.

B.3 Resumen

Con respecto al estrés por calor como un agente de interés, hemos abordado las preguntas planteadas por los participantes del proceso de diálogo con base en la información que obtuvimos y revisamos según lo descrito en este informe y con base en la interpretación de las preguntas según lo descrito más arriba.

Respecto de la Pregunta 1, nuestra revisión de la literatura médica no encontró evidencia de que el estrés por calor, la depleción de volumen, o el daño muscular sean causas generalmente aceptadas de IRC.

Respecto de la Pregunta 2a, nuestra revisión de la literatura médica encontró evidencia muy limitada de que el estrés por calor, la depleción de volumen, o el daño muscular están asociados con IRC.

Respecto de la Pregunta 2b, tenemos evidencia fuerte, basados en nuestras observaciones en campo y en informes disponibles, de que la prácticas actuales en el ISA podrían estar asociadas con estrés de calor y depleción de volumen, y fuerte evidencia de nuestra revisión de la literatura médica de que la depleción de volumen y el daño muscular están asociadas con daño renal agudo en humanos o animales; sin embargo, no hay datos disponibles para evaluar si las prácticas laborales actuales en el ISA están resultando en daño renal agudo.

Las actividades principales que abordarán la exposición al estrés de calor y si el estrés de calor está asociado con la IRC en los trabajadores en el ISA son el biomonitoreo intensivo a corto plazo y el estudio de cohortes retrospectivo. También podríamos lograr comprensión adicional a partir de exámenes biológicos y de la revisión de archivos médicos.

C. Infecciones Sistémicas

Hemos identificado en el estudio de alcance que ciertas enfermedades infecciosas, incluyendo la leptospirosis, el hantavirus, la malaria, la enfermedad de Chagas, la fiebre amarilla y la quistosomiasis son potenciales causas de IRC en Nicaragua. Aquí, nos enfocamos en la leptospirosis y el hantavirus ya que los trabajadores pueden tener exposiciones a estos agentes como resultado de sus actividades en el ISA.

C.1. Probabilidad de Exposición

La leptospirosis es una zoonosis (una enfermedad que puede ser transmitida de animales a humanos) que puede ocurrir a través de transmisión directa o indirecta de un huésped mamífero, como roedores o perros. Se piensa que la transmisión indirecta a través del contacto con agua o suelo contaminados con *Leptospira* es responsable de la mayoría de los casos. Por esta razón, trabajadores en campos de arroz, plantaciones de caña de azúcar y minas han sido descritos como grupos de riesgo (Everard, 1992 y Céspedes, 2003). En el occidente de Nicaragua, se han descrito brotes a continuación de lluvias intensas (Ashford, 2000).

Son de particular importancia los brotes que ocurrieron en las municipalidades de Achuapa y El Sauce (León) en 1995, en la Costa Pacífico de Nicaragua en 1998 (post huracán Mitch), en Río San Juan en 1999 (campos de arroz), y en Chinandega, León y Managua en 2007 (después del huracán Félix) (Amador, 2008).

Una encuesta transversal realizada inmediatamente después del brote de 1995 encontró que 85 de 566 (15%) personas examinadas resultaron IgM leptospira positivo (Ashford, 2000). En el estudio de caso y controles conducido para evaluar este brote, 23% de los sujetos del grupo control asintomáticos resultaron seropositivos a exámenes de aglutinación microscópica (MAT), con anticuerpos reactivos por serovares incluyendo Canícola (14,9%), Pirogenes (10,6%), Bratislava (12,8%) y Icterohaemorrhagiae (8,5%). Esta alta tasa de seroprevalencia entre los controles sugiere una alta tasa de enfermedad endémica previa o, alternativamente, una alta tasa de infecciones asintomáticas durante el brote (Trevejo, 1998)

El CDC y el MINSA condujeron un estudio de línea de base de seroprevalencia en el Departamento de León (municipalidades de El Sauce y Achuapa) en Febrero de 2007 (meses antes del brote de octubre de 2007). Encontraron una prevalencia (con un único título de anticuerpos por MAT ≥ 100) de 42% (118 de 448 muestras obtenidas). 82 (32.3%) mujeres fueron positivas con un título MAT >100 , comparado con 106 (55.2%) hombres ($p < 0.001$) (CDC, 2007).

Los roedores son también el principal reservorio de hantavirus. Parece que los humanos son infectados por aerosoles, polvo de la orina o excremento de los roedores, o por contacto directo con la saliva a través de cortaduras o membranas mucosas. Las personas que entran en contacto directo con roedores y con áreas muy contaminadas por roedores están en riesgo, especialmente residentes de áreas rurales y agricultores (ficha de la enfermedad del CDC).

Debido al elevado número de roedores observados en el ISA y del potencial de exposición de los trabajadores a estos agentes infecciosos en el agua (vía ingestión incidental, contacto dérmico) y en el suelo (vía inhalación de polvo, contacto termal, ingestión incidental), es posible que los trabajadores tenga exposición ocupacional a leptospirosis y hantavirus. En particular, trabajadores con alta exposición al polvo (es decir, cortadores de caña o plantadores de semillas) o con extensivo contacto con el agua (es decir, trabajadores de riego) puede tener las más altas probabilidades de exposición. Sin embargo, no tenemos datos respecto de la prevalencia de estas enfermedades en el ambiente laboral en el ISA, ni datos de exposición para caracterizar hasta qué punto los trabajadores tienen exposición ocupacional a leptospirosis o hantavirus en el ISA.

C.2. Probabilidad de Causar Daño Renal Crónico y/o IRC

La leptospirosis puede causar lesión renal aguda; la lesión es típicamente consistente con un proceso túbulointersticial y se puede manifestar también con anormalidades en los electrolitos (posiblemente debido a la inhibición del transportador Na^+ , K^+ , $2Cl^-$ en la rama ascendente del asa de Henle (Wu MS, 2004). La leptospirosis y otras enfermedades infecciosas endémicas pueden tener manifestaciones similares, aunque la inyección conjuntival es casi patognomónica de la leptospirosis. La nefritis intersticial con edema intersticial y infiltración celular

mononuclear son hallazgos usuales. Clínicamente, el daño renal no oligúrico, hipokalemia y pérdida de sodio aparecen frecuentemente en la leptospirosis (Wu MS, 2004).

En general, la recuperación del daño renal después de la leptospirosis parece ser completo y no deja alteraciones perdurable en la función del riñón u otros órganos, sin embargo, se ha encontrado disfunción tubular persistente después de algunos meses de seguimiento en algunos estudios (Abdulkader, 2008; Covic, 2003; Daher 2004, Visith, 2005). El progreso hacia la IRC ha sido descrito en la literatura en un caso en un paciente con hipertensión previa (Abdulkader, 2008).

Los animales que se han recuperado de leptospirosis aguda pueden desarrollar una condición de transportadores crónicos en los cuales las leptospiras crecen y pueden mantenerse en los túbulos renales y ser excretados en la orina por períodos de días a años. Los riñones de los animales portadores crónicos varían en importancia desde normales (como frecuentemente se ve en roedores naturalmente infectados), a riñones reducidos, pálidos y cicatriciales característicos de la nefritis crónica (como se ve en algunos perros) (Faine, 1999).

Varias especies de hantavirus son conocidas por causar fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS), una de ellas se conoce como Nefropatía epidémica (EN). El involucramiento del riñón es más común en la infección de Hantavirus en Europa y Asia y menos común en hantavirus endémicos en el Hemisferio Occidental. Usualmente, la enfermedad renal se presenta con nefritis túbulointersticial aguda. Otros cambios intersticiales comunes incluyen congestión y dilatación de los vasos medulares, hemorragia hacia tejidos medulares, edema intersticial, y necrosis y degeneración de células. Los cambios histológicos en los glomérulos son típicamente suaves a pesar de la proteinuria prominente (Muranyi 2005, Papadimitriou, 1995, y Mustonen 1994). Encontramos en la literatura sólo un caso en Francia de IRC moderada después de 30 meses de una infección de hantavirus Puumala (Novo, 1999).

En consiguiente, encontramos evidencia fuerte de que la leptospirosis y el hantavirus están asociados con daño renal agudo en humanos o animales, pero sólo evidencia limitada de una posible asociación con IRC específicamente.

C.3. Resumen

Con respecto a las enfermedades infecciosas como agentes de interés, especialmente leptospirosis y hantavirus, hemos abordado las preguntas planteadas por los participantes del proceso de diálogo con base en la información que obtuvimos y revisamos según lo descrito en este informe y con base en nuestra interpretación de las preguntas según lo descrito más arriba.

Respecto de la Pregunta 1, nuestra revisión de la literatura no encontró evidencia de que la leptospirosis o los hantavirus sean causas generalmente aceptadas de IRC.

Respecto de la Pregunta 2a, basados en nuestra revisión de la literatura médica, encontramos evidencia muy limitada de que la leptospirosis o los hantavirus están asociados con la IRC.

Respecto de la Pregunta 2b, encontramos fuerte evidencia en nuestra revisión de la literatura médica de que la leptospirosis y el hantavirus están asociados con daño renal agudo en humanos o animales, pero no hay datos de exposición disponibles para caracterizar hasta qué punto los trabajadores pueden estar expuestos a leptospirosis o hantavirus en el ISA.

La actividad principal que abordará la exposición a agentes infecciones y si los agentes infecciones están asociados con la IRC en los trabajadores en el ISA son los exámenes biológicos. También podemos lograr una comprensión adicional a través de la revisión de archivos médicos y del estudio retrospectivo de cohortes.

D. Metales Pesados

En el estudio de alcance, identificamos que ciertos metales pesados, incluyendo plomo, cadmio y uranio, son potenciales causas de la IRC en Nicaragua. Aquí, nos enfocamos en la probabilidad de exposición ocupacional a estos metales en el ISA y, en consecuencia, la probabilidad de que estos metales puedan causar daño renal agudo y/o IRC entre los trabajadores del ISA.

D.1. Probabilidad de Exposición

El plomo, el cadmio y el uranio pueden entrar en el ambiente a través de actividades antropogénicas o naturales. Las actividades ocupacionales que involucran a cada uno de estos metales pueden contaminar el medioambiente y causar que se encuentren en el aire, el suelo y el agua. El plomo, en particular, puede ser depositado en medios ambientales a partir de emisiones de gasolina o pintura con plomo (Romieu, 1994). Una fuente potencialmente importante de estos tres metales en el medioambiente nicaragüense son las erupciones volcánicas, que ocurren frecuentemente en el área.

Existe potencialidad de que los trabajadores del ISA estén expuestos a plomo, cadmio y uranio a través de contacto con el suelo (inhalación de polvo, ingestión incidental, contacto dérmico) o el agua (ingestión incidental, contacto dérmico) mientras realizan sus trabajos. La fuente de estos metales probablemente sería la actividad volcánica, y las actividades laborales podrían resultar en exposición. En particular, los trabajadores que realizan tareas como corte de caña y plantación de semillas pueden tener las probabilidades más altas de exposición, dado que las condiciones laborales tienden a ser más polvorientas que aquellas de otras tareas. Sin embargo, actualmente hay datos limitados de exposición para evaluar hasta qué punto los trabajadores pueden estar expuestos a plomo, cadmio y uranio en el ISA.

Tres estudios han examinado exposición a metales pesados entre trabajadores del ISA y su posible relación con la IRC. Un estudio caso-control de 43 trabajadores enfermos y 39 trabajadores sanos del ISA encontró que 28% de los trabajadores enfermos y 2,5% de los trabajadores sanos tenían una prueba de plomo positiva (cociente de probabilidades: 18,9) (Marin, 2002). Otro estudio caso-control de 57 trabajadores enfermos y 68 trabajadores sanos en el ISA encontró altos niveles de plomo en la sangre entre pacientes de León y Chinandega (Zelaya FA, 2001). Un tercer estudio en trabajadores del ISA encontró que los niveles de cadmio eran más altos entre 15 casos versus 15 controles (0,73 ug/día contra 0,42 ug/día), pero encontró alguna evidencia de que la diferencia podría estar relacionada con tabaquismo, otra importante

fuentes de exposición a cadmio (Uriarte Barrera, 2000). Es difícil interpretar estos resultados debido al momento en que se hicieron los exámenes. Los individuos con IRC eran casos prevalentes (es decir, tenían IRC al momento del examen), y por lo tanto no es posible determinar si los niveles más altos de plomo o cadmio entre los casos fueron una causa o un efecto de la enfermedad.

D.2. Probabilidad de Causar Daño Renal Agudo y/o IRC

La exposición crónica a metales pesados, principalmente plomo, cadmio y uranio, está asociada con la nefritis túbulointersticial crónica. Estos metales pesados pueden acumularse en las células tubulares proximales, causando daños funcionales y estructurales que resultan en defectos reabsortivos y secretorios. Los mecanismos siguen siendo desconocidos pero pueden involucrar estrés oxidativo local con peroxidación lipídica asociada, apoptosis y necrosis como fenómenos comunes en el curso de la nefrotoxicidad de estos metales (Sabolic, 2006)

La nefropatía por plomo tiene hallazgos patológicos únicos, incluyendo inclusiones intranucleares acid-fast en células tubulares proximales; en la nefropatía crónica, predominan la atrofia tubular focal, la fibrosis intersticial, y un mínimo infiltrado celular (Sabolic, 2006). La mayor evidencia que soporta un rol causal del plomo en la IRC proviene de estudios sobre individuos con exposición ocupacional que experimentaron altos niveles de exposición (Weeden, 1975). Sin embargo, también hay evidencia de que niveles de exposición más bajos que se originan de fuentes ocupacionales o ambientales también tienen un impacto adverso sobre la función renal y pueden acelerar la disfunción renal relacionada con la edad.

El cadmio tiene nefrotoxicidad bien establecida (Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, 2008), a menudo reflejando una exposición de bajo nivel (Gonick, 2008). El daño es tanto tubular como glomerular, aunque la proteinuria tubular parece más prominente que la proteinuria glomerular. Otras manifestaciones renales pueden incluir un síndrome de Fanconi (deterioro de la función tubular proximal), así como una glomerulonefritis mediada por complejos inmunes. La exposición crónica al cadmio está asociada con una disfunción túbulo renal progresiva en humanos y los efectos tóxicos sobre el riñón parecen estar relacionados con la dosis (Gonick, 2008). Incluso niveles muy bajos de exposición al cadmio pueden tener efectos nocivos sobre el riñón, aunque la dosis más baja que induce el daño renal es actualmente desconocida.

Los estudios en animales, así como estudios de personas ocupacionalmente expuestas, han mostrado que el principal efecto del uranio en la salud es la toxicidad renal química, en lugar de un peligro de radiación (Wrenn, 1985; Legget, 1989; Taylor, 1997). Se ha demostrado daño funcional e histológico a los túbulos proximales (Haley, 1982; Diamond, 1989; Gilman, 1998).

En consecuencia, hemos encontrado fuerte evidencia de que los metales pesados no sólo están asociados con el daño renal agudo en animales o humanos, pero que también están asociados con la IRC específicamente.

D.3. Resumen

Con respecto a los metales pesados como agentes de interés, hemos abordado las preguntas planteadas por los participantes del proceso de diálogo con base en la información que obtuvimos y revisamos según lo descrito en este informe y con base en nuestra interpretación de las preguntas según lo descrito más arriba.

Respecto de la Pregunta 1, encontramos fuerte evidencia en nuestra revisión de la literatura médica de que los metales pesados son una causa generalmente aceptada de IRC, pero actualmente no contamos con los datos de exposición que serían necesarios para evaluar si la exposición a metales entre los trabajadores es suficientemente alta para causar efectos sobre la salud.

Respecto de la Pregunta 2a, encontramos fuerte evidencia en nuestra revisión de la literatura médica de que los metales pesados están asociados con IRC, pero actualmente no contamos con los datos de exposición que serían necesarios para evaluar si la exposición a metales entre los trabajadores es suficientemente alta para causar efectos sobre la salud.

Respecto de la Pregunta 2b, encontramos fuerte evidencia en nuestra revisión de la literatura médica de que los metales pesados están asociados con daño renal agudo en humanos o animales, pero actualmente no contamos con los datos de exposición que serían necesarios para evaluar si la exposición a metales entre los trabajadores es suficientemente alta para causar efectos sobre la salud.

Las actividades principales que abordarán la exposición a metales pesados y si los metales pesados están asociados con la IRC en los trabajadores en el ISA son las pruebas ambientales y los exámenes biológicos. También podemos lograr una comprensión adicional de la revisión de los archivos médicos y del estudio retrospectivo de cohortes.

E. Sílice

La hipótesis de que el sílice pueda estar asociado con la IRC en esta región fue desarrollada como resultado de la observación de altas exposiciones al polvo durante la visita de sitio. El contenido de sílice en el suelo en esta región es particularmente alto, la captura selectiva de sílice por la planta de caña de azúcar, y el contenido de sílice en el bagazo (el residuo fibroso remanente una vez que la caña de azúcar es triturada para extraer su jugo) es similarmente alto, como también lo es el contenido de sílice en la ceniza del bagazo (el residuo que resulta de la quema del bagazo para producir energía)

E.1. Probabilidad de Exposición

La cristobalita, una forma cristalina de sílice, se forma durante erupciones volcánicas en lugares como Nicaragua, donde las erupciones son explosivas. Estas erupciones producen ceniza que es depositada en el medio ambiental a través de la región (LeBlond, 2008). El Anillo de Fuego, una cadena de volcanes que recorre la costa oeste de Norte y Sudamérica, así como la costa este de

Asia y Australia, incluye la cadena volcánica Nicaragüense y tiene un nivel especialmente alto de sílice.

Además de la alta probabilidad de que el sílice se presente en el medioambiente en la región, es también sabido que la familia Poaceae (pasto) (de la cual la caña de azúcar forma parte) acumula grandes cantidades de sílice en sus tejidos y es un nutriente enriquecedor para la planta. La planta de caña de azúcar contiene niveles de sílice particularmente altos, depositados como sílice amorfa hidratada. Se ha demostrado que la quema de caña de azúcar forma cristobalita debido a las temperaturas muy altas (LeBlond, 2008). Un estudio de casos y controles de cáncer de pulmón entre trabajadores de caña de azúcar en India también determinó que la cristobalita se forma después de la quema de caña de azúcar (Amre, 1999). Adicionalmente, hay un alto contenido de sílice en el bagazo y en la ceniza de bagazo.

Actualmente, no tenemos información sobre los niveles de exposición a sílice entre los trabajadores del ISA. Aun así, debido a la alta posibilidad de que exista sílice en el medio ambiental, los trabajadores del ISA pueden estar ocupacionalmente expuestos a través de inhalación de polvo. En particular, los trabajadores que realizan tareas como corte de caña o plantación de semillas pueden tener una alta probabilidad de exposición, dado que estas condiciones tienden a ser más polvorosas que en otras tareas. Aunque estudios previos han demostrado que los trabajadores de caña de azúcar experimentan una exposición ocupacional a sílice (Boeniger, 1988; LeBlond, 2008), actualmente no hay datos de exposición que caractericen hasta qué punto los trabajadores pueden estar expuestos a sílice en el ISA.

E.2. Probabilidad de Causar Daño Renal Agudo y/o IRC

La Empresa de Sílice de los Estados Unidos identifica los siguientes como potenciales efectos sobre la salud de la exposición a sílice respirable: silicosis, cáncer de pulmón, tuberculosis, enfermedades renales crónicas y autoinmunes (incluyendo enfermedad renal en etapa terminal) y otras enfermedades respiratorias no malignas (Empresa de Sílice de los Estados Unidos, 2006). El Centro para el Control de las Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos establece que estudios epidemiológicos recientes sobre exposición ocupacional a polvo cristalino de sílice han reportado un aumento en la incidencia de o en la mortalidad a partir de enfermedades extrapulmonares como escleroderma, artritis reumatoide, otros desórdenes autoinmunes, y enfermedad renal (NIOSH, 2002). Adicionalmente, la Organización Mundial de la Salud ha manifestado que estudios epidemiológicos recientes han encontrado asociaciones estadísticamente significativas entre exposición ocupacional a polvo cristalino de sílice y enfermedades renales y cambios renales subclínicos (OMS, 2000).

Varios otros estudios han examinado la asociación entre sílice y daño renal. La disfunción renal fue analizada después de una breve exposición a sílice (promedio 1,5 años) en trabajadores que no sufrieron de silicosis. Un incremento en la secreción urinaria de varias proteínas fue encontrado en trabajadores expuestos, lo que condujo a los investigadores a sugerir fuertemente que la exposición ocupacional a sílice puede llevar a disfunción renal subclínica en menos de dos años en ausencia de silicosis (Hotz, 1995). En Lazio, Italia, trabajadores de cerámica expuestos a sílice tuvieron un riesgo significativamente más alto de desarrollar enfermedad renal terminal (Rapiti, 1999). La enfermedad renal terminal apareció significativamente elevada en un estudio

retrospectivo de cohortes en trabajadores en una mina de oro que fueron expuestos a sílice cristalina entre 1945 y 1965 (Calvert, 1997). Otro estudio de cohortes siguió casos con silicosis y encontró una asociación significativa entre exposición a sílice y enfermedad renal, señalando que la enfermedad renal debería ser considerada una complicación de la silicosis (Rosenman, 2000).

Por consiguiente, encontramos fuerte evidencia en nuestra revisión de la literatura médica de que el sílice no sólo está asociado con daño renal agudo en humanos o animales, pero también asociado con la IRC específicamente; sin embargo, existe cierta duda acerca de si el tipo de IRC causado por sílice es el mismo que la enfermedad que está ocurriendo en Nicaragua. La exposición a sílice típicamente resulta en una enfermedad glomerular y consecuente proteinuria, mientras que la IRC en Nicaragua parece tener características de enfermedad túbulointersticial, pero los datos no son suficientes para descartar el sílice como agente de interés.

E.3. Resumen

Con respecto al sílice como un agente de interés, hemos abordado las preguntas planteadas por los participantes del proceso de diálogo con base en la información que obtuvimos y revisamos según lo descrito en este informe y con base en nuestra interpretación de las preguntas según lo descrito más arriba.

Respecto de la Pregunta 1, encontramos evidencia fuerte en nuestra revisión de la literatura médica de que el sílice es una causa generalmente aceptada de IRC; sin embargo, existe duda acerca de si el tipo de IRC causado por sílice es el mismo que la enfermedad que está ocurriendo en Nicaragua y no hay datos de exposición para evaluar hasta qué punto los trabajadores pueden estar expuestos a sílice en ISA.

Respecto de la Pregunta 2a, encontramos evidencia fuerte en nuestra revisión de la literatura médica de que la exposición a sílice está asociada con IRC bajo ciertos escenarios de exposición.

Respecto de la Pregunta 2b, encontramos fuerte evidencia en nuestra revisión de la literatura médica de que la exposición a sílice está asociada con daño renal agudo en humanos o animales bajo ciertos escenarios de exposición.

Una consideración adicional es que la exposición a sílice resulta más comúnmente en patología pulmonar (silicosis) que en enfermedad renal y, por lo tanto, podríamos esperar que la frecuente ocurrencia de IRC asociada a sílice estuviera también acompañada de casos de silicosis. En este momento, no tenemos evidencia alguna de que haya habido casos de silicosis entre trabajadores del ISA, lo que trae alguna duda sobre la hipótesis de que la exposición a sílice podría estar causando IRC en el ISA. Sin embargo, la falta de evidencia de silicosis no es suficiente para descartar la hipótesis sobre sílice por las siguientes razones. Primero, no sabemos si la silicosis ha sido sub-diagnosticada entre los trabajadores del ISA. Segundo, hay múltiples formas de sílice y sólo un tipo ha sido claramente asociado con silicosis; actualmente, no sabemos qué tipo de sílice podría ser la forma predominante en el ISA. Finalmente, la combinación de exposición a sílice y depleción de volumen podrían teóricamente conducir a IRC a una dosis más baja que si la sílice fuera el único agente, lo que también podría explicar la ocurrencia frecuente de IRC sin una ocurrencia similar de silicosis.

La principal actividad que abordará la exposición a sílice y si el sílice está asociado con la IRC en los trabajadores en el ISA es el biomonitoreo intensivo de corto plazo de trabajadores. También podemos lograr una comprensión adicional de la revisión de los archivos médicos y del estudio retrospectivo de cohortes.

VI. RECOMENDACIONES DE SALUD Y SEGURIDAD

Esta sección resume las recomendaciones que nosotros sentimos que podrían mejorar el programa de salud y seguridad en el ISA. Estas recomendaciones no se hicieron debido a alguna conexión entre las prácticas laborales en el ISA con el daño renal, sino mas bien para simplemente identificar oportunidades de mejorar los procedimientos de salud y seguridad en el ISA en general. Estas recomendaciones estas basadas en nuestra comprensión actual de las operaciones del ISA, la cual reconocemos puede no ser completa. Cabe destacar, que debido a que la fabrica es muy grande y la evaluación se enfocó mas en los trabajadores de campo, la falta de tiempo no permitió hacer una evaluación detenida de todos los procesos de trabajo. Por consiguiente, no hemos hecho recomendaciones con respecto a las prácticas laborales en la fábrica.

A. Mejora el Programa de Capacitación

El programa de capacitación actual parece ser formal para algunos tópicos e informal para otros tópicos. Recomendamos un enfoque simplificado para la capacitación del trabajador en el cual se requieran sesiones de capacitación específicas para un puesto de trabajo a todos los empleados, tanto para temporales como subcontratados. Una sesión de capacitación comprensiva debe ser diseñada para cada trabajo y requerida a todos los trabajadores antes de que se les permita realizar el trabajo. Esta sesión de capacitación sencilla incluiría al menos lo siguiente:

- Información técnica acerca de cómo realizar una labor adecuadamente
- Cómo operar seguramente un equipo necesario
- Todas las posibles exposiciones y otros peligros asociados a la realización del trabajo (incluyendo golpe de calor)
- Uso apropiado y mantenimiento del EPP y por qué es exigido
- Explicación de quién es responsable de obtener, limpiar y almacenar EPP (trabajadores vs. compañía)
- Explicación de las políticas para el cumplimiento del EPP
- Procedimientos para accidentes y otras emergencias

Recomendamos que a un trabajador le sea permitido realizar un trabajo concreto únicamente después de recibir esta capacitación específica de trabajo. Recomendamos que se les exija a los trabajadores asistir a esta capacitación anualmente o previo al cambio a un nuevo trabajo, y que estas capacitación sean registradas de manera constante para todos los trabajadores. El método actual de llevar registros es por “tipo de capacitación” y es conservado en papel, pero sería preferible llevar los registros electrónicamente y por trabajador. Este enfoque haría mas fácil determinar rápidamente si un trabajador ha recibido la sesión de capacitación requerida para realizar un trabajo particular.

B. Mejora del Manejo y Almacenamiento de Agroquímicos

Hay varios aspectos del manejo y almacenamiento de agroquímicos que se podrían mejorar en el ISA:

- Cada contenedor o paquete de agroquímico debe estar debidamente etiquetado con el nombre del químico y las advertencias pertinentes. Muchos de los contenedores en el área de almacenamiento de químicos en El Piñal no estaban debidamente etiquetados de modo tal que no había manera de conocer el contenido del envase.
- El material de las hojas de datos de seguridad (MSDS) para cada agroquímico debía estar fácilmente disponible a los trabajadores en las áreas donde los químicos son manipulados. Por ejemplo, una carpeta que contiene todo el MSDS pertinente debe de mantenerse en un lugar fácilmente accesible en El Piñal.
- Los trabajadores de los agroquímicos deben de recibir más capacitación integral con respecto al manejo adecuado y posibles peligros de los agroquímicos. Además de los elementos básicos de capacitación descritos anteriormente, la sesión de capacitación desarrollada para los trabajadores de los agroquímicos deberá incluir una explicación de:
 - Cómo utilizar y entender las etiquetas y MSDS
 - Cómo pueden estar expuestos los trabajadores a los agroquímicos
 - Síntomas, así como también peligros a largo plazo, asociados con la exposición a cada agroquímico con el cual ellos tendrán contacto.
 - Procedimientos de seguridad y descontaminación.
 - Cómo utilizar y mantener adecuadamente el EPP, con un particular enfoque en los respiradores.
 - Como evitar llevar agroquímicos a casa sin intención.

Esta capacitación anual deberá ser suplementada con sesiones diarias de retroalimentación (~5 minutos) al inicio de cada día de trabajo en el cual se le notifique a los trabajadores que agroquímicos están aplicando, se les recuerden los procedimientos de salud y seguridad y se les provea cualquier información adicional que sea relevante para ese día de trabajo.

- Los procedimientos de descontaminación deberán de mejorarse. Los trabajadores no deben quitarse la ropa contaminada en la misma área donde se transfieren a su ropa limpia. Toda la ropa, EPP, y botas utilizadas mientras se trabaja con agroquímicos se deben de limpiar y almacenar en el ISA y no deberá de irse a casa con el trabajador, pero los trabajadores no deberán de almacenar su ropa de trabajo, EPP y botas en el mismo lugar donde almacenan su ropa limpia ya que existe una alta probabilidad de que su casillero este contaminado con agroquímicos.
- Como se describe en la Sección IV, los cartuchos de filtro que se están utilizando actualmente (NIOSH P100 7093C HF) no están recomendados para utilizarse con vapores orgánicos. Para los aplicadores químicos, 3M típicamente recomienda un cartucho de vapor orgánico 6001 junto con un pre-filtro 5P71, ambos de los cuales caben en un

contenedor de filtro 501. Sin embargo, dado al amplio rango de agroquímicos que son utilizados en el ISA, es posible que una sola configuración no sea apropiada en todos los casos. Además, recomendamos que los respiradores pasen la prueba de ajuste para cada trabajador y que los cartuchos sean cambiados regularmente basados en las indicaciones de “vida útil” del fabricante, en lugar de la practica actual de únicamente ser cambiados cuando el trabajador perciba el olor del químico.

- Los agroquímicos derramados que son recolectados en el tanque de drenaje en El Piñal deben desecharse adecuadamente como desperdicios peligrosos y no ser aplicados en áreas dentro del ISA, por al menos dos razones: una es que es imposible conocer la composición de la mezcla, ya que un solo tanque recoge los derrames de muchos químicos en cantidades variables, y la otra es que no existen procedimientos en el lugar que controle el acceso a las áreas donde se desechan los agroquímicos, además, se observó que algunos de los contenedores etiquetados estaban pasados de la fecha de expiración. Tales productos deben de ser desechados similarmente como desperdicios peligrosos.

C. Reducción del Riesgo de Golpe de Calor

Durante la visita al sitio, observamos que los trabajadores en el ISA realizan tareas extenuantes en calor severo. Aunque las secciones anteriores de este reporte evalúan el posible papel de golpe de calor e IRC, el golpe de calor es una preocupación de salud aun mas allá de un posible papel en el desarrollo de IRC. Para reducir el riesgo de golpe de calor, recomendamos lo siguiente:

- Se debe desarrollar un programa de climatización y utilizarse al inicio de cada zafra, en el cual los trabajadores trabajen pocas horas inicialmente e incrementen gradualmente su carga de trabajo de modo que puedan aclimatarse a las condiciones calientes. Los individuos no aclimatados solamente pueden producir 1lt de sudor por hora (lo que solamente disipa 580 Kcal de calor por hora), en su lugar los individuos aclimatados pueden producir de 2-3 lt de sudor por hora y pueden disipar hasta 1740 Kcal de calor por hora a través de la evaporación. La climatización a ambientes calientes usualmente ocurre alrededor de 7-10 días y habilita a los individuos a reducir el umbral en el cual empieza a sudar, aumenta la producción de sudor, e incrementa la capacidad de las glándulas sudoríparas a reabsorber el sodio del sudor, incrementando por lo tanto la eficiencia de la disipación del calor. El hecho de que los incidentes de golpes de calor se hayan reportados como los mas altos al inicio de cada zafra proporciona clara evidencia de la necesidad de tal programa en el ISA.
- Se debe exigir al menos tres recesos por día para los cortadores de caña, cortadores de semilla y sembradores de semilla, en los cuales los trabajadores deben de salir del campo y descansar bajo sombra. Cuando se trabaje en los campos donde no hay sombra cerca, se pueden utilizar tiendas temporales u otras estructuras para proveer la sombra necesaria durante los recesos, aunque a largo plazo sería mas eficiente construir estructuras permanentes en la intersección de varios campos. Como se muestra en la tabla 6, los trabajadores que realizan tales tareas deben trabajar ~25% del tiempo y descansar ~75% del tiempo; sin embargo, reconocemos que esto no sería factible. En su lugar, recomendamos que los trabajadores que realizan tales tareas trabajen ~75% del tiempo y

descansen ~25% del tiempo, tomando un receso de 30 minutos aproximadamente cada 1.5 horas. Por ejemplo, un trabajador puede trabajar de 6-7:30, descansar por 30 minutos, trabajar de 8-9:30, descansar por 30 minutos, trabajar de 10-11:30, descansar por 30 minutos y almorzar en este momento (no en el campo), y luego trabajar de 12-1:30. Tales descansos podrían ser coordinados a través de las trabajadoras sociales, las cuales deben permanecer en el campo durante todo el día de trabajo. Aunque esto resulta en un día de trabajo mas extenso (terminando a la ~1:30 en lugar de las ~12), creemos que este sistema reducirá significativamente el riesgo de golpe de calor y mejorará la salud del trabajador.

- Recomendamos que se incorpore la capacitación de golpe de calor a la sesión de capacitación de trabajo específico recibida por todos los trabajadores, tanto temporales como subcontratados. Esta capacitación debe incluir información acerca de los síntomas de golpe de calor, como evitar el golpe de calor con descansos e hidratación, los efectos sobre la salud del golpe de calor y qué hacer en caso de que un trabajador se sienta enfermo por el calor. Las charlas informales en el campo provistas por las trabajadoras sociales son valiosos recordatorios pero por si solas no proporcionan suficiente información a los trabajadores acerca del golpe de calor.

D. Ampliación de los Registros para Mejorar la Vigilancia

Con el propósito de monitorear la ocurrencia de IRC, así como también para la salud y seguridad en general de los trabajadores, tenemos las siguientes recomendaciones:

- Recomendamos mantener un sistema de registro para los trabajadores subcontratados. Actualmente, casi no hay información de empleo, y la información médica es limitada, sobre este grupo de trabajadores, quienes constituyen una sustancial proporción de la mano de obra. La responsabilidad del registro de empleo parece que se deja a los contratistas, pero no está claro qué información es mantenida y ninguna de esta información parece ser provista al ISA. Como resultado, es difícil, si no imposible, llevar a cabo una vigilancia básica de la salud de toda la gente trabajando en el ISA. El ISA ya tiene un buen sistema de seguimiento para sus empleados. Sería mejor si los trabajadores contratados pudieran ser llevados hacia un único sistema integrado, pero si esto no es posible, un sistema paralelo fácilmente accesible sería la siguiente mejor solución. Sería tan simple acceder al historial de empleo de un trabajador contratado como lo es actualmente para los empleados del ISA.
- Recomendamos que las trabajadoras sociales registren la administración de cualquier medicación en el campo y guarden esta información en una base de datos electrónica organizada por trabajador, sin importar si el trabajador es un contratista o un empleado. Dadas las preocupaciones sobre IRC, es importante monitorear el uso de medicamentos distribuidos a los trabajadores mientras ellos están en el ISA.
- Recomendamos que el Hospital del ISA sea equipado con un sistema electrónico para ayudar en la vigilancia básica de la salud de los trabajadores. Esto podría ayudar a detectar un incremento o decremento en la ocurrencia de enfermedad renal entre los trabajadores, así como también otras consecuencias, tales como golpe de calor,

infecciones, sobreexposición química, etc. Mediante el seguimiento de patrones de enfermedad en el tiempo, la vigilancia ayudaría a identificar posibles problemas que podrían de otra manera pasarse por alto y permitir al ISA hacerles frente.

VII. CONCLUSIONES

El propósito de la evaluación de higiene industrial fue evaluar las prácticas actuales en el ISA durante la zafra 2009-2010, así como los químicos utilizados en el ISA tanto actualmente como en el pasado. Hemos abordado las preguntas planteadas por los participantes del proceso de diálogo con base en la información que obtuvimos y revisamos según lo descrito en este informe, y con base en nuestra interpretación de las preguntas según lo descrito en el Capítulo V.

Con base en la investigación descrita en este informe, no encontramos evidencia alguna para concluir que las prácticas y los químicos usados por el ISA estén causando IRC en los trabajadores del ISA. Establecer si existe de hecho una asociación requerirá la creación de nuevo conocimiento científico.

Nuestras respuestas específicas a las preguntas planteadas por los participantes del proceso de diálogo consideran tanto la probabilidad de exposición a los agentes evaluados así como la probabilidad de causar IRC y/o daño renal:

1. No encontramos evidencia alguna de que las prácticas laborales actuales o los químicos usados por ISA actualmente o en el pasado sean causas generalmente aceptadas de IRC.

2a. Encontramos evidencia muy limitada de que las prácticas actuales o la exposición a químicos usados por el ISA actualmente o en el pasado podrían estar asociadas con la IRC. Esta asociación es plausible pero no está establecida.

2b. Encontramos evidencia de que los agentes evaluados en el ISA podrían estar asociados con daño renal agudo, pero no tenemos la información que nos permitiría determinar si los niveles de exposición son suficientes como para resultar en daño renal agudo. En teoría, el daño renal repetido podría conducir a IRC pero este mecanismo no ha sido probado.

La relación específica de cada uno de los cinco agentes considerados en este informe con la IRC y/o el daño renal agudo está resumida aquí:

- No encontramos evidencia alguna en nuestra revisión de la literatura médica de que ninguno de los 36 agroquímicos evaluados en este informe sea causa generalmente aceptada de IRC y no encontramos evidencia alguna de que alguno de estos 36 agroquímicos esté asociado con la IRC.
- No encontramos evidencia alguna en nuestra revisión de la literatura médica de que el golpe de calor (depleción de volumen y daño muscular), y las infecciones sistémicas (leptospirosis y hantavirus) sean causas generalmente aceptadas de IRC, y encontramos

sólo evidencia muy limitada de que la exposición a estos agentes está asociada con la IRC.

- Encontramos evidencia en nuestra revisión de la literatura médica de que los metales pesados y el sílice causan IRC. De todas maneras, no conocemos el alcance de la exposición de los trabajadores a estos agentes en el ISA.
- Todos los cinco agentes podrían causar daño renal agudo en humanos o animales bajo determinados escenarios de exposición. De todos modos, actualmente no tenemos evidencia de que las exposiciones en el ISA hayan causado daño renal agudo o que el daño renal agudo pueda haber conducido a IRC.

Los participantes del proceso de diálogo nos han planteado preguntas que se enfocan en las prácticas laborales del ISA y las hemos respondido con base en la información científica actualmente disponible. Hemos concluido que ninguna de las prácticas laborales o ninguno de los químicos usados por el ISA son causas generalmente aceptadas de IRC. Esta conclusión no descarta la posibilidad de que uno o más de estos agentes puedan de hecho causar IRC, pero nuevo conocimiento científico y nueva comprensión científica serán necesarios para establecer si existe de hecho algún vínculo. Con el fin de desarrollar este nuevo conocimiento, las siguientes fases de nuestro trabajo se enfocarán en recoger información adicional sobre exposición y salud e investigar su posible conexión con la IRC, tanto dentro del ISA como en otras áreas del Occidente de Nicaragua.

VIII. REFERENCIAS

Abdulkader RC, Silva MV. The kidney in leptospirosis *Pediatr Nephrol*. 2008 Dec;23(12):2111-20.

Amador JJ. “Brotos de Leptospirosis después de Desastres Naturales: La Experiencia de Centro América” (Presentation). Panama, November 2008.

Amre, D.K. et al. “Case-control study of lung cancer among sugar cane farmers in India.” *Occupational and Environmental Medicine* 56 (1999): 548-552.

Ashford, David et al. Asymptomatic Infection and Risk Factors for Leptospirosis in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63:249-254.

Boeniger M, Hawkins M, Marsin P, Newman R. Occupational exposure to silicate fibres and PAHs during sugar-cane harvesting. *Ann Occup Hyg*. 1988; 32(2):153-69.

Calvert, G.M. et al. “End-stage renal disease among silica-exposed gold miners. A new method for assessing incidence among epidemiologic cohorts.” *JAMA* 277 (1997): 1219-1223.

Centers for Disease Control and Prevention. Final Trip Report – Cross-Sectional Leptospirosis Serosurvey in El Sauce and Achuapa, Nicaragua, February 2007.

Centers for Disease Control (CDC). 2010. Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS). Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/index.htm>. Accessed: July 21, 2010.

Cspedes Z, Manuel, Ormaeche M, Melvi, Condori, Patricia et al. Prevalencia de Leptospirosis y factores de riesgo en personas con antecedentes de fiebre en la Provincia de Manu, Madre de Dios, Perú. *Rev. perú. med. exp. salud publica*, oct./dic. 2003, vol.20, no.4, p.80-185.

Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009 Jun;53(6):961-73

Covic A, Goldsmith DJA, Gusbeth-Tatomir P, Seica A, Covic M (2003) A retrospective 5-year study in Moldova of acute renal failure due to leptospirosis: 58 cases and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 18:1128–1134

“Crystalline Silica, Quartz.” Concise International Chemical Assessment Document 24. World Health Organization, 2000.

Daher EF, Zanetla DM, Abdulkader RC. Pattern of renal function recovery after leptospirosis acute renal failure. *Nephron Clin Pract* 2004;98:8-14.

Diamond GL, Morrow PE, Panner BJ, Gelein RM, Baggs RB. Reversible uranyl fluoride nephrotoxicity in the Long Evans rat. *Fundam Appl Toxicol* 1989; 13:65–78.

Everard COR, Bennett S, Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA, Carrington DG, et al. An investigation of some risk factors for severe leptospirosis on Barbados. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1992; 95:13-22.

Faine, S., Adler, B., Bolin, C, and Perolat, P, eds. *Leptospira and Leptospirosis*. 1999. MediSci. Melbourne. Australia.

Gilman AP, Villeneuve DC, Secours VE, Yagminas AP, Tracy BL, Quinn JM, Valli VE, Moss MA. Uranyl nitrate: 91-day toxicity studies in the New Zealand white rabbit. *Toxicol Sci* 1998; 41:129–137.

Gonick HC. Nephrotoxicity of cadmium and lead. *Indian J Med Res* 2008; 128: 335-352.

Haley DP, Bulger RE, Dobyen DC. The long-term effects of uranyl nitrate on the structure and function of the rat kidney. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1982; 41:181–192.

“Health Effects of Occupational Exposure to Respirable Crystalline Silica.” NIOSH Hazard Review. Centers for Disease Control and Prevention. DHHS (NIOSH) PublicationNo. 2002-129; April 2002.

Hotz, P. et al. “Subclinical signs of kidney dysfunction following short exposure to silica in the absence of silicosis.” *Nephron* 70 (1995): 438-442.

International Organization for Standardization. 2010. ISO Standards: ISO 9000/ ISO 14000. www.iso.org.

Kew MC, Abrahams C, Seftel HC. Chronic interstitial nephritis as a consequence of heatstroke. *Q J Med*. 1970 Apr;39(154):189-99

KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002.

Kim R, Rotnitsky A, Sparrow D, Weiss S, Wager C, Hu H. A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function. *The Normative Aging Study. JAMA* 1996; 17:1177-1181.

Le Blond, Jennifer S. et al. “Production of potentially hazardous respirable silica airborne particulate from the burning of sugar cane.” *Science Direct* 42 (2008): 5558-556.

Leggett RW. The behavior and chemical toxicity of U in the kidney: a reassessment. *Health Phys* 1989; 57:365–383.

Marin Ruiz J, Berroteran, J. “Chronic renal insufficiency: Clinical diagnosis and the epidemiologic situation in Nicaragua.” 2002.

- Muranyi et al. Hantavirus Infection. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3669–3679.
- Mustonen et al. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in nephropathia epidemica. *Clin Nephrol* 1994 Mar; 41(3):121-6.
- Novo R, Gagnadoux MF, Le Guenno Y, Gubler MC, Niaudet P, Guyot C, Broyer M. Chronic renal failure after Puumala virus infection. *Pediatr Nephrol.* 1999 Nov; 13(9):934-5.
- Papadimitriou M. Hantavirus nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48:887–902.
- Rapiti, E. et al. “End stage renal disease among ceramic workers exposed to silica.” *Occupational Environmental Medicine* 56 (1999): 559-561. Web. May 13, 2010.
- Romieu I, Palazuelos E, Hernandez-Avila M, et al. Sources of lead exposure in Mexico. *Environ Health Perspect* 1994; 102:384-389.
- Rosenman, K.D. et al. “Kidney Disease and Silicosis.” *Nephron* 85 (2000): 14-19.
- Sabolic I. Common mechanisms in nephropathy induced by toxic metals. *Nephron Physiol.* 2006;104(3):p107-14.
- Taylor DM, Taylor SK. Environmental uranium and human health. *Rev Environ Health* 1997; 12:147–157.
- Torres C, Aragón A, González M, López I, Jakobsson K, Elinder C-G, et al. Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *Am J Kidney Dis* 2010;55:485-496.
- Trejejo RT, Rigau-Pérez JG, Ashford DA, McClure EM, Jarquín-González C, Amador JJ, de los Reyes JO, Gonzalez A, Zaki SR, Shieh WJ, McLean RG, Nasci RS, Weyant RS, Bolin CA, Bragg SL, Perkins BA, Spiegel RA. Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage-Nicaragua, 1995. *J Infect Dis.* 1998;178:1457-63.
- Uriarte Barrera ED. 2000. “Exposure to cadmium and chronic renal insufficiency in San Antonio sugar mill workers.” Thesis
- U.S. Department of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances Disease Registry. Draft Toxicological Profile for Cadmium, September 2008.
- U.S. Department of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances Disease Registry. Toxicological Profile for Uranium, 1999.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). 2009. Hazard Analysis & Critical Control Points (HACCP). U.S. Department of Health and Human Services. www.fda.gov.

U.S. Occupational Safety & Health Administration (OSHA). 1996. Program Evaluation Profile (PEP) Notice CPL 2. United States Department of Labor, Directorate of Compliance Programs.

U.S. Silica Company. "Material Safety Data Sheet for Crystalline Silica." Prepared June 30, 2006.

Visith S, Kearkiat P. Nephropathy in leptospirosis. *J Postgrad Med* 2005;51:184-8

Weeden RP, Maesaka JK, Weiner B et al., Occupational lead nephropathy. *Am J Med* 1975; 59:630-641.

Wrenn ME, Durbin PW, Howard B, Lipsztein J, Rundo J, Still ET, Willis DL. Metabolism of ingested U and Ra. *Health Phys* 1985; 48:601–633.

Wu MS, et al. Reduced renal Na⁺-K⁺-Cl⁻-co-transporter activity and inhibited NKCC2 mRNA expression by *Leptospira shermani*: from bed-side to bench. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Oct; 19(10):2472-9.

Zelaya FA. 2001. "Prevalence of passive intoxication by heavy metals and their anatomopathologic correlation in chronic renal insufficiency patients in the region of western Nicaragua 00-01"

APÉNDICE
REVISIÓN TOXICOLÓGICA DE LOS AGROQUÍMICOS
UTILIZADOS EN EL ISA

METODOS

Evaluamos los 21 agroquímicos que actualmente son utilizados por ISA, también evaluamos otros 15 agroquímicos que pudieron haber sido usados por ISA en el pasado.

La búsqueda bibliográfica se realizó utilizando PubMed, fue diseñado para ser de un amplio alcance (es decir, lo más inclusivo posible), y fue llevado a cabo de manera constante para cada agroquímicos. Habían dos componentes de cada búsqueda: los términos utilizados para capturar el agroquímico de interés y los términos utilizados para capturar daño renal.

Para cada agroquímico, múltiples términos (separados por "o") fueron utilizados para garantizar que todos los artículos relevantes fuesen capturados. Estos términos incluyen el nombre del producto (por ejemplo, Karmex), el nombre del ingrediente activo (por ejemplo, diurón), y el número CAS del ingrediente activo (por ejemplo, 330-54-1).

Del mismo modo, múltiples términos (separados por "o") fueron utilizados para capturar todos los artículos que se enfocan en los efectos sobre los riñones. Los términos "riñón" y "renal" fueron incluidos como términos de búsqueda general. El término de búsqueda comodín "nefro*" se incluyó también, para recuperar cualquier artículo que contuviese una palabra con el prefijo "nefro." Pero como PubMed limita su búsqueda a las primeras 600 variantes de un término de búsqueda comodín (y porque "nefro*" tiene más de 600 variaciones), los términos adicionales comodín "nefrotox" y "nefropath" se incluyeron para asegurar que la mayoría de las variantes relevantes del prefijo "nefro" fuesen incluidas.

Los términos de búsqueda relacionados con cada uno de agroquímicos se combinaron con los términos de búsqueda del riñón mediante operadores booleanos como se muestra en este ejemplo para el agroquímico diurón:

(Diurón o Karmex O 330-54-1)
Y
(Riñón O renal O nefrotox* O nefropath* O nefro*)

Una búsqueda similar a este ejemplo se llevó a cabo para cada uno de los 36 agroquímicos. Enfocamos nuestro análisis en los artículos que fueron identificados por cada búsqueda, en particular sobre los estudios en humanos (epidemiológicos) y otros mamíferos (toxicológicos). En otras palabras, no analizamos los artículos que se enfocaban en las aves, anfibios, o peces ya que estas eran menos importantes para la salud humana.

AGROQUÍMICOS UTILIZADOS ACTUALMENTE EN EL ISA

2,4-D

1) Ingrediente activo: Ácido 2,4-diclorofenoxiacético, CAS #: 94-75-7

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

La MSDS indica que la exposición al 2,4-D se ha asociado con daño renal en humanos sometidos a una sobreexposición prolongada. Ha sido clasificado como de clase D (no carcinogénico) por la EPA de EE.UU. y como clase 2B1 por la IARC. No se incluyó información sobre estudios en animales.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de ningún perfil toxicológico de la ATSDR para el 2,4-D.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

El perfil de la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos considera que el 2,4-D está asociado con daño renal en animales. Se reconocen los siguientes síntomas de exposición: desfallecimiento (debilidad, agotamiento), estupor, hiporeflexia, espasmo muscular; convulsiones; dermatitis. Los órganos diana que se han identificado son: piel, sistema nervioso central, hígado, riñones.

Administración de Seguridad y Salud Laboral (OSHA, por sus siglas en inglés)

La exposición humana al 2,4-D se ha asociado con efectos en los sistemas nerviosos central y periférico, daño en hígado y riñones y muerte [NLM 1995; Hathaway et al. 1991; ACGIH 1991]. La exposición aguda al 2,4-D ha causado irritación en piel, ojos, garganta y tórax; náuseas, vómitos y diarrea; espasmo muscular y debilidad; hinchazón o dolor en las extremidades; entumecimiento; parálisis flácida; hiporeflexia e hiperflexia; malestar general, cefalea y mareos; baja presión arterial; mayor temperatura corporal; pérdida de apetito y de peso; malestar general; estupor, convulsiones y muerte [Hathaway et al. 1991; Parmeggiani 1983]. También se ha reportado proteína en la orina después de una exposición aguda [ACGIH 1991].

La OSHA identificó un estudio en perros y dos estudios en ratas sobre exposición al 2,4-D, los cuales indicaron que había efectos en los riñones. Los efectos renales identificados fueron cambios en los túbulos, entre ellos insuficiencia renal aguda y necrosis tubular aguda.

3) Literatura

En una revisión de la literatura científica se encontró un total de 105 citas. De las 105 citas revisadas, se resumen a continuación los siguientes artículos pertinentes: 2 estudios epidemiológicos en humanos, 7 estudios toxicológicos en humanos y 15 estudios toxicológicos en animales publicados entre 1990 y 2010.

Estudios epidemiológicos

Un estudio publicado en 2002 hizo una reseña sobre el ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) y los conocimientos actuales de su epidemiología y toxicología. Se revisó la evidencia científica en humanos y animales pertinente a riesgos de cáncer, enfermedad neurológica, riesgos

reproductivos e inmunotoxicidad del 2,4-D. Los autores encontraron que no existe ninguna evidencia experimental en apoyo a la teoría de que el 2,4-D o cualquiera de sus sales y esteres dañen el ADN bajo condiciones fisiológicas. En general, la evidencia disponible en estudios epidemiológicos no fue adecuada para concluir que cualquier forma de cáncer esté causalmente asociada con la exposición al 2,4-D. No hay evidencia humana de resultados reproductivos adversos relacionados con el 2,4-D. Los datos disponibles en estudios con animales sometidos a exposición aguda, subcrónica y crónica al 2,4-D, sus sales y esteres muestran una falta inequívoca de toxicidad sistémica a dosis que no exceden los mecanismos de aclaramiento renal. No hay ninguna evidencia de que el 2,4-D en ninguna de sus formas active o transforme el sistema inmunológico en animales a ninguna dosis. La única conclusión encontrada fue que, a dosis elevadas, el 2,4-D daña el hígado y el riñón e irrita las membranas mucosas. (1)

Un estudio investigó la disfunción renal en trabajadores de una planta de sustancias químicas. El grupo de estudio incluyó a 24 varones, con edades entre 29 y 54 años, empleados directamente en la producción y 22 mujeres, con edades entre 31 y 52 años, que constituían un grupo de control y que desempeñaban labores auxiliares y manipulaban únicamente paquetes cerrados. Se valoró la función renal de los trabajadores determinando sus concentraciones de creatinina sérica y de ácido úrico, además de la concentración de proteína, albúmina y microglobulina alfa 1 en la orina, así como la actividad de la fosfatasa alcalina (FA) y la N-acetil-beta-glucosaminidasa (NAG). Las sustancias activas con concentraciones que iban del 10 al 75% en el producto final fueron las siguientes: triazinas, ditiocarbamatos, carbendazima y tiofanato de metilo, captano, fenilureas, oxiclóruo cúprico y ocasionalmente también carbamatos, dodina y 2,4-D. En comparación con los resultados para el grupo de control, se encontró en los varones una concentración de creatinina sérica significativamente mayor (en ninguno de los sujetos su concentración de creatinina excedió el límite superior normal), mayores concentraciones de proteína, albúmina y microglobulina alfa 1 en la orina y mayor actividad enzimática, mientras que en las mujeres sólo la actividad enzimática en la orina se vio significativamente incrementada. Los resultados muestran un posible deterioro renal subclínico discreto entre los trabajadores de la planta de sustancias químicas. (2)

Toxicología - Humanos

Un estudio observó que la toxicidad de los ácidos fenoxiacéticos (grupo de herbicidas que incluye el 2, 4-D) está en debate, aunque se ha demostrado que la exposición a niveles elevados es hepatotóxica, así como nefrotóxica, en estudios efectuados en animales. (3) Este estudio validó el uso de mediciones de los ácidos fenoxiacéticos en la orina como biomarcadores de la exposición a los herbicidas. Dos voluntarios sanos recibieron 200 mcg de cada uno de los ácidos fenoxiacéticos (MCPA, 2,4-D y 2,4,5-T) en una sola dosis oral, seguida de muestreo de orina durante las 72 horas posteriores a la exposición. (4) Después de la exposición, entre el 90 y el 100% de la dosis se recuperó en la orina. En el sujeto mujer, el 23%, y en el sujeto varón el 17%, del MCPA se excretó como HMCPA. (3)

En esta ponencia, se observa que el 2,4-D tiene una toxicidad moderada en los mamíferos, aunque raras veces se ha reportado intoxicación en humanos, excepto después de su ingestión con fines de suicidio. Entre enero de 1962 y enero de 1999, se informaron en la literatura 66 casos de intoxicación a consecuencia de la ingestión del herbicida clorofenoxi. Dos adultos

jóvenes que lo ingirieron con intención de suicidarse desarrollaron toxicidad neurológica, cardíaca, hepática y renal y murieron. (4)

Un artículo de revisión investigó el mecanismo de toxicidad, las características clínicas y el manejo de la intoxicación aguda con el herbicida clorfenoxi. Entre enero de 1962 y enero de 1999, se informaron en la literatura 66 casos de intoxicación a consecuencia de la ingestión del herbicida clorfenoxi. Murieron 22 de los 66 pacientes. Después de la ingestión, los primeros efectos fueron vómitos, dolor abdominal, diarrea y, ocasionalmente, hemorragia gastrointestinal. La hipotensión, si ocurría, se debía predominantemente a la pérdida de volumen intravascular, aunque la vasodilatación y la toxicidad miocárdica directa pueden haber contribuido en algunos casos. Las características neurotóxicas incluyeron coma, hipertonia, hipereflexia, ataxia, nistagmo, miosis, alucinaciones, convulsiones, fasciculación y parálisis. En no pocas ocasiones ocurrió hiperventilación, por lo general asociada con depresión del sistema nervioso central, aunque la debilidad de los músculos respiratorios influyó en el desarrollo de la insuficiencia respiratoria en algunos pacientes. Se observaron síntomas miopáticos, entre ellos debilidad muscular, pérdida de reflejos en los tendones y miofonía, y en algunos casos se encontró un aumento en la actividad de la creatinina cinasa. Entre otras características clínicas informadas se encontraron acidosis metabólica, rabiomólisis, insuficiencia renal, mayor actividad de las aminotransferasas, pirexia e hiperventilación. También manifiesta que la exposición sustancial al ácido 2,4-diclorofenoxiacético por vía dérmica o inhalatoria ha conducido ocasionalmente a características sistémicas, aunque no se han publicado tales informes en los últimos 20 años y no se han reportado fatalidades en ningún momento. Se ha reportado que la exposición dérmica sustancial ocasiona irritación gastrointestinal leve después de un período de latencia, seguida de una neuropatía periférica progresiva sensorial y motora. (5)

Toxicología – Animales

Se considera que el 2,4-D es moderadamente tóxico para los animales. Entre 1990 y 2010, hubo 16 informes publicados sobre exposición de animales al 2,4-D. Un resultado primario incluyó informes de que la exposición estuvo asociada con deterioro renal y/o nefrotoxicidad.

4) Resumen

Con base en nuestra revisión acumulada de afirmaciones de las organizaciones de salud y de la literatura científica, encontramos evidencia limitada de que el 2,4-D está asociado con la enfermedad renal crónica en humanos. La OSHA considera que la exposición humana al 2,4-D está asociada con el daño renal. Además, el NIOSH identifica que la exposición al 2,4-D se asocia con daño renal en animales, específicamente cambios en los túbulos, entre ellos insuficiencia renal aguda y necrosis tubular aguda. Descubrimos que existe un extenso cúmulo de publicaciones concernientes al perfil toxicológico del 2,4-D relacionado con el riñón. Estas referencias, además de las afirmaciones de las MSDS químicas y las organizaciones de salud, sugieren que existe una fuerte evidencia de que el 2,4-D está asociado con el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

1. Garabrant DH, Philbert MA. Review of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) epidemiology and toxicology. *Crit Rev Toxicol.* 2002 Jul; 32(4):233-57. Review PubMed PMID: 12184504.
2. Kossmann S, Tustanowski J, Kołodziej B. [Renal dysfunction in chemical plant workers producing dust pesticides]. *Med Pr.* 2001; 52(4):253-6. Polish. PubMed PMID: 11761670.
3. Lindh CH, Littorin M, Amilon A, Jönsson BA. Analysis of phenoxyacetic acid herbicides as biomarkers in human urine using liquid chromatography/triple quadrupole mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2008; 22(2):143-50. PubMed PMID: 18059043.
4. Singh S, Yadav S, Sharma N, Malhotra P, Bambery P. Fatal 2,4-D (ethyl ester) ingestion. *J Assoc Physicians India.* 2003 Jun; 51:609-10. PubMed PMID: 15266931.
5. Bradberry SM, Watt BE, Proudfoot AT, Vale JA. Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of acute chlorophenoxy herbicide poisoning: a review. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000; 38(2):111-22. Review. PubMed PMID: 10778907.

ACIDO GIBERÉLICO

1) Ingrediente activo: Ácido giberélico, CAS #: 77-06-5

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No existe información en la MSDS que indique que el Ácido Giberélico esté asociado con daño renal en humanos o animales.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de ningún perfil toxicológico de la ATSDR para el ácido giberélico.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, siglas en inglés)

No se dispone de ningún perfil para el ácido giberélico en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

Una revisión de la literatura científica resultó en la recuperación total de 8 citas. De las 8 citas revisadas, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes; 0 estudios epidemiológicos en humanos, 0 estudios toxicológicos en humanos y 4 estudios toxicológicos en animales.

Estudios epidemiológicos

No se encontró ningún estudio epidemiológico en humanos que mostrara asociación entre la exposición al ácido giberélico y el daño renal.

Toxicología - Humanos

No se encontraron estudios toxicológicos en humanos que mostraran asociación entre la exposición al ácido giberélico y el daño renal.

Toxicología - Animales

Un estudio examinó los efectos sobre la salud que tenía el tratamiento subagudo con combinaciones de ácido giberélico y etefón (ácido 2-cloroetilfosfónico) en ratones. Los grupos tratados mostraron aumentos estadísticamente significativos en el peso medio de hígado, riñones y bazo. Todos los tratamientos ocasionaron aumentos significativos, dependientes de la dosis, en la creatinina sérica, en comparación con el grupo de control (1).

Dos estudios examinaron el efecto de dos reguladores del crecimiento de plantas (RCP) [ácido abscísico (ABA) y ácido giberélico (GA3)] sobre los sistemas antioxidantes de defensa [glutación (GSH) reducido, glutación reductasa (GR), superóxido dismutasa (SOD), glutación-S-transferasa (GST) y catalasa (CAT)] y el nivel de peroxidación de lípidos en diversos tejidos de ratas. El producto final de la peroxidación de lípidos, el MDA, aumentó significativamente en los pulmones, corazón y riñones de ratas tratadas con GA3 sin cambios significativos en el bazo. (2) Los niveles de GSH aumentaron significativamente en los riñones de ratas tratadas con GA3. (2) El SOD aumentó significativamente en el riñón de ratas tratadas con GA (3). Además, la

actividad de la enzima auxiliar GR disminuyó en el bazo y aumentó en el riñón a consecuencia del tratamiento con GA3. (3) Estos datos sugieren que los RCP produjeron toxicidad sustancial orgánica sistémica en el bazo, pulmones, estómago, corazón y riñón durante un período de exposición subcrónica de 50 días. (2,3)

Un cuarto estudio investigó los efectos de inyectar ratas con varias clases de hormonas promotoras del crecimiento vegetal y reguladores positivos del crecimiento vegetal (auxinas, giberelinas y citocininas), pues se sabe que las fitohormonas promotores de crecimiento vegetal aumentan la síntesis del ARN y de las proteínas no solo en las plantas, sino también en animales. Todas estas sustancias químicas aumentaron de dos a cuatro veces la actividad de la guanilato ciclasa en los pulmones, intestino delgado, hígado y corteza renal de las ratas a la concentración de 1 mM. (4)

4) Resumen

Después de revisar una serie de afirmaciones hechas por organizaciones de salud y publicadas en la literatura científica, no encontramos ninguna evidencia de que la exposición al ácido giberélico se asocie con la enfermedad renal crónica en humanos. Descubrimos que existe una cantidad limitada de publicaciones concernientes al perfil toxicológico del ácido giberélico, en lo que se relaciona con el riñón. Estas referencias, además de las afirmaciones de la MSDS química y las organizaciones de salud, sugieren que existe evidencia limitada de que la exposición al ácido giberélico está asociada con el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

- 1) El-Okazy AM. The Effects of Combination of Gibberellic Acid - 3 (GA3) and Ethephon (2-Chloroethyl Phosphonic Acid) (Plant Growth Regulators) on Some Physiological Parameters in Mice. *J Egypt Public Health Assoc.* 2008; 83(1-2): 67-86. PubMed PMID: 18992204.
- 2) Celik I, Tuluce Y, Isik I. Evaluation of toxicity of abscisic acid and gibberellic acid in rats: 50 days drinking water study. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2007 Apr; 22(2): 219-26. PubMed PMID: 17518349.
- 3) Celik I, Turker M, Tuluce Y. Abscisic acid and gibberellic acid cause increased lipid peroxidation and fluctuated antioxidant defense systems of various tissues in rats. *J Hazard Mater.* 2007 Sep 30; 148 (3): 623-9. Epub 2007 Mar 12. PubMed PMID: 17418944.
- 4) Vesely DL, Hudson JL, Pipkin JL Jr, Pack LD, Meiners SE. Plant growth-promoting hormones activate mammalian guanylate cyclase activity. *Endocrinology.* 1985 May; 116(5):1887-92. PubMed PMID: 2859192.

AMETRINA

1) Ingrediente activo: Mesotriona CAS #: 104206-82-8

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No existe ninguna información en la MSDS que indique que la Ametrina esté asociada con daños renales en humanos. Los estudios en animales mostraron evidencia de un menor aumento de peso corporal, mayor peso del hígado y los riñones, efectos hematológicos (policitemia, leucocitopenia) y efectos en los ojos (formación de cataratas, queratitis).

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de ningún perfil toxicológico de la ATSDR para la mesotriona.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, siglas en inglés)

No se dispone de ningún perfil para la mesotriona en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

Una revisión de la literatura científica resultó en una recuperación total de 1 cita. De la cita reseñada, se resumen a continuación los siguientes artículos pertinentes: 0 estudios epidemiológicos en humanos, 1 estudio toxicológico en humanos y 0 estudios toxicológicos en animales.

Estudios epidemiológicos

No se encontró ningún estudio epidemiológico en humanos que mostrara una asociación entre la exposición a la mesotriona y el daño renal.

Toxicología - Humanos

Existe un caso de intoxicación fatal ocasionada por la ingestión del herbicida Gesapax (un tipo de emulsión), que consiste en 25% de ametrina (ametryn, ametryne, ametrin y ametrine) y 75% de otros componentes (xileno y ciclohexanona). La autopsia forense no reveló ninguna lesión ni cambios morfológicos notables. La cantidad de extracto de ametrina (microg/g) tomada de cada fluido corporal o tejido orgánico es la siguiente: 6.69 (sangre del corazón), 3.50 (sangre periférica), 0.085 (orina), 17.2 (lóbulo frontal del cerebro), 71.9 (pulmón derecho), 23.9 (hígado), 19.1 (riñón derecho) y 74,200 (contenido estomacal). (1)

Toxicología - Animales

No se encontró ningún estudio toxicológico en animales que mostrara una asociación entre la exposición a la mesotriona y el daño renal.

4) Resumen

Después de revisar una serie de afirmaciones hechas por organizaciones de salud y publicadas en la literatura científica, no encontramos ninguna evidencia que la mesotriona se asocie con la enfermedad renal crónica en humanos. Descubrimos que existe una cantidad limitada de publicaciones concernientes al perfil toxicológico de la mesotriona, en lo que se relaciona con el riñón. Estas referencias, además de las afirmaciones de la MSDS química y las organizaciones de salud, sugieren que existe evidencia limitada de que la mesotriona esté asociada con daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

1) Takayasu T, Ishida Y, Kimura A, Nosaka M, Kawaguchi M, Kondo T. Postmortem distribution of ametryn in the blood and organ tissues of an herbicide-poisoning victim. *J Anal Toxicol.* 2010; 34(5):287-91. PubMed PMID: 20529463.

ATRAZINA

1) Ingrediente activo: Atrazina, CAS #: 1912-24-9

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No existe ninguna información en la MSDS que indique que la atrazina esté asociada con daño renal en humanos o animales.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No hay ninguna información en el perfil toxicológico de la ATSDR que indique que la atrazina se asocie con daño renal en los humanos. El perfil indica que se ha demostrado que la atrazina ocasiona daños en el hígado, el riñón y el corazón en estudios hechos en animales.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, siglas en inglés)

No existe ninguna información en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos que indique que la atrazina se asocie con daño renal en los humanos.

3) Literatura

Una revisión de la literatura científica resultó en una recuperación total de 34 citas. De las 34 citas revisadas, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 0 estudios epidemiológicos en humanos, 1 estudio de caso en humanos y 2 estudios toxicológicos en animales.

Estudios epidemiológicos

No se encontró ningún estudio epidemiológico en humanos que mostrara una asociación entre la exposición a la atrazina y el daño renal.

Toxicología - Humanos

En el estudio de caso de una fatalidad humana se identificó que ésta fue ocasionada por la ingestión de una mezcla de herbicidas que contenía atrazina, aminotriazol, etilenglicol y formaldehído. En la autopsia, el riñón mostró la máxima concentración de atrazina (97.62 microgramos/g-1 en tejido húmedo) con menores concentraciones en el pulmón, intestino delgado e hígado, en tanto que la mínima concentración fue en el corazón. (1)

Toxicología - Animales

Un estudio examinó ratas Wistar hembra y la cantidad de atrazina retenida en los tejidos animales. Las concentraciones de atrazina medidas en el hígado fueron mayores que las encontradas en el riñón, aunque se puede decir que ambas se categorizan como bajas en comparación con la cantidad de dosis administradas. Estos datos confirman que la retención en los tejidos es mínima. (2)

Un estudio investigó los efectos bioquímicos y toxicológicos en ratones expuestos a mezclas de tres herbicidas usados comúnmente. Descubrió que el peso de los riñones y del cuerpo era significativamente mayor en el grupo experimental, en comparación con el grupo de control. (3)

4) Resumen

Después de revisar una serie de afirmaciones hechas por organizaciones de salud y publicadas en la literatura científica, no encontramos ninguna evidencia de que la atrazina se asocie con enfermedad renal crónica en humanos. Descubrimos que existe una cantidad limitada de publicaciones concernientes al perfil toxicológico de la atrazina, en lo que se relaciona con el riñón. Estas referencias, además de las afirmaciones de la MSDS química y las organizaciones de salud, sugieren que existe evidencia limitada de que la atrazina está asociada con el daño renal en humanos o en animales.

5) Referencias

1. Pommery J, Mathieu M, Mathieu D, Lhermitte M. Atrazine in plasma and tissue following atrazine-aminotriazole-ethylene glycol-formaldehyde poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1993; 31(2): 323-31. PubMed PMID: 8492345.
2. Scutaru B, Giersch T, Cozmei C, Hock B. Immunoenzymatic determination of atrazine in rat tissue samples. *Toxicología.* 1998 May 15; 127(1-3): 11-6. PubMed PMID: 9699789.
3. Chaturvedi AK. Biochemical and toxicological studies on the mixtures of three commonly-used herbicides in mice. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1993 May; 24(4): 449-54. PubMed PMID: 8507100.

BEAVERIA BASSIANA

1) Ingrediente activo: Beauveria Bassiana, CAS #: N/D

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No existe ninguna información en la MSDS que indique que la beauveria bassiana está asociada con el daño renal en humanos o animales.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de ningún perfil toxicológico de la ATSDR para la beauveria bassiana.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No se dispone de ningún perfil para la beauveria bassiana en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

En la revisión de la literatura científica se encontró un total de 0 citas.

Estudios epidemiológicos

No se encontraron estudios epidemiológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición a la beauveria bassiana y el daño renal.

Toxicología - Humanos

No se encontraron estudios toxicológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición a la beauveria bassiana y el daño renal.

Toxicología - Animales

No se encontraron estudios toxicológicos en animales que mostraran una asociación entre la exposición a la beauveria bassiana y el daño renal.

4) Resumen

Con base en nuestra revisión acumulada de las afirmaciones de las organizaciones de salud y de la literatura científica, no encontramos evidencia de que la exposición a la beauveria bassiana está asociada con la enfermedad renal crónica en humanos. No se ha publicado nada concerniente al perfil toxicológico de la beauveria bassiana, en lo que se relaciona con el riñón. La ausencia de información presentada en la MSDS química, en las afirmaciones de las organizaciones de salud y la literatura no permite sacar ninguna conclusión sobre la asociación entre la exposición a la beauveria bassiana y el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

Ninguna

BRODIFACOUM

1) Ingrediente activo: Brodifacoum, CAS #: 56073-10-0

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No existe ninguna información en la MSDS que indique que el brodifacoum esté asociado con el daño renal en humanos o en animales.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de ningún perfil toxicológico de la ATSDR para el brodifacoum.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por siglas en inglés)

No se dispone de ningún perfil para el brodifacoum en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

Una revisión de la literatura científica resultó en la recuperación total de 26 citas. De las 26 citas revisadas, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 0 estudios epidemiológicos en humanos, 1 estudio toxicológico en humanos y 1 estudio toxicológico en animales.

Estudios epidemiológicos

No se encontró ningún estudio epidemiológico en humanos que mostrara una asociación entre la exposición al brodifacoum y el daño renal.

Toxicología - Humanos

Se publicó el informe de un caso sobre la ingestión voluntaria de brodifacoum. El sujeto sufrió una hemorragia intraabdominal espontánea, conmoción circulatoria, rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda. (2)

Toxicología - Animales

Se detectó brodifacoum en el hígado de una perra que había sufrido una muerte aguda. En el examen postmórtem, se descubrió que la perra había sufrido de hemorragias en las cavidades torácica y peritoneal, así como un gran hematoma renal subcapsular. Hasta donde saben los autores, éste fue el primer informe de un hematoma renal subcapsular asociado con el brodifacoum en una especie no humana. (1)

4) Resumen

Después de revisar una serie de afirmaciones hechas por organizaciones de salud y publicadas en la literatura científica, no encontramos ninguna evidencia de que la exposición al brodifacoum esté asociada a la enfermedad renal crónica en humanos. Descubrimos que existe una cantidad moderada de publicaciones concernientes al perfil toxicológico del brodifacoum, en lo que se

relaciona con el riñón. Estas referencias, además de las afirmaciones de la MSDS química y las organizaciones de salud, sugieren que existe una evidencia limitada de que la exposición al brodifacoum está asociada con el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

- 1) Radi ZA, Thompson LJ. Renal subcapsular hematoma associated with brodifacoum toxicosis in a dog. *Vet Hum Toxicol.* 2004 Apr; 46(2): 83-4. PubMed PMID: 15080210.
- 2) Corke PJ. Superwarfarin (brodifacoum) poisoning. *Anaesth Intensive Care.* 1997 Dec; 25(6): 707-9. PubMed PMID: 9452861.

CARBOXINA + CAPTÁN (VITAVAX)

1) Ingrediente activo: Carboxina, CAS #: 5234-68-4 (12.5% por peso)

Ingrediente activo: Captán, CAS #: 133-06-2 (25% por peso)

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No existe ninguna información en la MSDS que indique que la carboxina o el captán estén asociados con daño renal en humanos o animales.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de ningún perfil toxicológico de la ATSDR para la carboxina o el captán.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

La Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos manifiesta que los riñones, junto con ojos, piel, sistema respiratorio, tracto gastrointestinal e hígado, constituyen órganos diana del captán, aunque no explica con más detalle el grado o el método del daño renal debido a la exposición. No se dispone de ningún perfil para la carboxina en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

Una revisión de la literatura científica resultó en una recuperación total de 15 citas. De las 15 citas revisadas, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 2 estudios epidemiológicos en humanos, 0 estudios toxicológicos en humanos y 9 estudios toxicológicos en animales.

Estudios epidemiológicos

No se encontró ningún estudio epidemiológico en humanos que mostrara asociación entre la carboxina y el daño renal. De los 2 estudios epidemiológicos que examinaron la asociación entre el captán y el daño renal (resumidos abajo), uno mostró una asociación y el otro no.

El primer estudio abordó el riesgo a la salud de trabajadores que utilizaban plaguicidas en el cultivo de bulbos de flores en Holanda. Se hizo una comparación entre 137 trabajadores que aplicaron plaguicidas durante más de 10 años (20 años en promedio), para desinfectar los bulbos y proteger los cultivos, y 73 controles. No se encontró ningún efecto en el hígado y la función renal y no hubo diferencias en la prevalencia de síntomas que se pudieran atribuir al uso de plaguicidas. (1)

Un segundo estudio examinó la disfunción renal entre trabajadores de plantas de sustancias químicas que producían plaguicidas en polvo, entre ellos el captán. El grupo de estudio incluyó 24 varones, con edades de 29 a 54 años, empleados directamente en la producción y 22 mujeres, con edades de 31 a 52 años, que desempeñaban tareas auxiliares y manipulaban únicamente paquetes cerrados; el grupo de control consistió en 31 varones y 22 mujeres sanos, libres de exposición ocupacional. A fin de valorar la función renal de los trabajadores, se determinaron las

concentraciones de creatinina y ácido úrico en el suero y las de proteínas, albúmina y alfa-1 microglobulina en la orina, así como la actividad de la fosfatasa alcalina (FA) y la N-acetil-beta-glucosaminidasa (NAG). En comparación con los grupos de control, se encontró en los varones una concentración significativamente mayor de creatinina sérica y mayores concentraciones de proteína, albúmina y alfa-1 microglobulina en la orina, así como una mayor actividad enzimática, en tanto que en las mujeres solo aumentó significativamente la actividad de las enzimas en la orina. Los resultados apoyan el daño renal subclínico debido a la exposición a estas sustancias químicas. (2)

Toxicología - Humanos

No se encontró ningún estudio toxicológico en humanos que mostrara asociación entre la carboxina o el captán y el daño renal.

Toxicología – Animales

No se encontró ningún estudio toxicológico en animales que mostrara asociación entre la carboxina y el daño renal. Encontramos 9 estudios toxicológicos en animales (resumidos abajo) que muestran una asociación entre el captán y el daño renal.

Un estudio investigó si la exposición al captán deterioraba el metabolismo farmacológico catalizado por las CIP en el hígado, los riñones y los pulmones de ratones. Se administraron dosis diarias de captán a diferentes grupos de ratones albinos suizos CD1 de ambos sexos durante 1 ó 3 días consecutivos. Aunque una sola dosis de este fungicida no afectó la maquinaria de las CIP, el tratamiento repetido deterioró significativamente el metabolismo microsómico. En el riñón, este plaguicida indujo significativamente (2 veces más) las monooxigenasas vinculadas tanto con la CIP3A como con la CIP1A2. Los resultados adversos asociados con el cambio de las CIP (p.ej., cotoxicidad, comutagenicidad y promoción) pueden tener consecuencias perjudiciales. (3)

Un segundo estudio examinó el potencial carcinogénico de 5 plaguicidas, entre ellos el captán, en bioanálisis de varios órganos de ratas macho F344. Para el captán, se encontraron lesiones neoplásicas y preneoplásicas en el rumen, riñón y tiroides. Estos resultados son congruentes con la carcinogenicidad a largo plazo reportada para esta sustancia química. (4) Un estudio parecido también examinó el potencial carcinogénico de cuatro fungicidas, entre ellos el captán. Todos los fungicidas estaban categorizados como carcinógenos de Grupo B2 (probable en humanos) con base en los resultados de una mayor incidencia de tumores malignos o la combinación de tumores malignos y benignos en múltiples experimentos que implicaron diferentes cepas de ratones y ratas. Para el captán, los principales sitios de formación tumoral en ratas de uno o de ambos sexos (cepas CR CD, Wistar o F344) fueron el riñón y el útero. (5)

Un cuarto estudio reseñó dos estudios sobre carcinogenicidad del captán en animales y llegó a la conclusión de que este fungicida es muy carcinogénico en ratas y ratones. Encontró que los neoplasmas en todos los sitios, así como los neoplasmas malignos, aumentaban en las ratas macho y hembra que eran tratadas con bajas y altas dosis de captán. Más específicamente, las ratas macho tratadas con captán eran más susceptibles a la inducción de la enfermedad renal crónica que las ratas hembra. (6)

Varios estudios examinaron los efectos de una sustancia química muy parecida al captán, llamada captafol, que también es un fungicida ftalimídico. El primero de estos estudios reconocía que esta sustancia era conocida por inducir tumores renales en ratas. (7) Otro estudio examinó los efectos potenciadores del captafol en la expresión del antígeno nuclear de proliferación celular (ANPC) en el riñón y encontró que los índices marcadores del ANPC en las células de túbulos renales estaban elevados en las ratas tratadas únicamente con captafol. (8) Dos estudios semejantes examinaron los efectos del captafol en ratas F344/DuCrj. El primero alimentó ambos sexos con captafol a concentraciones de 0, 0.075, 0.15, 0.3, y 0.6% y encontró que las razones del peso del hígado y del riñón al cuerpo estaban incrementadas en las ratas, tanto macho como hembra, y que se observaron cambios histopatológicos en el rumen, hígado y riñón. Además, la aparición multifocal de cariocitomegalia y atipias de las células tubulares en los túbulos proximales del riñón se encontró en el 0.3 y el 0.6% de los grupos de ambos sexos. (9) El segundo administró captafol en niveles dietéticos de 0 (control), 750 y 1,500 partes por millón (ppm) a grupos de 50 ratas F344/DuCrj macho y 50 ratas hembra durante 104 semanas. Se encontró carcinoma de células renales en ocho de las 50 ratas macho tratadas con 1,500 ppm y en una de las 50 ratas macho tratadas con 750 ppm de captafol. Las incidencias de adenomas renales, incluidos los microadenomas, y túbulos basofílicos de células alteradas fueron significativamente mayores en ambos sexos tratados con captafol, en comparación con los de control, y los aumentos eran aparentemente dependientes de la dosis, excepto los adenomas en las hembras. Las incidencias de lesiones neoplásicas y preneoplásicas del riñón en los animales tratados con captafol fueron mayores en los machos que en las hembras. (10)

Finalmente, un estudio examinó el efecto carcinogénico renal del Merpafol, también un fungicida ftalimídico muy parecido al captán y al captafol, y descubrió que había una gama de lesiones no neoplásicas y neoplásicas en los riñones de ratas Fischer 344 alimentadas con Merpafol. (11)

4) Resumen

Después de revisar una serie de afirmaciones hechas por organizaciones de salud y publicadas en la literatura científica, no encontramos ninguna evidencia de que la exposición a la carboxina esté asociada con la enfermedad renal crónica en humanos. No se ha publicado nada concerniente al perfil toxicológico de la carboxina, en lo que se relaciona con el riñón. La ausencia de información presentada en las afirmaciones de la MSDS química, las organizaciones de salud y la literatura no permite sacar ninguna conclusión sobre la asociación entre la exposición a la carboxina y el daño renal en humanos o animales.

Encontramos evidencia limitada de que la exposición al captán está asociada con la enfermedad renal crónica en humanos. Descubrimos que existe una cantidad limitada de publicaciones concernientes al perfil toxicológico del captán, en lo que se relaciona con el riñón. Estas referencias, además de las afirmaciones de la MSDS química y las organizaciones de salud, sugieren que existe una buena evidencia de que la exposición al captán está asociada con daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

- 1) Verberk MM, Brouwer DH, Brouwer EJ, Bruyzeel DP, Emmen HH, Van Hemmen JJ, Hooisma J, Jonkman EJ, Ruijten MW, Sallé HJ, et al. Health effects of pesticides in the flower-bulb culture in Holland. *Med Lav*. 1990 Nov-Dec; 81(6): 530-41. PubMed PMID: 2100770.
- 2) Kossmann S, Tustanowski J, Kołodziej B. [Renal dysfunction in chemical plant workers producing dust pesticides]. *Med Pr*. 2001; 52(4): 253-6. Polish. PubMed PMID: 11761670.
- 3) Paolini M, Barillari J, Trespidi S, Valgimigli L, Pedulli GF, Cantelli-Forti G. Captan impairs CYP-catalyzed drug metabolism in the mouse. *Chem Biol Interact*. 1999 Nov 30; 123(2): 149-70. PubMed PMID: 10597907.
- 4) Hasegawa R, Cabral R, Hoshiya T, Hakoi K, Ogiso T, Boonyaphiphat P, Shirai T, Ito N. Carcinogenic potential of some pesticides in a medium-term multi-organ bioassay in rats. *Int J Cancer*. 1993 May 28; 54(3): 489-93. Erratum in: *Int J Cancer* 1993 Sep 30; 55(3): 528. PubMed PMID: 8509224.
- 5) Quest JA, Fenner-Crisp PA, Burnam W, Copley M, Dearfield KL, Hamernik KL, Saunders DS, Whiting RJ, Engler R. Evaluation of the carcinogenic potential of pesticides. 4. Chloroalkylthiodicarbonyl compounds with fungicidal activity. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1993 Feb; 17(1): 19-34. PubMed PMID: 8441825.
- 6) Reuber MD. Carcinogenicity of captan. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 1989 Mar-Apr; 9(2): 127-43. PubMed PMID: 2732908.
- 7) Robbiano L, Baroni D, Carrozzino R, Mereto E, Brambilla G. DNA damage and micronuclei induced in rat and human kidney cells by six chemicals carcinogenic to the rat kidney. *Toxicología*. 2004 Nov 15; 204(2-3): 187-95. PubMed PMID: 15388244.
- 8) Kim HC, Cha SW, Song SW, Ha CS, Han SS, Roh JK, Lee YS, Furukawa F, Nishikawa A, Takahashi M. Enhancing effects of captafol on the development of GST-P-positive liver cell foci in a medium-term bioassay, and protection by L-cysteine of the enhancement in rats. *Cancer Lett*. 1997 Jan 1; 111(1-2):15-20. PubMed PMID: 9022123.
- 9) Tamano S, Kurata Y, Shibata M, Tanaka H, Ogiso T, Ito N. 13-Week oral toxicity study of captafol in F344/DuCrj rats. *Fundam Appl Toxicol*. 1991 Aug; 17(2): 390-8. PubMed PMID: 1765226.
- 10) Tamano S, Kurata Y, Kawabe M, Yamamoto A, Hagiwara A, Cabral R, Ito N. Carcinogenicity of captafol in F344/DuCrj rats. *Jpn J Cancer Res*. 1990 Dec; 81(12): 1222-31. PubMed PMID: 2125991.
- 11) Nyska A, Waner T, Pirak M, Gordon E, Bracha P, Klein B. The renal carcinogenic effect of Mepafol in the Fischer 344 rat. *Isr J Med Sci*. 1989 Aug; 25(8): 428-32. PubMed PMID: 2767949.

CLOMAZONE

1) Ingrediente activo: Clomazone, CAS #: 81777-89-1

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No existe ninguna información en la MSDS que indique que el Clomazone está asociado con daños renales en humanos o animales.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de un perfil toxicológico de la ATSDR para el Clomazone.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No existe un perfil toxicológico para el Clomazone en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

En la revisión de la literatura científica se encontró un total de 0 citas.

Estudios epidemiológicos

No se encontraron estudios epidemiológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición al Clomazone y el daño renal.

Toxicología - Humanos

No se encontraron estudios toxicológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición al Clomazone y el daño renal.

Toxicología - Animales

No se encontraron estudios toxicológicos en animales que mostraran una asociación entre la exposición al Clomazone y el daño renal.

4) Resumen

Con base en nuestra revisión acumulada de las afirmaciones de las organizaciones de salud y de la literatura científica, no encontramos evidencia de que la exposición al Clomazone está asociada con la enfermedad renal crónica en humanos. No se ha publicado nada concerniente al perfil toxicológico del Clomazone, en lo que se relaciona con el riñón. La ausencia de información presentada en la MSDS química, en las afirmaciones de las organizaciones de salud y en la literatura no permite sacar ninguna conclusión concierne a la asociación entre la exposición al Clomazone y daños renales en humanos o animales.

5) Referencias

Ninguna.

CIPERMETRINA

1) Ingrediente activo: Cipermetrina, CAS #: 52315-07-8

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No se pudo encontrar la MSDS apropiada.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

El perfil toxicológico de la ATSDR para la cipermetrina indica que no se encontraron estudios concernientes a los efectos renales en humanos después de la exposición oral a piretrinas o piretroides (una clase de sustancias químicas a la que pertenece la cipermetrina). La información disponible relacionada con los efectos renales en animales se limita a un informe sobre menor peso de los riñones y degeneración tubular en ratas que consumían piretrinas en su dieta. Se observó que en estos informes no se presentó ni la magnitud ni la significancia estadística de estos cambios renales. Otro estudio reportó mayores pesos absolutos y relativos de los riñones en ratas macho (pero no en las hembra) a las que se administró fenpropatrina (otra sustancia química de esta clase).

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por siglas en inglés)

No se dispone de ningún perfil para la cipermetrina en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

En una revisión de la literatura científica se encontró un total de 25 citas. De las 25 citas revisadas, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 0 estudios epidemiológicos en humanos, 0 estudios toxicológicos en humanos y 12 estudios toxicológicos en animales.

Estudios epidemiológicos

No se encontró ningún estudio epidemiológico en humanos que mostrara una asociación entre la exposición a la cipermetrina y el daño renal.

Toxicología - Humanos

No se encontró ningún estudio toxicológico en humanos que mostrara una asociación entre la exposición a la cipermetrina y el daño renal.

Toxicología – Animales

Un estudio buscó residuos de zeta-cipermetrina en tejidos y leche de bovinos después de aplicar, en forma líquida y atomizada, una formulación de 2.5 y 5.0 mg de zeta-cipermetrina por kg de peso corporal. Se descubrió que las concentraciones de residuos en músculos, hígado y riñones eran generalmente menores que el límite de detección (LOD = 0.01 mg kg⁻¹). Sin embargo, todos los residuos encontrados en las muestras de grasa renal y del lomo tomadas de los animales

tratados con 2.5 mg kg⁻¹ sobrepasaron el límite de determinación cuantitativa (LOQ = 0.05 mg kg⁻¹) y alcanzaron su valor máximo a los 10 días después del tratamiento. (1)

Un estudio investigó 30 cabros enanos macho (*Capra hircus*) y los efectos de la cipermetrina en algunos parámetros clínicohematobioquímicos y patológicos. En el examen microscópico, los riñones revelaron congestión del parénquima y condensación de las células epiteliales de los túbulos, junto con deposición de cilindros en los túbulos. En el grupo de dosis elevadas, se encontró reducción de los capilares glomerulares y espacios urinarios agrandados. (2)

Un estudio sobre la investigación bioquímica de la toxicidad de la cipermetrina en conejos indujo a los investigadores a creer que la cipermetrina es moderadamente tóxica para los animales. En este estudio, se utilizó el piretroide cipermetrina Sherpa 25% (sustancia activa 250 g/l de cipermetrina) y los conejos fueron alimentados por sonda con 1/20 de la LD50 durante 3 semanas (una dosis cada semana). Los conejos exhibieron depresión, disminución de su ingesta de alimentos y su peso corporal y heces sueltas. Los hígados mostraron cambio grasoso, necrosis, lesiones en los riñones, entre ellas necrosis tubular y cilindros tubulares homogéneos rosados. (3)

En cuatro estudios que investigaron la exposición de ratas a la cipermetrina, administrándola en dosis orales o mediante aplicación dérmica, la exposición estuvo asociada con alteraciones histológicas de leves a moderadas en el riñón. (4, 5, 6, 7) Otro estudio formuló la hipótesis de que el estrés oxidativo y la peroxidación de lípidos que induce la exposición a la cipermetrina es el mecanismo responsable de la hepatotoxicología de las ratas ante el compuesto. (8)

Un estudio en ratas examinó la influencia del tratamiento neonatal con el insecticida piretroide cipermetrina sobre el desarrollo de los receptores de dopamina en el riñón de las ratas. Los resultados indicaron que el tratamiento neonatal con el insecticida piretroide cipermetrina induce deterioro prolongado de los receptores renales dopaminérgicos tipo D1 y D2. Además, concluye que el riñón es un órgano diana de la acción tóxica del compuesto. Los cambios en los receptores renales de dopamina causados por la cipermetrina son consistentes con posibles alteraciones de la función tubular renal y de la modulación de los neuroefectores simpáticos. (9)

Tres estudios investigaron los efectos tóxicos de la Cipermetrina en ratones. En un estudio se encontró que había congestión de los vasos sanguíneos y marcada infiltración linfocítica (más de 50 linfocitos/HPF) en los riñones del grupo experimental que recibía 30 mg de cipermetrina por kg de peso corporal. No se encontró ninguna anomalía en los animales que recibieron 15 mg de cipermetrina por kg de peso corporal ni en los animales del grupo de control. Se concluyó que la nefrotoxicidad se presenta después de la exposición repetida a la cipermetrina. (10) Un segundo estudio descubrió un aumento estadísticamente significativo ($p < 0.05$) y dependiente de la dosis en los daños al ADN de todos los órganos vitales, tales como el cerebro, el hígado y el riñón. (11) Un tercer estudio investigó la toxicidad subaguda de la alfacipermetrina aplicada oralmente en ratones suizos. En los ratones examinados a los que se administró 1/5 de la LD(50) o 1/2 de la LD(50) en la preparación, se observaron cambios histopatológicos y ultraestructurales en el hígado y los riñones. (12)

4) Resumen

Después de revisar un cúmulo de afirmaciones hechas por organizaciones de salud y publicadas en la literatura científica, encontramos evidencia limitada de que la cipermetrina está asociada con la enfermedad renal crónica en humanos. Descubrimos que existe una cantidad moderada de publicaciones concernientes al perfil toxicológico de la cipermetrina, en lo que se relaciona con el riñón. Estas referencias, además de las afirmaciones de la MSDS química y las organizaciones de salud, sugieren que existe una fuerte evidencia de que la cipermetrina está asociada con el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

1. Rothwell JT, Burnett TJ, Hacket K, Chevis R, Lowe LB. Residues of zeta-cypermethrin in bovine tissues and milk following pour-on and spray application. *Pest Manag Sci.* 2001 Nov; 57(11): 993-9. PubMed PMID: 11721528.
2. Khan A, Faridi HA, Ali M, Khan MZ, Siddique M, Hussain I, Ahmad M. Effects of cypermethrin on some clinico-hemato-biochemical and pathological parameters in male dwarf goats (*Capra hircus*). *Exp Toxicol Pathol.* 2009 Mar; 61(2):151-60. Epub 2008 Sep 7. PubMed PMID: 18778926.
3. Dahamna S, Harzallah D, Guemache A, Sekfali N. Biochemical investigation of cypermethrin toxicity in rabbits. *Commun Agric Appl Biol Sci.* 2009; 74(1):149-53. PubMed PMID: 20218522
4. Hussain S, Khan MZ, Khan A, Javed I, Asi MR. Toxicopathological effects in rats induced by concurrent exposure to aflatoxin and cypermethrin. *Toxicon.* 2009 Jan; 53(1):33-41. Epub 2008 Nov 1. PubMed PMID: 18977377
5. Manna S, Bhattacharyya D, Mandal TK, Das S. Repeated dose toxicity of alfa-cypermethrin in rats. *J Vet Sci.* 2004 Sep; 5(3):241-5. PubMed PMID: 15365239.
6. Latuszyńska J, Luty S, Halliop J, Przylepa E, Tochman A, Obuchowska D, Korczak E. Studies of toxicity of dermally-absorbed nurelle D 550 EC preparations. *Ann Agric Environ Med.* 1999;6(2): 151-9. PubMed PMID: 10607997.
7. Luty S, Latuszyńska J, Halliop J, Tochman A, Obuchowska D, Przylepa E, Korczak E. Toxicity of dermally applied alpha-cypermethrin in rats. *Ann Agric Environ Med.* 1998; 5(2):109-16. PubMed PMID: 9860811.
8. Sushma N, Devasena T. Aqueous extract of *Trigonella foenum graecum* (fenugreek) prevents cypermethrin-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity. *Hum Exp Toxicol.* 2010 Apr; 29(4):311-9. Epub 2010 Feb 10. PubMed PMID: 20147568.

9. Cantalamessa F, Barili P, Cavagna R, Sabbatini M, Tenore G, Amenta F. Influence of neonatal treatment with the pyrethroid insecticide cypermethrin on the development of dopamine receptors in the rat kidney. *Mech Ageing Dev.* 1998 Jun 15; 103(2):165-78. PubMed PMID: 9701769.
10. Inayat Q, Ilahi M, Khan J. A morphometric and histological study of the kidney of mice after dermal application of cypermethrin. *J Pak Med Assoc.* 2007 Dec;5 7(12):587-91. PubMed PMID: 18173040
11. Patel S, Pandey AK, Bajpayee M, Parmar D, Dhawan A. Cypermethrin-induced DNA damage in organs and tissues of the mouse: evidence from the comet assay. *Mutat Res.* 2006 Sep 5; 607(2):176-83. Epub 2006 Jun 12. PubMed PMID: 16765632.
12. Luty S, Latuszynska J, Obuchowska-Przebirowska D, Tokarska M, Haratym-Maj A. Subacute toxicity of orally applied alpha-cypermethrin in Swiss mice. *Ann Agric Environ Med.* 2000; 7(1):33-41. PubMed PMID: 10865243

DIPEL

1) Ingrediente activo: *Bacillus thuringiensis* CAS #: N/D

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No hay ninguna información en la MSDS que indique una asociación entre el Dipel y el daño renal en humanos o animales.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de ningún perfil toxicológico de la ATSDR para el *Bacillus thuringiensis*.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por siglas en inglés)

No se dispone de ningún perfil para el *Bacillus thuringiensis* en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

En una revisión de la literatura científica se encontró un total de 27 citas. De las 27 citas revisadas, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 0 estudios epidemiológicos en humanos, 0 estudios toxicológicos en humanos y 2 estudios toxicológicos en animales.

Estudios epidemiológicos

No se encontró ningún estudio epidemiológico en humanos que mostrara una asociación entre la exposición al *Bacillus thuringiensis* y el daño renal.

Toxicología - Humanos

No se encontró ningún estudio toxicológico en humanos que mostrara una asociación entre la exposición al *Bacillus thuringiensis* y el daño renal.

Toxicología - Animales

Se condujo un estudio para investigar las alteraciones hematológicas, bioquímicas e histopatológicas inducidas por la abamectina y el *Bacillus thuringiensis* en ratas albinas macho. A las ratas albinas macho les administraron dosis dietéticas equivalentes cada una a 1/10 ó 1/100 de los valores de la LD50 de cada toxicante durante 30 días consecutivos. Se encontró que la abamectina plantea riesgos de toxicidad renal y hepática en las ratas, puesto que se vieron seriamente afectados sus parámetros bioquímicos de función hepática (p.ej., actividad de la aspartato aminotransferasa, actividad de la alanina aminotransferasa, actividad de la fosfatasa ácida, niveles de albúmina y de proteínas totales) y de función renal (concentración de ácido úrico y de creatinina). (1)

Un estudio investigó la eliminación de la exotoxina termoestable del *Bacillus thuringiensis* después de ser ingerida por el ratón. Descubrió que después de la ingestión, la exotoxina termoestable se eliminaba rápidamente en las heces sin fijarse en el hígado, corazón, bazo o

riñones. En el estudio cuantitativo que utilizó la exotoxina marcada con tritio radioactivo, se muestra que esa eliminación está casi completa en 24 horas. (2)

4) Resumen

Después de revisar un cúmulo de afirmaciones hechas por organizaciones de salud y publicadas en la literatura científica, no encontramos ninguna evidencia de que el *Bacillus thuringiensis* esté asociado con la enfermedad renal crónica en humanos. Descubrimos que existe una cantidad moderada de publicaciones concernientes al perfil toxicológico del *Bacillus thuringiensis*, en lo que se relaciona con el riñón. Estas referencias, además de las afirmaciones de la MSDS química y las organizaciones de salud, sugieren que existe una evidencia limitada de que el *Bacillus thuringiensis* está asociado con el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

1) Eissa FI, Zidan NA. Haematological, biochemical and histopathological alterations induced by abamectin and *Bacillus thuringiensis* in male albino rats. *Acta Biol Hung*. 2010 Mar; 61(1):33-44. PubMed PMID: 20194097.

2) de Barjac H, Lecadet MM. [Elimination of the thermostable exotoxin from *B. thuringiensis* after ingestion in the mouse]. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D*. 1975 Feb 3; 280(5):677-9. French. PubMed PMID: 809165.

DIURÓN

1) Ingrediente activo: Diurón, CAS #: 330-54-1

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No hay ninguna información en la MSDS que indique una asociación entre el Diurón y el daño renal en humanos o animales.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de ningún perfil toxicológico de la ATSDR para el diurón.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, siglas en inglés)

No se dispone de información en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos que indique una asociación entre el diurón y el daño renal en humanos.

3) Literatura

En una revisión de la literatura científica se encontró un total de 10 citas. De las 10 citas revisadas, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 0 estudios epidemiológicos en humanos, 0 estudios toxicológicos en humanos y 3 estudios toxicológicos en animales.

Estudios epidemiológicos

No se encontró ningún estudio epidemiológico en humanos que mostrara una asociación entre el diurón y el daño renal.

Toxicología - Humanos

No se encontró ningún estudio toxicológico en humanos que mostrara una asociación entre el diurón y el daño renal.

Toxicología - Animales

Dos estudios identificaron que los procesos de manufactura y la degradación ambiental mediante fotólisis y biólisis del diurón pueden conducir al subproducto indeseable, 3,3',4,4' tetracloroazobenceno. Se ha demostrado que este contaminante produce acumulación de gotitas hialinas en los túbulos renales del citoplasma de las células epiteliales corticales renales y nefropatía crónica, la cual se observó microscópicamente en ratas macho a las tasas de dosificación de 80, 200 y 500 mg/kg. (1, 2)

Otro estudio descubrió que en la síntesis del diurón, se utiliza el 1,2-diclorobenceno como producto intermedio. La exposición al 1,2-diclorobenceno resulta en la degeneración tubular renal en ratas macho a 500 mg/kg, observándose además en ratones la mineralización multifocal de las fibras miocárdicas del corazón y los músculos esqueléticos (3)

4) Resumen

Después de revisar un cúmulo de afirmaciones hechas por organizaciones de salud y publicadas en la literatura científica, no encontramos ninguna evidencia de que el diurón esté asociado con la enfermedad renal crónica en humanos. Descubrimos que existe una cantidad limitada de publicaciones concernientes al perfil toxicológico del diurón, en lo que se relaciona con el riñón. Estas referencias, además de las afirmaciones de la MSDS química y las organizaciones de salud, sugieren que existe una evidencia limitada de que el diurón está asociado con el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

- 1) NTP Technical Report on the Toxicity Studies of 3,3',4,4'-Tetrachloroazoxybenzene (CAS No. 21232-47-3) Administered by Gavage to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. Toxic Rep Ser. 1998 Nov; 66:1-G4. PubMed PMID: 11986683.
- 2) NTP Technical Report on the Toxicity Studies of 3,3',4,4'-Tetrachloroazobenzene (CAS No. 14047-09-7) Administered by Gavage to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. Toxic Rep Ser. 1998 Nov; 65:1-F6. PubMed PMID: 11986682.
- 3) National Toxicología Program. NTP Toxicología and Carcinogenesis Studies of 1,2-Dichlorobenzene (o-Dichlorobenzene) (CAS No. 95-50-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1985 Oct; 255:1-195. PubMed PMID: 12748691.

ETEPHON

1) Ingrediente activo: Ethephon, CAS #: 16672-87-0

2) Organizaciones/entidades de salud

Fichas técnicas de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No hay información en la MSDS que indique que el Ethephon esté asociado con daños renales en los humanos. La MSDS no indica que el Ethephon afecte la tiroides, el hígado y los riñones en estudios de toxicidad crónica de ratas.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de un perfil toxicológico de la ATSDR para el ethephon.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No existe ningún perfil para el Ethephon en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

En la revisión de la literatura científica se encontró un total de 3 citas. De las 3 citas revisadas, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 0 estudios epidemiológicos en humanos, 0 estudios toxicológicos en humanos, y 1 estudio toxicológico en animales.

Estudios epidemiológicos

No se encontraron estudios epidemiológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición al Ethephon y el daño renal.

Toxicología - Humanos

No se encontraron estudios toxicológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición al Ethephon y el daño renal.

Toxicología - Animales

Un estudio analizó la ultraestructura de las células epiteliales de los túbulos proximales de los riñones de ratas tratadas con soluciones de agua con Ethrel, cuyo ingrediente activo es Ethephon. En este estudio se observó que aumentó el grosor de las membranas epiteliales básicas y el alisamiento de los pliegues de la cápsula en su base, así como el número de vesículas apicales, lisosomas y microcuerpos presentes. Los autores afirman que no hubo lesiones tóxicas en las células epiteliales de los túbulos proximales de los riñones causadas por Ethrel. (1)

4) Resumen

Con base en nuestra revisión acumulada de las afirmaciones de las organizaciones de salud y de la literatura científica, no encontramos evidencia de que la exposición a ethephon esté asociada con la enfermedad renal crónica en humanos. Encontramos que un acervo de literatura limitada se ha publicado concerniente al perfil toxicológico del Ethephon en lo que se relaciona al riñón.

La información presentada en la MSDS química, en las afirmaciones de las organizaciones de salud y en la literatura sugiere que existe evidencia limitada de que el Diuron esté asociado con el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

1) Latalski M, Lipecki J, Sokolowska J. [Effect of Ethrel on the ultrastructure of some internal organs in rats. II. Kidneys]. Pol Arch Weter. 1975; 17(4): 675-81. Polish. PubMed PMID: 1178546.

FIPRONIL

1) Ingrediente activo: Fipronil, CAS #: 120068-37-3

2) Organizaciones/Entidades de Salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No existe información en la MSDS que indique que el Fipronil esté asociado con el daño renal en humanos o animales.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de ningún perfil toxicológico de la ATSDR para el fipronil.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No se dispone de ningún perfil para el fipronil en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

En la revisión de la literatura científica se encontró un total de 0 citas.

Estudios epidemiológicos

No se encontraron estudios epidemiológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición al fipronil y el daño renal.

Toxicología - Humanos

No se encontraron estudios toxicológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición al fipronil y el daño renal.

Toxicología - Animales

No se encontraron estudios toxicológicos en animales que mostraran una asociación entre la exposición al fipronil y el daño renal.

4) Resumen

Con base en nuestra revisión acumulada de las afirmaciones de las organizaciones de salud y de la literatura científica, no encontramos evidencia de que la exposición al Fipronil esté asociada con la enfermedad renal crónica en los humanos. No se ha publicado literatura concerniente al perfil toxicológico del Fipronil, en lo que se relaciona al riñón. La ausencia de información en la MSDS química, en las afirmaciones de las organizaciones de salud y en la literatura no permite sacar ninguna conclusión concerniente a la asociación entre la exposición al Fipronil y el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

Ninguna.

FLUAZIFOP-P-BUTYL

1) Ingrediente activo: Fluazifop-p-butyl, CAS #: 79241-46-6 (24.5% por peso)

Ingrediente inactivo: Naftalina, CAS #: 91-20-3 (<4% por peso)

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No existe información en la MSDS que indique que el ingrediente activo fluazifop-P-butyl esté asociado con daños renales en humanos o animales. La MSDS indica que los riñones son un órgano diana del ingrediente inactivo naftalina, y que la exposición a naftalina puede causar disfunción renal, además de cataratas, daño hepático, falla respiratoria, hematuria, anemia, daño en los globos rojos, leucocistosis o coma. (Nota: the ingrediente inactivo comprende menos de 4% por peso del compuesto químico).

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de un perfil toxicológico de la ATSDR para el fluazifop-p-butyl.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No existe ningún perfil para el fluazifop-p-butyl en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

En la revisión de la literatura científica se encontró un total de 0 citas.

Estudios epidemiológicos

No se encontraron estudios epidemiológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición al fluazifop-p-butyl y el daño renal.

Toxicología - Humanos

No se encontraron estudios toxicológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición al fluazifop-p-butyl y el daño renal.

Toxicología - Animales

No se encontraron estudios toxicológicos en animales que mostraran una asociación entre la exposición al fluazifop-p-butyl y el daño renal.

4) Resumen

Con base en nuestra revisión acumulada de las afirmaciones de las organizaciones de salud y de la literatura científica, no encontramos evidencia de que la exposición al fluazifop-p-butyl esté asociada con la enfermedad renal crónica en humanos. No se ha publicado ninguna literatura concerniente al perfil toxicológico del fluazifop-p-butyl, en lo que se relaciona al riñón. La ausencia de información en la MSDS química, en las afirmaciones de las organizaciones de salud

y en la literatura no permite sacar ninguna conclusión concerniente a la asociación entre la exposición al fluazifop-p-butyl y daños renales en humanos o animales.

5) Referencias

Ninguna.

GLIFOSATO

1) Ingrediente activo: Glifosato, CAS #: 1071-83-6

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

En una reseña de los efectos sobre la salud de los humanos, la MSDS indica que el glifosato puede ocasionar daño renal. La MSDS también manifiesta que con la sobreexposición prolongada, el glifosato puede causar efectos renales en los humanos.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de ningún perfil toxicológico de la ATSDR para el glifosato.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No se dispone de ningún perfil para el glifosato en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

En una revisión de la literatura científica se encontró un total de 25 citas. De las 25 citas revisadas, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 3 estudios epidemiológicos en humanos, 5 estudios toxicológicos en humanos y 2 estudios toxicológicos en animales.

Estudios epidemiológicos

Se condujo un estudio de casos y controles con 58 participantes utilizando datos de 2 hospitales en Taiwán. Se observaron pacientes intoxicados con el herbicida surfactante del glifosato (GlySH) y se concluyó que la intoxicación con GlySH tiene toxicidad en varios órganos. Además, parece que la toxicidad pulmonar y la toxicidad renal son las responsables de su mortalidad. (1)

Un estudio retrospectivo en 131 pacientes conducido por el mismo grupo de investigación unos cuantos años antes investigó los predictores pronósticos de la mortalidad después de la ingestión de GlySH y descubrió que la insuficiencia renal que requería hemodiálisis y la hipercalemia se encontraban entre los predictores muy asociados con los malos desenlaces y la mortalidad. Este estudio concluyó que al manejar pacientes que han ingerido cantidades más grandes de GlySH, la prevención de un daño renal adicional parece ser de importancia crítica. (2)

Un tercer estudio revisó 93 casos hospitalarios de intoxicación con GlySH y encontró que el riñón se vio afectado en 14% de los casos. (3)

Toxicología - Humanos

Un estudio afirmó que el panorama clínico de la intoxicación severa con el surfactante del glifosato se manifiesta mediante insuficiencia renal, entre otros resultados. Después vino el informe del caso de una mujer de 56 años que ingirió cerca de 500 mL de herbicida que contenía

la sal de glifosato isopropilamina. La manifestación más prominente de la intoxicación incluyó hipotensión, coma, hipercalemia, insuficiencia respiratoria y renal. (4)

Se encontraron numerosos estudios más de casos ocasionados por la ingestión accidental o intencional entre humanos y muchos discutían la hemodiálisis como un abordaje al tratamiento para ayudar en el aclaramiento del intoxicante, lo que normalmente sería logrado por el riñón. (5, 6, 7) Un estudio de caso reportó el desarrollo de insuficiencia renal aguda con oliguria e hipoxia severa. (5) Otro observó a dos pacientes separados que experimentaron insuficiencia renal complicada al intoxicarse. (6) Un tercer estudio descubrió cuatro casos de autointoxicación asociados con insuficiencia renal. (8)

Dos estudios observaron que la intoxicación humana con este herbicida no es únicamente con el ingrediente activo, sino con las mezclas complejas y variables que incluyen surfactantes. Estudios experimentales sugieren que la toxicidad del surfactante utilizado puede afectar significativamente la toxicidad. (7, 8) Uno de estos estudios indicó que el deterioro renal y hepático también es frecuente y suele reflejar una perfusión reducida de los órganos. Entre otros síntomas, el estudio manifestó que la insuficiencia renal que necesita de hemodiálisis y la hipercalemia pueden sobrevenir en casos severos. (7)

Toxicología - Animales

Un estudio condujo pruebas con ratas que fueron alimentadas con maíz modificado genéticamente (MG) encontrado en el comercio, inclusive el NK 603, el cual se ha modificado para que sea tolerante al herbicida de amplio espectro Roundup y por lo tanto contiene residuos de esta formulación. El análisis posterior a este ensayo reveló nuevos efectos secundarios vinculados con el consumo de maíz MG, el cual dependía del sexo y frecuentemente de la dosis. Los efectos se asociaron sobre todo con el riñón y el hígado, los órganos desintoxicantes de la dieta. Los autores llegaron a la conclusión de que estos datos resaltan las señales de toxicidad hepatorenal, debido posiblemente a los nuevos plaguicidas específicos para el maíz MG. (9)

Otro estudio observó que existen datos contradictorios alrededor de la genotoxicidad del glifosato y de las formulaciones de herbicidas que contienen glifosato (FHCG). Algunos datos informados incluyen los resultados de aductos y daños en el ADN del hígado y los riñones de ratones después de la inyección intraperitoneal (ip). Se compararon los resultados de las exposiciones ip y orales y la exposición mediante inyección ip de hecho produjo una marcada toxicidad hepática y renal, mientras que la administración oral no lo hizo. Los resultados sugieren que la inyección ip de FHCG puede inducir efectos secundarios mediados por la toxicidad local, en vez de la genotoxicidad. Es más, estos resultados siguen apoyando la conclusión de que el glifosato y las FHCG no son genotóxicos bajo condiciones de exposición que sean pertinentes a animales y humanos. (10)

4) Resumen

Después de revisar un cúmulo de afirmaciones hechas por organizaciones de salud y publicadas en la literatura científica, encontramos evidencia limitada de que el glifosato está asociado con la enfermedad renal crónica en humanos. Descubrimos que existe una cantidad moderada de publicaciones concernientes al perfil toxicológico del glifosato, en lo que se relaciona con el

riñón. Estas referencias, además de las afirmaciones de la MSDS química y las organizaciones de salud, sugieren que existe buena evidencia de que el glifosato está asociado con el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

1. Lee CH, Shih CP, Hsu KH, Hung DZ, Lin CC. The early prognostic factors of glyphosate-surfactant intoxication. *Am J Emerg Med.* 2008 Mar; 26(3): 275-81. PubMed PMID: 18358936.
2. Lee HL, Chen KW, Chi CH, Huang JJ, Tsai LM. Clinical presentations and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxication: a review of 131 cases. *Acad Emerg Med.* 2000 Aug; 7(8):906-10. PubMed PMID: 10958131.
3. Talbot AR, Shiaw MH, Huang JS, Yang SF, Goo TS, Wang SH, Chen CL, Sanford TR. Acute poisoning with a glyphosate-surfactant herbicide ('Roundup'): a review of 93 cases. *Hum Exp Toxicol.* 1991 Jan; 10(1):1-8. PubMed PMID: 1673618.
4. Potrebić O, Jović-Stosić J, Vucinić S, Tadić J, Radulac M. [Acute glyphosate-surfactant poisoning with neurological sequels and fatal outcome]. *Vojnosanit Pregl.* 2009 Sep; 66(9):758-62. Serbian. PubMed PMID: 19877558.
5. Sampogna RV, Cunard R. Roundup intoxication and a rationale for treatment. *Clin Nephrol.* 2007 Sep; 68(3):190-6. PubMed PMID: 17915625.
6. Moon JM, Min YI, Chun BJ. Can early hemodialysis affect the outcome of the ingestion of glyphosate herbicide? *Clin Toxicol (Phila).* 2006; 44(3):329-32. PubMed PMID: 16749554.
7. Bradberry SM, Proudfoot AT, Vale JA. Glyphosate poisoning. *Toxicol Rev.* 2004; 23(3):159-67. Review. PubMed PMID: 15862083.
8. Menkes DB, Temple WA, Edwards IR. Intentional self-poisoning with glyphosate-containing herbicides. *Hum Exp Toxicol.* 1991 Mar; 10(2):103-7. PubMed PMID: 1675099.
9. de Vendômois JS, Roullier F, Cellier D, Séralini GE. A comparison of the effects of three GM corn varieties on mammalian health. *Int J Biol Sci.* 2009 Dec 10; 5(7):706-26. PubMed PMID: 20011136; PubMed Central PMCID: PMC2793308.
10. Heydens WF, Healy CE, Hotz KJ, Kier LD, Martens MA, Wilson AG, Farmer DR. Genotoxic potential of glyphosate formulations: mode-of-action investigations. *J Agric Food Chem.* 2008 Feb 27; 56(4):1517-23. Epub 2008 Jan 16. PubMed PMID: 18197620.

GLUFOSINATO DE AMONIO

1) Ingrediente activo: Glufosinato de amonio (fosfotricina), CAS #: 51276-47-2

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No se pudo localizar la MSDS apropiada.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de ningún perfil toxicológico de la ATSDR para el glufosinato de amonio.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No se dispone de un perfil para el glufosinato de amonio en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

En una revisión de la literatura científica se encontró un total de 6 citas. De las 6 citas revisadas, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 0 estudios epidemiológicos en humanos, 3 estudios toxicológicos en humanos, y 0 estudios toxicológicos en animales.

Estudios epidemiológicos

No se encontraron estudios epidemiológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición al glufosinato de amonio y el daño renal.

Toxicología - Humanos

Dos estudios toxicológicos en humanos encontraron que el glufosinato de amonio es excretado rápidamente por la vía renal. (1, 3) Un informe sobre un caso de envenenamiento con un herbicida que contenía 20% de glufosinato de amonio describió el desarrollo transiente de diabetes insípida central por envenenamiento oral agudo; esta condición por lo general refleja daño a la glándula pituitaria y no al riñón. (2)

Toxicología - Animales

No se encontraron estudios toxicológicos en animales que mostraran una asociación entre la exposición al glufosinato de amonio y el daño renal.

4) Resumen

Con base en nuestra revisión acumulada de las afirmaciones de las organizaciones de salud y de la literatura científica, no encontramos evidencia de que la exposición a glufosinato de amonio esté asociada a la enfermedad renal crónica en humanos. Encontramos que se ha publicado literatura limitada concerniente al perfil toxicológico del glufosinato de amonio, en lo que se relaciona al riñón. Estas referencias, además de la MSDS química y las afirmaciones de las organizaciones de salud, sugieren que existe evidencia limitada de que la exposición al glufosinato de amonio esté asociada con el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

1. Hori Y, Koyama K, Fujisawa M, Nakajima M, Shimada K, Hirose Y, Kohda Y, Akuzawa H. Protein binding of glufosinate and factors affecting it revealed by an equilibrium dialysis technique. *J Anal Toxicol.* 2001 Sep; 25(6):439-42. PubMed PMID: 11550817.
2. Takahashi H, Toya T, Matsumiya N, Koyama K. A case of transient diabetes insipidus associated with poisoning by a herbicide containing glufosinate. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000; 38(2):153-6. PubMed PMID: 10778913.
3. Hirose Y, Kobayashi M, Koyama K, Kohda Y, Tanaka T, Honda H, Hori Y, Yoshida K, Kikuchi M. A toxicokinetic analysis in a patient with acute glufosinate poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 1999 May; 18(5):305-8. PubMed PMID: 10372751.

IMIDACLOPRID

1) Ingrediente activo: Imidacloprid, CAS #:105827-78-9

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No existe información en la MSDS que indique que el Imidacloprid esté asociado con el daño renal en humanos o animales.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de un perfil toxicológico de la ATSDR para el Imidacloprid.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No se dispone de ningún perfil para el Imidacloprid en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

En la revisión de la literatura científica se encontró un total de 5 citas. De las 5 citas revisadas, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 0 estudios epidemiológicos en humanos, 1 estudio toxicológico en humanos, y 1 estudio toxicológico en animales.

Estudios epidemiológicos

No se encontraron estudios epidemiológicos que mostraron una asociación entre la exposición al Imidacloprid y el daño renal.

Toxicología - Humanos

Un informe de caso fue publicado concerniente a una insuficiencia aguda en múltiples órganos debido a la ingestión de Imidacloprid y alcohol. La patología incluyó lesión renal oligúrica, lesión pulmonar aguda, hipotensión y acidosis metabólica que se desarrolló varias horas después de la ingestión. La acidosis metabólica fue corregida rápidamente con terapia de reemplazo renal, incluyendo hemodiálisis intermitente y hemodiálisis venovenosa continua para una mejor presión sanguínea. Los autores concluyeron que a pesar de la creencia original de que el Imidacloprid es de baja toxicidad para mamíferos, hay creciente evidencia de que el Imidacloprid puede causar daños en el corazón, riñones y otros órganos, e incluso la muerte, además de irritación gastrointestinal y síntomas neurológicos. (1)

Toxicología - Animales

Un estudio analizó las evaluaciones morfológicas, bioquímicas e histopatológicas de una toxicidad oral de 90 días con Imidacloprid en ratas hembra. El cerebro, el hígado y los riñones de las ratas fueron expuestas a una alta dosis de Imidacloprid mostraron cambios patológicos leves. (2)

4) Resumen

Con base en nuestra revisión acumulada de las afirmaciones de las organizaciones de salud y de la literatura científica, encontramos evidencia limitada de que el Imidacloprid esté asociado con la enfermedad renal crónica en humanos. Encontramos que se ha publicado literatura limitada concerniente al perfil toxicológico del Imidacloprid, en lo que se relaciona al riñón. Estas referencias, además de la MSDS química y las afirmaciones de las organizaciones de salud, sugieren que existe evidencia limitada de que el Imidacloprid esté asociado con daños renales en humanos o animales.

5) Referencias

1. Yeh IJ, Lin TJ, Hwang DY. Acute multiple organ failure with imidacloprid and alcohol ingestion. *Am J Emerg Med.* 2010 Feb; 28(2): 255.e1-3. PubMed PMID: 20159407.
2. Bhardwaj S, Srivastava MK, Kapoor U, Srivastava LP. A 90 days oral toxicity of imidacloprid in female rats: morphological, biochemical and histopathological evaluations. *Food Chem Toxicol.* 2010 May; 48(5): 1185-90. Epub 2010 Feb 8. PubMed PMID: 20146932.

METARHIZIUM ANISOPLIAE (METARHISA)

1) Ingrediente activo: fungus, CAS #: N/D

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No se pudo encontrar la MSDS para Metarhisa. Metarhisa es un hongo producido en ISA y usado como insecticida.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de un perfil toxicológico de la ATSDR para Metarhisa.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No existe ningún perfil para Metarhisa en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

En la revisión de la literatura científica se encontró un total de 0 citas.

Estudios epidemiológicos

No se encontraron estudios epidemiológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición al Metarhisa y el daño renal.

Toxicología - Humanos

No se encontraron estudios toxicológicos en humanos que mostraron una asociación entre la exposición al Metarhisa y el daño renal.

Toxicología - Animales

No se encontraron estudios toxicológicos en animales que mostraran una asociación entre la exposición al Metarhisa y el daño renal.

4) Resumen

Con base en nuestra revisión acumulada de las afirmaciones de las organizaciones de salud y de la literatura científica, no encontramos evidencia de que la exposición al Metarhisa esté asociada con la enfermedad renal crónica en humanos. No se ha publicado literatura concerniente al perfil toxicológico del Metarhisa, en lo que se relaciona al riñón. La ausencia de información acerca de Metarhisa en la MSDS química, las afirmaciones de las organizaciones de salud y en la literatura no permite sacar ninguna conclusión concerniente a la asociación entre la exposición al Metarhisa y el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

Ninguna.

METSULFURON METIL

1) Ingrediente activo: Metsulfuron metil, CAS #: 74223-64-6

2) Organizaciones/entidades de salud

Fichas técnicas de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No existe información en la MSDS que indique que el metsulfuron metil esté asociado con el daño renal en humanos o animales.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de un perfil toxicológico de la ATSDR para el Metsulfuron metil.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No existe información en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos que indique que el Metsulfuron metil esté asociado con el daño renal en humanos.

3) Literatura

En la revisión de la literatura científica se encontró un total de 0 citas.

Estudios epidemiológicos

No se encontraron estudios epidemiológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición al Metsulfuron de metilo y el daño renal.

Toxicología - Humanos

No se encontraron estudios toxicológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición al Metsulfuron metil y el daño renal.

Toxicología - Animales

No se encontraron estudios toxicológicos en animales que mostraran una asociación entre la exposición al Metsulfuron metil y el daño renal.

4) Resumen

Con base en nuestra revisión acumulada de las afirmaciones de las organizaciones de salud y de la literatura científica, no encontramos ninguna evidencia de que la exposición al Metsulfuron metil esté asociada con la enfermedad renal crónica en humanos. No se ha publicado ninguna literatura concerniente al perfil toxicológico del Metsulfuron metil, en lo que se relaciona al riñón. La ausencia de información en la MSDS química, en las afirmaciones de las organizaciones de salud y en la literatura, no permite sacar ninguna conclusión concerniente a la asociación entre la exposición al Metsulfuron metil y el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

Ninguna.

PENDIMETALINA

1) Ingrediente activo: Pendimetalina, CAS #: 40487-42-1

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No existe información en la MSDS que indique que la pendimetalina esté asociada con el daño renal en humanos o animales.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de un perfil toxicológico de la ATSDR para la pendimetalina.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No existe ningún perfil para la pendimetalina en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

En la revisión de la literatura científica se encontró un total de 1 cita. De 1 cita revisada, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 0 estudios epidemiológicos en humanos, 1 estudio toxicológico en humanos, y 0 estudios toxicológicos en animales.

Estudios epidemiológicos

No se encontraron estudios epidemiológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición a la pendimetalina y el daño renal.

Toxicología - Humanos

Un estudio evaluó cinco herbicidas de dinitroanilina incluyendo pendimetalina contra la criptosporidiosis en un modelo de cultivo in vitro de *Cryptosporidium parvum*. Se demostró que la pendimetalina es activa contra la criptosporidiosis sin ninguna evidencia de toxicidad. (1)

Toxicología - Animales

No se encontraron estudios toxicológicos en animales que mostraran una asociación entre la pendimetalina y el daño renal.

4) Resumen

Con base en nuestra revisión acumulada de las afirmaciones de las organizaciones de salud y de la literatura científica, no encontramos evidencia de que la pendimetalina esté asociada con la enfermedad renal crónica en los humanos. Encontramos que las publicaciones concernientes al perfil toxicológico de la pendimetalina son limitadas, en lo que se relaciona al riñón. La ausencia de información en la MSDS química, en las afirmaciones de las organizaciones de salud y en la literatura no permite sacar ninguna conclusión concerniente a la asociación entre la pendimetalina y el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

1. Arrowood MJ, Mead JR, Xie L, You X. In vitro anticryptosporidial activity of dinitroaniline herbicides. *FEMS Microbiol Lett.* 1996 Mar 1; 136(3):245-9. PubMed PMID: 8867379.

TERBUTRINA

1) Ingrediente activo: Terbutrina, CAS #: 886-50-0

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

The appropriate MSDS could not be located.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de un perfil toxicológico de la ATSDR para la Terbutrina.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No hay ningún perfil para la Terbutrina en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

Una revisión de la literatura científica resultó en una recuperación total de 2 citas. De las 2 citas revisadas, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 0 estudios epidemiológicos en humanos, 0 estudios toxicológicos en humanos y 0 estudios toxicológicos en animales.

Estudios epidemiológicos

No se encontraron estudios epidemiológicos que mostraran una asociación entre la exposición a la Terbutrina y el daño renal.

Toxicología - Humanos

No se encontraron estudios toxicológicos en humanos que mostraran una asociación entre la Terbutrina y el daño renal.

Toxicología - Animales

No se encontraron estudios toxicológicos en animales que mostraran una asociación entre la Terbutrina y el daño renal.

4) Resumen

Con base en nuestra revisión acumulada de las afirmaciones de las organizaciones de salud y de la literatura científica, no encontramos evidencia de que la Terbutrina esté asociada con la enfermedad renal crónica en humanos. Encontramos publicaciones limitadas concernientes al perfil toxicológico de la Terbutrina, en lo que se relaciona al riñón. La ausencia de información en la MSDS química, en las afirmaciones de las organizaciones de salud y en la literatura no permite sacar ninguna conclusión concerniente a la asociación entre la Terbutrina y el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

Ninguna.

**AGROQUÍMICOS POTENCIALMENTE USADOS
EN ISA EN EL PASADO**

BROMADIOLONA

1) Ingrediente activo: Bromadiolona, CAS #: 28772-56-7

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No existe información en la MSDS que indique que la bromadiolona esté asociada con el daño renal en humanos o animales.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de un perfil toxicológico de la ATSDR para la Bromadiolona.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No se dispone de un perfil para la bromadiolona en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

En la revisión de la literatura científica se encontró un total de 4 citas. De las 4 citas revisadas, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 0 estudios epidemiológicos en humanos, 0 estudios toxicológicos en humanos, y 2 estudios toxicológicos en animales.

Estudios epidemiológicos

No se encontraron estudios epidemiológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición a la Bromadiolona y el daño renal.

Toxicología - Humanos

No se encontraron estudios toxicológicos en humanos que mostraran una asociación entre la Bromadiolona y el daño renal.

Toxicología - Animales

Los efectos de la bromadiolona en los órganos y tejido del coipú (*Myocastor coypus*) fueron objeto de un estudio. Se encontró que la Bromadiolona dañó los eritrocitos, lo cual resultó en una probable saturación de transferina, un depósito de hierro en el tejido conectivo y en unas pocas células de los túbulos proximales de los riñones y un mayor almacenamiento de ferritina en el bazo. (1)

En otro estudio, ratas (*rattus norvegicus*) recibieron una dosis oral del rodenticida Bromadiolona y se encontró que el compuesto desapareció lentamente del organismo. Los niveles de Bromadiolona en los riñones fueron levemente más altos que los observados en el plasma, con una vida media más larga, aunque más baja que las observadas en el hígado. (2)

4) Resumen

Con base en nuestra revisión acumulada de las afirmaciones de las organizaciones de salud y de la literatura científica, no encontramos evidencia de que la Bromadiolona esté asociada con la enfermedad renal crónica en humanos. Encontramos publicaciones limitadas concernientes al perfil toxicológico de la Bromadiolona, en lo que se relaciona al riñón. Estas referencias, además de la MSDS química y las afirmaciones de las organizaciones de salud, sugieren que existe evidencia limitada de que la Bromadiolona esté asociada con daños renales en humanos o animales.

5) Referencias

1. Jeantet AY, Truchet M, Naulleau G, Martoja R. [Effects of bromadiolone on some organs and tissues (liver, kidney, spleen, blood) of coypu (*Myocastor coypus*)]. C R Acad Sci III. 1991; 312(4):149-56. French. PubMed PMID: 1901755.
2. Kamil N. Kinetics of bromadiolone, anticoagulant rodenticide, in the Norway rat (*Rattus norvegicus*). Pharmacol Res Commun. 1987 Nov; 19(11):767-75. PubMed PMID: 3444841.

CLOROCEL

1) Ingrediente activo: Óxido de aluminio (alúmina), CAS #: 1344-28-1

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No existe información en la MSDS que indique que el Clorocel esté asociado con el daño renal en humanos o animales.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de un perfil toxicológico de la ATSDR para el óxido de aluminio.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No existe información en el perfil de la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos que indique que la exposición al óxido de aluminio esté asociada con el daño renal en humanos.

3) Literatura

La revisión de la literatura científica resultó en la recuperación total de 122 citas. De las 122 citas revisadas, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 0 estudios epidemiológicos en humanos, 0 estudios toxicológicos en humanos, y 1 estudio toxicológico en animales.

Estudios epidemiológicos

No se encontraron estudios epidemiológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición al óxido de aluminio y el daño renal.

Toxicología - Humanos

No se encontraron estudios toxicológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición al óxido de aluminio y el daño renal.

Toxicología - Animales

En un estudio, alúmina rociada con plasma en discos de acero inoxidable tipo 316L fue implantada en ratas Sprague-Dawley durante seis meses, después de lo cual se examinó el hígado, los testículos y los riñones y se encontró que había aumentado considerablemente la concentración de iones de aluminio. El estudio no indica si se sacaron algunas conclusiones acerca de la toxicidad del óxido de aluminio. (1)

4) Resumen

Con base en nuestra revisión acumulada de las afirmaciones de las organizaciones de salud y de la literatura científica, no encontramos ninguna evidencia de que la exposición al óxido de aluminio esté asociada con la enfermedad renal crónica en humanos. Se ha publicado un acervo de literatura limitada concerniente al perfil toxicológico del óxido de aluminio, en lo que se relaciona al riñón. La ausencia de información en la MSDS química, en las afirmaciones de las

organizaciones de salud y en la literatura no permite sacar ninguna conclusión concerniente a la asociación entre la exposición al óxido de aluminio y el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

1) Drummond JL, Simon MR, Woodman JL, Brown SD. Aluminum ion deposition in rat tissues following implantation of a ceramic-metal disc. *Biomater Med Devices Artif Organs*. 1983; 11(2-3):147-59. PubMed PMID: 6667321.

COUMATETRALIL

1) Ingrediente activo: Coumatetralil, CAS #: 5836-29-3

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No existe información en la MSDS que indique que el Coumatetralil esté asociado con el daño renal en humanos o animales.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de un perfil toxicológico de la ATSDR para el Coumatetralil.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No existe ningún perfil para el Coumatetralil en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

La revisión de la literatura científica resultó en una recuperación total de 1 cita. De 1 cita revisada, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 0 estudios epidemiológicos en humanos, 0 estudios toxicológicos en humanos, y 0 estudios toxicológicos en animales.

Estudios epidemiológicos

No se encontraron estudios epidemiológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición al Coumatetralil y el daño renal.

Toxicología - Humanos

No se encontraron estudios toxicológicos en humanos que mostraran una asociación entre el Coumatetralil y el daño renal.

Toxicología - Animales

No se encontraron estudios toxicológicos en animales que mostraran una asociación entre el Coumatetralil y el daño renal.

4) Resumen

Con base en nuestra revisión acumulada de las afirmaciones de las organizaciones de salud y de la literatura científica, no encontramos evidencia de que el Coumatetralil esté asociado con la enfermedad renal crónica en humanos. Descubrimos que existe una cantidad de publicaciones limitada concerniente al perfil toxicológico del Coumatetralil, en lo que se relaciona al riñón. La ausencia de información en la MSDS química, en las afirmaciones de las organizaciones de salud y en la literatura no permite sacar ninguna conclusión concerniente a la asociación entre el Coumatetralil y el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

Ninguna.

DBCP

1) Ingrediente activo: 1,2-dibromo-3-cloropropano, CAS #: 96-12-8

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No se pudo encontrar la MSDS apropiada.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

El perfil toxicológico indica que el riñón es un órgano diana para el DBCP. Los productos de descomposición del DBCP pueden ocasionar efectos perjudiciales en el hígado, riñones y órganos reproductivos. Las ratas o ratones que ingirieron grandes cantidades de DBCP tuvieron daños en el estómago, hígado y riñones, además de que se encontró cáncer de estómago y riñones en animales que fueron alimentados con DBCP por largos períodos. Después de exposiciones elevadas, los animales de estudio desarrollaron cicatrización de los riñones, nefritis y lesiones renales.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por siglas en inglés)

El NIOSH considera que el riñón es un órgano diana para el DBCP y también afirma que el DBCP causa lesiones renales, aunque no especifica el grado.

3) Literatura

En una revisión de la literatura científica se encontró un total de 48 citas. De las 48 citas revisadas, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 0 estudios epidemiológicos en humanos, 2 estudios toxicológicos en humanos y 16 estudios toxicológicos en animales.

Estudios epidemiológicos

No se encontró ningún estudio epidemiológico en humanos que mostrara una asociación entre la exposición al DBCP y el daño renal.

Toxicología - Humanos

Un artículo revisó los datos que demuestran la toxicidad reproductiva del DBCP. El artículo afirma que el DBCP se ha utilizado muchísimo como nematocida en los Estados Unidos y que se está usando actualmente en algunos países más. Tiene efectos espermatogénicos y también es depresor del SNC, tóxico para el hígado y el riñón e irritante de la piel, los ojos y el sistema respiratorio, así como un carcinógeno probable. (1)

Un experimento estudió los efectos del DBCP en las células HL60 y LLC-PK1. El DBCP (30-300 micromol/L) causó un aumento, dependiente de la concentración, en los niveles de roturas de una sola hebra del ADN en ambas líneas de células, así como en células tubulares proximales renales cultivadas. Estos descubrimientos in vitro pueden ser de importancia para el desarrollo in vivo de la toxicidad inducida por el DBCP. (2)

Toxicología – Animales

Varios artículos investigaron los efectos de la inyección subcutánea de DBCP sobre el sistema urogenital de la rata macho. Los principales resultados mostraron que, después de la inyección subcutánea de DBCP, los sujetos animales experimentaron daño general en los riñones (3,4, 5, 6), lesiones tóxicas en los riñones (7, 8, 9) o necrosis renal (10, 11, 12), entre otros síntomas.

Otro estudio examinó la carcinogénesis de los vapores. Los autores manifestaron que el vapor de DBCP se asoció con nefropatía tubular tóxica en ratones y ratas, tanto machos como hembras. (13) Varios estudios in vivo concluyeron que el DBCP es genotóxico y que puede inducir daños en el ADN de los riñones. (22, 23, 24, 16, 25) Varios artículos que investigaban una variedad de temas observan que el DBCP es tóxico o perjudicial para el riñón (14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21).

4) Resumen

Después que revisamos un cúmulo de afirmaciones hechas por organizaciones de salud y publicadas en la literatura científica, encontramos evidencia limitada de que el DBCP está asociado con la enfermedad renal crónica en humanos. Descubrimos que existe una cantidad moderada de publicaciones concernientes al perfil toxicológico del DBCP, en lo que se relaciona con el riñón. Estas referencias, además de las afirmaciones de la MSDS química y las organizaciones de salud, sugieren que existe buena evidencia de que el DBCP está asociado con el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

- 1) Teitelbaum DT. The toxicology of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP): a brief review. *Int J Occup Environ Health*. 1999 Apr-Jun; 5(2):122-6. Review. PubMed PMID: 10330513.
- 2) Wiger R, Holme JA, Hongslo JK, Brunborg G, Haug K, Rodilla V, Dybing E, Sørderlund EJ. Single-strand breaks, cell cycle arrest and apoptosis in HL-60 and LLCPK1 cells exposed to 1,2-dibromo-3-chloropropane. *Cell Biol Toxicol*. 1998 Aug; 14(4):267-82. PubMed PMID: 9733282.
- 3) Låg M, Sørderlund EJ, Omichinski JG, Brunborg G, Holme JA, Dahl JE, Nelson SD, Dybing E. Effect of bromine and chlorine positioning in the induction of renal and testicular toxicity by halogenated propanes. *Chem Res Toxicol*. 1991 Sep-Oct; 4(5):528-34. PubMed PMID: 1793801.
- 4) Saegusa J. Age-related susceptibility to dibromochloropropane. *Toxicol Lett*. 1987 Mar; 36(1):45-50. PubMed PMID: 3564068.
- 5) Kluwe WM. Chemical modulation of 1,2-dibromo-3-chloropropane toxicity. *Toxicology*. 1983 Jul-Aug; 27(3-4):287-99. PubMed PMID: 6623477.
- 6) Jones AR, Fakhouri G, Gadiel P. The metabolism of the soil fumigant 1,2-dibromo-3-chloropropane in the rat. *Experientia*. 1979 Nov 15; 35(11):1432-4. PubMed PMID: 510467.

- 7) Saegusa J. Cumulative effects of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) on kidney and testis. *Ind Health*. 1989; 27(2):49-58. PubMed PMID: 2745161.
- 8) Kluwe WM, Greenwell A, Harrington F. Relationship of tissue nonprotein/sulfhydryls to the acute toxic effects of 1,2-dibromo-3-chloropropane. *J Pharmacol Exp Ther*. 1982 Feb; 220(2):399-405. PubMed PMID: 7057399.
- 9) Reznik G, Stinson SF, Ward JM. Respiratory pathology in rats and mice after inhalation of 1,2-dibromo-3-chloropropane or 1,2 dibromoethane for 13 weeks. *Arch Toxicol*. 1980 Dec; 46(3-4):233-40. PubMed PMID: 7016076.
- 10) Söderlund EJ, Låg M, Holme JA, Brunborg G, Omichinski JG, Dahl JE, Nelson SD, Dybing E. Species differences in kidney necrosis and DNA damage, distribution and glutathione-dependent metabolism of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP). *Pharmacol Toxicol*. 1990 Apr; 66(4):287-93. PubMed PMID: 2371234.
- 11) Kluwe WM, Weber H, Greenwell A, Harrington F. Initial and residual toxicity following acute exposure of developing male rats to dibromochloropropane. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1985 Jun 15; 79(1):54-68. PubMed PMID: 4049407.
- 12) Kluwe WM, Gupta BN, Lamb JC 4th. The comparative effects of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) and its metabolites, 3-chloro-1,2-propanoxide (epichlorohydrin), 3-chloro-1,2-propanediol (alphachlorohydrin), and oxalic acid, on the urogenital system of male rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1983 Aug; 70(1):67-86. PubMed PMID: 6612740.
- 13) National Toxicología Program. Carcinogenesis Bioassay of 1,2-Dibromo-3-chloropropane (CAS No. 96-12-8) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Study). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*. 1982 Mar;206: 1-174. PubMed PMID: 12778229.
- 14) Weber GL, Steenwyk RC, Nelson SD, Pearson PG. Identification of N-acetylcysteine conjugates of 1,2-dibromo-3-chloropropane: evidence for cytochrome P450 and glutathione mediated bioactivation pathways. *Chem Res Toxicol*. 1995 Jun;8(4):560-73. PubMed PMID: 7548736.
- 15) Humphreys WG, Kim DH, Guengerich FP. Isolation and characterization of N7-guanyl adducts derived from 1,2-dibromo-3-chloropropane. *Chem Res Toxicol*. 1991 Jul-Aug; 4(4):445-53. PubMed PMID: 1912332.
- 16) Låg M, Omichinski JG, Söderlund EJ, Brunborg G, Holme JA, Dahl JE, Nelson SD, Dybing E. Role of P-450 activity and glutathione levels in 1,2-dibromo-3-chloropropane tissue distribution, renal necrosis and in vivo DNA damage. *Toxicología*. 1989 Jun 16; 56(3):273-88. PubMed PMID: 2734806.
- 17) Russell LA. 1,2-Dibromo-3-chloropropane (DBCP)-induced nuclear atypia in rat kidney. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 1989 Mar-Apr; 9(2):145-57. PubMed PMID: 2732909.

- 18) Låg M, Søderlund EJ, Omichinski JG, Nelson SD, Dybing E. Metabolism of selectively methylated and deuterated analogs of 1,2-dibromo-3-chloropropane: role in organ toxicity and mutagenicity. *Chem Biol Interact.* 1989; 69(1):33-44. PubMed PMID: 2914329.
- 19) Brunborg G, Holme JA, Søderlund EJ, Omichinski JG, Dybing E. An automated alkaline elution system: DNA damage induced by 1,2-dibromo-3-chloropropane in vivo and in vitro. *Anal Biochem.* 1988 Nov 1; 174(2):522-36. PubMed PMID: 3239754.
- 20) Kluwe WM. Effects of partial hepatectomy on organ-specific toxic response to 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP). *J Appl Toxicol.* 1983 Aug; 3(4):167-74. PubMed PMID: 6643914.
- 21) Pearson PG, Søderlund EJ, Dybing E, Nelson SD. Metabolic activation of 1,2-dibromo-3-chloropropane: evidence for the formation of reactive episulfonium ion intermediates. *Biochemistry.* 1990 May 22; 29(20):4971-81. PubMed PMID: 2364069.
- 22) Sasaki YF, Saga A, Akasaka M, Ishibashi S, Yoshida K, Su YQ, Matsusaka N, Tsuda S. Detection of in vivo genotoxicity of haloalkanes and haloalkenes carcinogenic to rodents by the alkaline single cell gel electrophoresis (comet) assay in multiple mouse organs. *Mutat Res.* 1998 Nov 9; 419(1-3):13-20. PubMed PMID: 9804871.
- 23) Brunborg G, Søderlund EJ, Holme JA, Dybing E. Organ-specific and transplacental DNA damage and its repair in rats treated with 1,2-dibromo-3-chloropropane. *Chem Biol Interact.* 1996 Jun; 101(1):33-48. PubMed PMID: 8665617.
- 24) Holme JA, Søderlund J, Låg M, Brunborg G, Dybing E. Prevention of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP)-induced kidney necrosis and testicular atrophy by 3-aminobenzamide. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1991 Aug; 110(1):118-28. PubMed PMID: 1908144.
- 25) Heindel JJ, Berkowitz AS, Kyle G, Luthra R, Bruckner JV. Assessment in rats of the gonadotoxic and hepatorenal toxic potential of dibromochloropropane (DBCP) in drinking water. *Fundam Appl Toxicol.* 1989 Nov; 13(4):804-15. PubMed PMID: 2620797.

DIAZINÓN

1) Ingrediente activo: Diazinón, CAS #: 333-41-5

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No hay ninguna información en la MSDS que indique una asociación entre el Diazinón y el daño renal en humanos o animales.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

El perfil toxicológico del diazinón indica que la toxicidad sistémica de la exposición al diazinón se puede más que todo atribuir a sus efectos sobre el sistema nervioso y a consecuencia de la inhibición de la AChE. En exposiciones agudas, se observó daño renal. El perfil hace referencia a un estudio toxicológico en humanos sobre la intoxicación aguda con diazinón, en el que se observaron en las autopsias petequias y equimosis submucosas del riñón y las raras petequias y equimosis del tracto renal y la corteza renal.

El perfil también menciona estudios en animales en los que la exposición a una sola dosis de diazinón resultó en oliguria, aciduria y hematuria en ratas, entre otros efectos renales, tales como tumefacción tubular, congestión de los bucles capilares, glucosuria, proteinuria y hematuria.

Los perros sabuesos Beagle tratados con 5 mg/kg durante 8 meses exhibieron congestión corticomedular del riñón y adhesiones capsulares. Un perro que murió debido a la exposición a 10 mg/kg/día de diazinón mostró nefritis crónica localizada, atrofia tubular y glomérulos con infiltraciones fibrosas.

Sin embargo, el perfil también observa que otros estudios con animales (conejos, ratas Sprague-Dawley, perros sabuesos Beagle) sugieren que no hay ninguna evidencia histológica o bruta de daño a los riñones inducido por el tratamiento después de la exposición oral al diazinón.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No se dispone de información en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos que indique una asociación entre el diazinón y el daño renal en los humanos.

3) Literatura

En una revisión de la literatura científica se encontró un total de 19 citas. De las 19 citas reseñadas, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 0 estudios epidemiológicos en humanos, 2 estudios toxicológicos en humanos y 7 estudios toxicológicos en animales.

Estudios epidemiológicos

No se encontró ningún estudio epidemiológico en humanos que mostrara una asociación entre la exposición al diazinón y el daño renal.

Toxicología - Humanos

Un estudio examinó los síntomas de agricultores expuestos a residuos de plaguicidas y encontró que las personas expuestas se quejaban de disfunciones del hígado y los riñones y de ITR, lo que sugiere que la exposición prolongada a plaguicidas múltiples puede estar relacionada con efectos renales, tales como sensación de ardor al orinar. (2) Otro estudio de 1994 sugiere que la insuficiencia renal debido a la intoxicación con organofosforados es muy rara. (4)

Toxicología - Animales

Un estudio examinó los efectos histopatológicos e histoquímicos de las exposiciones elevadas y bajas al diazinón en conejos. Los efectos renales, tales como un mayor contenido de glucógeno en la cápsula de Bowman y mayor actividad de la AChE en las células glomerulares, fueron más pronunciados en el nivel de mayor exposición. (1) Otros tres estudios, en los que se administraron dosis orales de diazinón a ratas, encontró la máxima concentración de diazinón en los riñones después de la administración, en comparación con los tejidos del hígado, el riñón y el cerebro. (3, 6, 7) Un estudio observó que las concentraciones renales eran 500 veces mayores que las del hígado, y 11 veces mayores que en el cerebro ocho horas después de dosificar a las ratas con 100 mg de diazinón por kg de peso corporal. (7)

En un estudio de terneros, la toxicidad del diazinón fue potenciada en los terneros que sufrían de lesiones tubulares renales inducidas por la exposición al cloruro mercúrico. (5) Sin embargo, en un estudio anterior efectuado con ratas, se observaron cambios estructurales y funcionales leves en el hígado y los testículos de ratas después de una sola administración intraperitoneal de diazinón (21.6 mg/kg), aunque el riñón no mostró ninguna lesión patológica. (8)

4) Resumen

Después de revisar un cúmulo de afirmaciones hechas por organizaciones de salud y publicadas en la literatura científica, encontramos evidencia limitada de que el diazinón está asociado con la enfermedad renal crónica en humanos. Descubrimos que existe una cantidad limitada de publicaciones concernientes al perfil toxicológico del diazinón, en lo que se relaciona con el riñón. Estas referencias, además de las afirmaciones de la MSDS química y las organizaciones de salud, sugieren que existe una evidencia limitada de que el diazinón está asociado con el daño renal en humanos o animales. Aunque inicialmente se alertó que esta sustancia química podía causar daños renales, una revisión más concienzuda de las publicaciones ha demostrado que sólo hay evidencia limitada de que existe una relación causal.

5) Referencias

- 1) Yehia MA, El-Banna SG, Okab AB. Diazinon toxicity affects histophysiological and biochemical parameters in rabbits. *Exp Toxicol Pathol*. 2007 Nov; 59(3-4):215-25. Epub 2007 Oct 22. PMID: 17933502
- 2) Azmi MA, Naqvi SN, Azmi MA, Aslam M. Effect of pesticide residues on health and different enzyme levels in the blood of farm workers from Gadap (rural area) Karachi-Pakistan. *Chemosphere*. 2006 Sep; 64(10):1739-44. Epub 2006 Feb 20. PMID: 16487989

- 3) Wu HX, Evreux-Gros C, Descotes J. Diazinon toxicokinetics, tissue distribution and anticholinesterase activity in the rat. *Biomed Environ Sci.* 1996 Dec; 9(4):359-69. PMID: 8988804.
- 4) Abend Y, Goland S, Evron E, Sthoeger ZM, Geltner D. Acute renal failure complicating organophosphate intoxication. *Ren Fail.* 1994;16(3):415-7. Review. PMID: 8059024
- 5) Abdelsalam EB, Ford EJ. The effect of induced liver, kidney and lung lesions on the toxicity of levamisole and diazinon in calves. *J Comp Pathol.* 1987 Nov; 97(6):619-27. PMID: 3443686
- 6) Tomokuni K, Hasegawa T, Hirai Y, Koga N. The tissue distribution of diazinon and the inhibition of blood cholinesterase activities in rats and mice receiving a single intraperitoneal dose of diazinon. *Toxicología.* 1985 Oct; 37(1-2):91-8. PMID: 4060172
- 7) Tomokuni K, Hasegawa T. Diazinon concentrations and blood cholinesterase activities in rats exposed to diazinon. *Toxicol Lett.* 1985 Apr; 25(1):7-10. PMID: 3992605
- 8) Dikshith TS, Behari JR, Datta KK, Mathur AK. Effect of diazinon in male rats. Histopathological and biochemical studies. *Environ Physiol Biochem.* 1975; 5(5):293-9. PMID: 1193042 [PubMed - indexed for MEDLINE]

FURADÁN

- 1) Ingrediente activo:** Carbofurán, CAS #: 1563-66-2 (44% por peso)
Ingrediente inactivo: Propilenglicol, CAS #: 57-55-6 (5% por peso)

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No existe ninguna información en la MSDS que indique que el ingrediente activo, carbofurán, se asocie con daños renales en humanos o animales. La MSDS sí manifiesta que, en los animales de laboratorio, la sobreexposición repetida al propilenglicol, el ingrediente inactivo, puede producir depresión del sistema nervioso central, hemólisis y daño mínimo a los riñones. No se menciona daño renal en humanos debido a la exposición al propilenglicol. (Nota: el ingrediente inactivo propilenglicol constituye únicamente el 5% por peso del compuesto químico).

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de ningún perfil toxicológico de la ATSDR para el carbofurán.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No hay ningún perfil en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos que indique que la exposición al carbofurán está asociada con el daño renal en humanos.

3) Literatura

En una revisión de la literatura científica se encontró un total de 20 citas. De las 20 citas revisadas, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 1 estudio epidemiológico en humanos, 0 estudios toxicológicos en humanos y 2 estudios toxicológicos en animales.

Estudios epidemiológicos

Un estudio se propuso determinar los efectos sobre la salud ocasionados por la exposición a varios plaguicidas, (entre ellos el carbofurán) en trabajadores de plantas de Pakistán midiendo los biomarcadores de la sangre, el hígado y el riñón. Se encontró que los niveles plasmáticos de cipermetrina, endosulfán, imidacloprida, tiodicarb, carbofurán y metamidofós eran mayores que la ingesta diaria permisible. La AST, ALT, creatinina, GGT, malondialdehído, antioxidantes totales y la PRC en el suero se encontraron significativamente aumentados entre los trabajadores de plantas pequeñas y medianas de formulación de plaguicidas, en comparación con los trabajadores de unidades industriales grandes y los de control ($p < 0.001$). Este estudio reveló que las prácticas peligrosas entre los trabajadores industriales de plantas pequeñas y medianas de plaguicidas ocasionan un aumento significativo en la exposición a plaguicidas, estrés oxidativo y desarreglo de la función hepática y renal. (1)

Toxicología - Humanos

No se encontró ningún estudio toxicológico en humanos que mostrara una asociación entre la exposición al carbofurán y el daño renal.

Toxicología - Animales

En un estudio toxicológico, se alimentaron ratas con residuos de carbofurán adheridos a habas. Se encontró que los metabolitos carbofurán fenol y carbofurán 3-hidroxi se excretaban en la orina. Las transaminasas séricas y el nitrógeno de urea en la sangre estaban significativamente elevados, lo que indicaba lesión en las estructuras hepáticas y renales. (2)

Otro estudio examinó la penetración dérmica del Carbofurán en ratas Fischer. Tanto en ratas jóvenes como en adultas, el riñón mostró la máxima razón de concentración de tejido a sangre. (3)

4) Resumen

Después de revisar un cúmulo de afirmaciones hechas por organizaciones de salud y publicadas en la literatura científica, encontramos evidencia limitada de que la exposición al Carbofurán está asociada con la enfermedad renal crónica en humanos. Descubrimos que existe una cantidad limitada de publicaciones concernientes al perfil toxicológico del Carbofurán, en lo que se relaciona con el riñón. Estas referencias, además de las afirmaciones de la MSDS química y las organizaciones de salud, sugieren que existe una evidencia limitada de que la exposición al Carbofurán está asociada con el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

- 1) Khan DA, Hashmi I, Mahjabeen W, Naqvi TA. Monitoring health implications of pesticide exposure in factory workers in Pakistan. *Environ Monit Assess*. 2009 Aug 8. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19669582.
- 2) Mostafa IY, Zayed SM, Farghaly M, Mahdy F. Bioavailability to rats and toxicity in mice of carbofuran residues bound to faba beans. *J Environ Sci Health B*. 1992 Aug; 27(4):399-405. PubMed PMID: 1527362.
- 3) Shah PV, Fisher HL, Month NJ, Sumler MR, Hall LL. Dermal penetration of carbofuran in young and adult Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health*. 1987; 22(2):207-23. PubMed PMID: 3669102.

HEXAXINONA

1) Ingrediente activo: Hexaxinona, CAS #: 51235-04-2

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No existe información en la MSDS que indique que la Hexaxinona está asociada con el daño renal en humanos o animales.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de un perfil toxicológico de la ATSDR para la Hexaxinona.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No existe un perfil para la Hexaxinona en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

La revisión de la literatura científica resultó en una recuperación total de 0 citas.

Estudios epidemiológicos

No se encontraron estudios epidemiológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición a la hexaxinona y el daño renal.

Toxicología - Humanos

No se encontraron estudios toxicológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición a la hexaxinona y el daño renal.

Toxicología - Animales

No se encontraron estudios toxicológicos en animales que mostraran una asociación entre la exposición a la hexaxinona y el daño renal.

4) Resumen

Con base en nuestra revisión acumulada de las afirmaciones de las organizaciones de salud y de la literatura científica, no encontramos ninguna evidencia de que la exposición a la Hexaxinona está asociada con la enfermedad renal crónica en humanos. No hay publicaciones concernientes al perfil toxicológico de la Hexaxinona, en lo que se relaciona al riñón. La ausencia de información en la MSDS química, en las afirmaciones de las organizaciones de salud y en la literatura no permite sacar ninguna conclusión concerniente a la asociación entre la exposición a la Hexaxinona y el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

Ninguna.

LORSBÁN

1) Ingrediente activo: Clorpirifós, CAS #: 2921-88-2

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No existe ninguna información en la MSDS que indique que el Lorsbán se asocie con daños renales en humanos.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

El perfil toxicológico indica que se han observado cambios de la frecuencia urinaria en humanos expuestos al clorpirifós, aunque no se descubrieron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de enfermedades renales en los grupos expuestos, en comparación con los controles equiparados. En ratas expuestas a 0, 0.075, 0.148 ó 0.295 mg/m³ de clorpirifós durante 6 horas al día, 5 días a la semana por 13 semanas, no hubo ninguna diferencia en la química de la orina ni cambios en el peso o la histopatología de los riñones, en comparación con un grupo de control. No se encontraron datos sobre los efectos renales en animales después de la exposición de duración aguda o crónica al clorpirifós.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No hay ninguna información en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos que indique que el clorpirifós esté asociado con el daño renal en humanos.

3) Literatura

En una revisión de la literatura científica se encontró un total de 33 citas. De las 33 citas revisadas, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 0 estudios epidemiológicos en humanos, 2 estudios toxicológicos en humanos y 6 estudios toxicológicos en animales.

Estudios epidemiológicos

No se encontró ningún estudio epidemiológico en humanos que muestre una asociación entre la exposición al clorpirifós y el daño renal.

Toxicología - Humanos

En un caso de intoxicación con organofosforados, las concentraciones en el riñón fueron mayores que en los demás tejidos. (3) Otro estudio examinó a un paciente con enfermedad renal terminal (ERT) que intentó suicidarse con una sobredosis de clorpirifós y mostró signos de síndrome intermedio (SI) 45 horas después. (4)

Toxicología - Animales

Un estudio que examinó ratas Wistar a las que se administraron dosis diarias de 5 mg/kg de peso corporal o de 10 mg/kg de peso corporal de clorpirifós hasta por ocho semanas. Los cambios observados fueron principalmente una reducción del glomérulo en la etapa inicial del tratamiento, dilatación tubular, hiperplasia glomerular, hipertrofia del epitelio tubular,

degeneración de glomérulos y túbulos renales, deposición de sustancias positivas a la eosina en los glomérulos y túbulos renales e infiltración de leucocitos. (1) Otros estudios confirman síntomas observables de nefrotoxicidad en ratas expuestas al clorpirifós. (5, 6) En uno de estos estudios, las ratas alimentadas con frijoles de soya contaminados con clorpirifós exhibieron un hemograma deficiente y función hepática y renal disminuida. (5) En otro estudio, ratas albinas exhibieron necrosis de algunos de los túbulos seminíferos de los testículos y tumefacción turbia de los túbulos contorneados del riñón. (8)

En un estudio de 344 ratas Fischer macho, se encontró que el clorpirifós aumentaba la expresión de la glucoproteína P, una proteína que se cree participa en la desintoxicación de los xenobióticos, en los grandes ductos biliares del hígado y en la región tubular proximal del riñón. (7)

Sin embargo, en otros estudios de ratas tratadas con clorpirifós (CPF) y con carbaril (CAR), solos o en combinación, no se observaron cambios histopatológicos en los tejidos del hígado y el riñón. (2)

4) Resumen

Después de revisar un cúmulo de afirmaciones hechas por organizaciones de salud y publicadas en la literatura científica, encontramos evidencia limitada de que la exposición al clorpirifós está asociada con la enfermedad renal crónica en humanos. Descubrimos que existe una cantidad moderada de publicaciones concernientes al perfil toxicológico del clorpirifós, en lo que se relaciona con el riñón. Estas referencias, además de las afirmaciones de la MSDS química y las organizaciones de salud, sugieren que existe una evidencia limitada de que el clorpirifós está asociado con el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

- 1) Tripathi S, Srivastav AK. Nephrotoxicity induced by long-term oral administration of different doses of chlorpyrifos. *Toxicol Ind Health*. 2010 May 26. [Epub ahead of print] PMID: 20504822 [PubMed - as supplied by publisher]
- 2) Wang HP, Liang YJ, Long DX, Chen JX, Hou WY, Wu YJ. Metabolic profiles of serum from rats after subchronic exposure to chlorpyrifos and carbaryl. *Chem Res Toxicol*. 2009 Jun; 22(6):1026-33. PMID: 19522548 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 3) Tarbah FA, Shaheen AM, Benomran FA, Hassan AI, Daldrup T. Distribution of dimethoate in the body after a fatal organophosphate intoxication. *Forensic Sci Int*. 2007 Aug 6; 170(2-3):129-32. Epub 2007 Jul 23. PMID: 17643882 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 4) Lee F, Lin JL. Intermediate syndrome after organophosphate intoxication in patient with end-stage renal disease. *Ren Fail*. 2006; 28(2):197-200. PMID: 16538982 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- 5) Zayed SM, Farghaly M, El-Maghraby S. Fate of ¹⁴C-chlorpyrifos in stored soybeans and its toxicological potential to mice. *Food Chem Toxicol.* 2003 Jun; 41(6):767-72.PMID: 12738182 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 6) Oncu M, Gultekin F, Karaöz E, Altuntas I, Delibas N. Nephrotoxicity in rats induced by chlorpyrifos-ethyl and ameliorating effects of antioxidants. *Hum Exp Toxicol.* 2002 Apr; 21(4):223-30.PMID: 12099624 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 7) Lanning CL, Fine RL, Sachs CW, Rao US, Corcoran JJ, Abou-Donia MB. Chlorpyrifos oxon interacts with the mammalian multidrug resistance protein, P-glycoprotein. *J Toxicol Environ Health.* 1996 Mar; 47(4):395-407.PMID: 8600291 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 8) Mikhail TH, Aggour N, Awadallah R, Boulos MN, El-Dessoukey EA, Karima AI. Acute toxicity of organophosphorus and organochlorine insecticides in laboratory Animals. *Z Ernährungswiss.* 1979 Dec; 18(4):258-68.PMID: 95070 [PubMed - indexed for MEDLINE]

MSMA

1) Ingrediente activo: Metanoarsonato monosódico (MSMA), CAS #: 2163-80-6

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

La MSDS indica que la sobreexposición prolongada a MSMA puede afectar los riñones, pero no especifica la extensión del daño.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de un perfil toxicológico de la ATSDR para MSMA.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No existe un perfil para MSMA en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

La revisión de la literatura científica resultó en una recuperación total de 24 citas. De las 24 citas revisadas, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 0 estudios epidemiológicos en humanos, 1 estudio toxicológico en humanos, y 1 estudio toxicológico en animales.

Estudios epidemiológicos

No se encontraron estudios epidemiológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición al MSMA y el daño renal.

Toxicología - Humanos

Un estudio de caso identificó a un hombre de 20 años que intentó suicidarse bebiendo aproximadamente 500 ml de una solución de metanoarsenato monosódico (MSMA) al 16%. Vomitó 10 o más veces y fue ingresado a la unidad de cuidados intensivos con shock inminente e invasión precoz del hígado y los riñones. (1)

Toxicología - Animales

MSMA fue administrado por vía oral a conejos blancos machos adultos de Nueva Zelanda que pesaban 2.5-3kg durante un período de 40 días para estudiar los efectos histopatológicos potenciales. Las dosis fueron administradas con cantidades de 5, 10 o 20mg/kg de MSMA. Las lesiones primarias incluyeron degeneración celular hepática, inflamación periportal, nefrosis tubular renal, nefritis intersticial e hiperemia vascular. La severidad de las lesiones varió por dosis. (2)

4) Resumen

Con base en nuestra revisión acumulada de las afirmaciones de las organizaciones de salud y la literatura científica, encontramos evidencia de que la exposición al MSMA está asociada con la enfermedad renal crónica en humanos. Existen publicaciones limitadas concernientes al perfil

toxicológico del MSMA, en lo que se relaciona al riñón. Estas referencias, además de la MSDS química y las afirmaciones de las organizaciones de salud, sugieren que existe una evidencia limitada de que la exposición al MSMA está asociada con el daño renal en humanos o animales. Aunque inicialmente se alertó que esta sustancia química podía causar daños renales, una revisión más concienzuda de las publicaciones ha demostrado que sólo hay evidencia limitada de que existe una relación causal.

5) Referencias

- 1) Shum S, Whitehead J, Vaughn L, Shum S, Hale T. Chelation of organoarsenate with dimercaptosuccinic acid. *Vet Hum Toxicol.* 1995 Jun; 37(3):239-42. PubMed PMID: 7571355.
- 2) Jaghabir MT, Abdelghani AA, Anderson AC. Histopathological effects of monosodium methanearsonate (MSMA) on New Zealand white rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Bull Environ Contam Toxicol.* 1989 Feb; 42(2):289-93. PubMed PMID: 2920237.

NOVUCRÓN

1) Ingrediente activo: Monocrotofós, CAS #: 6923-22-4

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No existe ninguna información en la MSDS que indique que el Novucrón se asocie con daños renales en humanos o animales.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de ningún perfil toxicológico de la ATSDR para el monocrotofós.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No hay ninguna información en el perfil de la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos que indique que el monocrotofós está asociado con el daño renal en humanos.

3) Literatura

En una revisión de la literatura científica se encontró un total de 23 citas. De las 23 citas revisadas, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 0 estudios epidemiológicos en humanos, 2 estudios toxicológicos en humanos y 10 estudios toxicológicos en animales.

Estudios epidemiológicos

No se encontró ningún estudio epidemiológico en humanos que mostrara una asociación entre la exposición al monocrotofós y el daño renal.

Toxicología - Humanos

Un estudio del efecto de residuos de plaguicidas, entre ellos el monocrotofós, sobre los niveles de salud y de enzimas en trabajadores de Pakistán, encontró que las personas expuestas se quejaban de disfunciones hepáticas y renales. El estudio concluyó que la exposición a los plaguicidas en cuestión durante períodos prolongados afecta el funcionamiento normal de diferentes sistemas orgánicos y posiblemente produjo efectos clínicos característicos, tales como hepatitis, disnea y sensación de ardor al orinar. (1)

Otro estudio observó que la intoxicación con organofosforados es una causa sumamente rara de rabdomiólisis. Sin embargo, el artículo describe dos casos de insuficiencia renal aguda inducida por rabdomiólisis complicada por el monocrotofós, un compuesto organofosforado. El primer paciente que se discute tuvo insuficiencia renal aguda inducida por rabdomiólisis y hemorragia subaracnoidea. El segundo paciente descrito tuvo insuficiencia renal aguda inducida por rabdomiólisis después de una sobredosis con organofosforados. (2)

Toxicología - Animales

Un estudio observó cambios histopatológicos en el hígado, los riñones y los músculos de ratas albinas normales, ratas con deficiencia proteica y ratas diabéticas, así como de ratas albinas que

eran diabéticas y tenían deficiencia proteica, expuestas a una mezcla de monocrotofós, hexaclorociclohexano y endosulfán a intervalos variables. El examen reveló efectos hepatotóxicos, nefrotóxicos y necróticos musculares en las ratas expuestas a los plaguicidas. La toxicidad se vio agravada en los animales diabéticos y en los que tenían deficiencia proteica y aún más si los animales eran al mismo tiempo diabéticos y sufrían de deficiencia proteica. (3)

Otro estudio investigó el efecto del monocrotofós en el metabolismo de proteínas y carbohidratos en diferentes tejidos de ratas albinas. El monocrotofós (0.25 mg/ml) fue administrado oralmente a un grupo experimental de ratas. El contenido proteico disminuyó en los músculos y en los riñones y en general el nivel de azúcar libre disminuyó en todos los tejidos después del tratamiento con monocrotofós. El contenido de glucógeno aumentó en músculos, suero y riñones después del tratamiento con monocrotofós. (4)

En otro estudio, se examinó el metabolismo del monocrotofós. El estudio descubrió que el monocrotofós y/o su metabolismo se distribuye uniformemente entre los tejidos y órganos de los animales; las concentraciones máximas se suelen encontrar en los órganos que forman parte del proceso de eliminación, es decir, el hígado y los riñones. No hubo ningún indicio de retención específica en ningún órgano. (5)

Varios artículos también discutieron los efectos de los novedosos análogos tiones del monocrotofós, desarrollados principalmente en el Indian Institute of Chemical Technology, sobre la actividad de diversas enzimas y citocromos en ratas. Algunas de las enzimas de interés incluían las enzimas desintoxicantes del hígado y el riñón, cuyas actividades se vieron afectadas con la exposición a estas novedosas sustancias químicas organofosforadas. (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13)

4) Resumen

Después de revisar un cúmulo de afirmaciones hechas por organizaciones de salud y publicadas en la literatura científica, encontramos evidencia limitada de que el monocrotofós está asociado con la enfermedad renal crónica en humanos. Descubrimos que existe una cantidad limitada de publicaciones concernientes al perfil toxicológico del monocrotofós, en lo que se relaciona con el riñón. Estas referencias, además de las afirmaciones de la MSDS química y las organizaciones de salud, sugieren que existe una evidencia limitada de que el monocrotofós está asociado con el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

1. Azmi MA, Naqvi SN, Azmi MA, Aslam M. Effect of pesticide residues on health and different enzyme levels in the blood of farm workers from Gadap (rural area) Karachi-Pakistan. *Chemosphere*. 2006 Sep; 64(10):1739-44. Epub 2006 Feb 20. PubMed PMID: 16487989.
2. Gokel Y. Subarachnoid hemorrhage and rhabdomyolysis induced acute renal failure complicating organophosphate intoxication. *Ren Fail*. 2002 Nov; 24(6):867-71. PubMed PMID: 12472209.

3. Benjamin N, Kushwah A, Sharma RK, Katiyar AK. Histopathological changes in liver, kidney and muscles of pesticides exposed malnourished and diabetic rats. *Indian J Exp Biol.* 2006 Mar; 44(3):228-32. PubMed PMID: 16538862.
4. Elumalai M, Jayakumar R, Balasubramanian MP. Impact of monocrotophos on protein and carbohydrate metabolism in different tissues of albino rats. *Cytobios.* 1999; 98(389):131-6. PubMed PMID: 10533267.
5. Mücke W. Metabolism of monocrotophos in *Animales.* *Rev Environ Contam Toxicol.* 1994; 139:59-65. Review. PubMed PMID: 7809421.
6. Mahboob M, Kaleem M, Siddiqui J. Effects of a novel organophosphorus pesticide (RPR-V) on extra hepatic detoxifying enzymes after repeated oral doses in rats. *Toxicology.* 2004 Oct 1; 202(3):159-64. PubMed PMID: 15337579.
7. Rahman MF, Siddiqui MK. Biochemical enzyme activity in different tissues of rats exposed to a novel phosphorothionate (RPR-V). *J Environ Sci Health B.* 2003 Jan; 38(1):59-71. PubMed PMID: 12602824.
8. Mahboob M, Siddiqui MK. Long-term effects of a novel phosphorothionate (RPR-II) on detoxifying enzymes in brain, lung, and kidney rats. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2002 Nov; 53(3):355-60. PubMed PMID: 12485578.
9. Mahboob M, Siddiqui MK, Jamil K. Subacute effects of a phosphorothionate pesticide on mixed function oxidases of Wistar rats. *J Environ Sci Health B.* 2000 Nov; 35(6):739-49. PubMed PMID: 11069016.
10. Rahman MF, Siddiqui MK, Jamil K. Acid and alkaline phosphatase activities in a novel phosphorothionate (RPR-11) treated male and female rats. Evidence of dose and time-dependent response. *Drug Chem Toxicol.* 2000 Aug; 23(3):497-509. PubMed PMID: 10959550.
11. Rahman MF, Siddiqui MK, Jamil K. Biochemical alterations induced by a new phosphorothionate (RPR-II) in tissues of male and female rats. *Indian J Exp Biol.* 1999 Jun; 37(6):546-52. PubMed PMID: 10641186.
12. Siddiqui MK, Mahboob M, Mustafa M. Interaction of monocrotophos and its novel thion analogues with microsomal cytochrome P-450: in vivo and in vitro studies in rat. *Toxicology.* 1992 Nov 30; 76(2):133-9. PubMed PMID: 1462357.
13. Swamy KV, Srinivas T, Mohan PM. Effect of monocrotophos on mono amine oxidase activity in albino rats. *Biochem Int.* 1991 Jul; 24(4):785-92. PubMed PMID: 1799376.

PARAQUAT

1) Ingrediente activo: Dicloruro de paraquat CAS #: 4685-14-7

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No se pudo encontrar la MSDS apropiada.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de ningún perfil toxicológico de la ATSDR para el dicloruro de paraquat.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

El NIOSH considera que un síntoma de la exposición al Paraquat es el daño renal. Los órganos diana identificados por el NIOSH son los ojos, la piel, el sistema respiratorio, el corazón, el hígado, los riñones y el tracto gastrointestinal.

3) Literatura

En una revisión de la literatura científica se encontró un total de 395 citas. De las 395 citas reseñadas, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 5 estudios epidemiológicos en humanos, 4 estudios toxicológicos en humanos y 0 estudios toxicológicos en animales.

Estudios epidemiológicos

Una reseña de intoxicación con plaguicidas identificó que la intoxicación aguda con plaguicidas es un problema mundial de salud pública y que da cuenta de no menos de 300,000 muertes en todo el mundo cada año. El informe determinó que la ingestión del paraquat ocasiona inflamación severa de la garganta, lesión corrosiva del tracto gastrointestinal, necrosis tubular renal, necrosis hepática y fibrosis pulmonar. (1)

Un estudio retrospectivo ejecutado en el departamento de emergencias de un hospital universitario del Reino Unido incluyó a 103 pacientes consecutivos intoxicados con Paraquat (PQ) entre enero de 1999 y diciembre de 2004. De los registros médicos se extrajeron la concentración de PQ en la orina, la función renal y de electrolitos, el historial detallado y la Evaluación II de Fisiología Aguda y Salud Crónica. La medida del resultado fue la mortalidad a los 30 días. La mortalidad bruta a los 30 días fue de 67.9% (70 de los 103). Los predictores independientes de muerte fueron la insuficiencia renal aguda (cociente de riesgos instantáneos, 3.53; 95% intervalo de confianza, 1.97-6.32), la hipocalcemia (2.07, 1.21-3.51), la hipotermia (2.91, 1.67-5.07), el suicidio (2.11, 1.04-4.29) y la dosis ingerida autoreportada (2.06, 1.38-3.06). (2)

Un estudio prospectivo investigó los cambios en la molécula 1 de lesión renal (KIM-1) en la orina y la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) en la intoxicación aguda con PQ. De mayo de 2008 a septiembre de 2008, se incluyeron 20 pacientes. Se midió la KIM-1 en la orina, la NGAL y la 8 hidroxí-2-deoxiguanosina (8-OH-dG) a las 6, 12, 24, 48, 72 y 120 horas

después de la ingestión. También se midió la creatinina en el suero a los mismos intervalos. (3) Se diagnosticó lesión renal aguda (LRA) en 11 de los 20 pacientes. Hubo una diferencia significativa en la creatinina a las 12 horas entre los pacientes con LRA y los que no tenían LRA (0.50 +/- 0.15 frente a 1.04 +/- 0.53 mg/dL, $p= 0.01$). (3) El PQ es un estimulante muy poderoso de la NGAL-1 y la KIM-1. Por consiguiente, la NGAL pudiera reflejar una lesión renal inducida por especies reactivas de oxígeno. (3)

El informe de una serie de casos describe una cantidad de intoxicaciones insospechadas con paraquat que se presentaron como brote de pneumonitis aguda fatal. La exposición al paraquat ocurrió durante la práctica difundida de añadir sustancias para alterar el sabor o la potencia del alcohol ilegal. Se sospechó del diagnóstico sólo después que los resultados de la autopsia sugirieron la toxicidad con paraquat en la primera fatalidad. Se estima que 50 personas fueron expuestas. De ellas, 5 se presentaron con disnea progresiva y murieron a los 9-30 días después de la exposición. La autopsia reveló una necrosis renal y hepática generalizada en las primeras muertes y fibrosis pulmonar prominente en los que murieron después. (4)

Un estudio investigó la LRA en pacientes víctimas de intoxicación aguda con paraquat. El estudio procuró brindar un modelo para las características clínicas de la LRA inducida por ERO. De enero de 2007 a diciembre de 2007, se incluyeron en el estudio 278 pacientes con intoxicación aguda por PQ. Una Cr >1.2 mg/dL inicial en el suero fue un predictor significativo de mortalidad [razón de posibilidades 9.00, 95% de I.C. (4.747, 17.061), $P < 0.01$]. La incidencia de LRA fue de 51.4% entre los 173 pacientes que tuvieron una Cr ≤ 1.2 mg/dL inicial en el suero. Entre ellos, el 34.7% constituyó el grupo de insuficiencia y se observó LRA oligúrica en 10 pacientes. El nivel máximo promedio de la Cr sérica, entre los 13 sobrevivientes del grupo de insuficiencia, fue de 4.38 mg/dL al quinto día después de la ingestión y su nivel de Cr se normalizó en menos de 3 semanas. Se encontró que ninguno de los 13 sobrevivientes tuvo pérdida permanente de función renal. Se estimó que la cantidad de ingestión de PQ era un predictor de la incidencia de LRA. El riesgo de mortalidad fue significativamente mayor en el grupo con LRA que en el grupo sin LRA. El curso clínico se caracterizó con una LRA plenamente desarrollada al quinto día después de la ingestión del PQ y normalizada al cabo de 3 semanas sin excepción. (5)

Toxicología - Humanos

Un estudio observó que la ingestión de paraquat, un herbicida no selectivo, puede ser fatal en humanos. El paraquat es tóxico para varios órganos, entre ellos el riñón, el corazón, el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central. Aunque se ha establecido que el paraquat es una causa de necrosis tubular aguda, no se ha informado el síndrome de Fanconi que se presenta como una hipofosfatemia severa después de la intoxicación con paraquat. Este informe es sobre el caso de una mujer coreana de 44 años que se presentó con disfunción tubular proximal generalizada que incluía aminoaciduria, fosfaturia y glucosuria después de la intoxicación con paraquat. Los resultados de la biopsia renal indicaron la presencia de necrosis tubular aguda. (6)

Una revisión efectuada en 2003 para investigar la nefropatía tóxica y las sustancias químicas ambientales identificó que los compuestos tales como el paraquat y el diquat dañan el riñón gracias a la producción de especies reactivas de oxígeno. (7)

Un estudio manifestó que el paraquat es un herbicida muy tóxico para los humanos y que la ingestión pediátrica se ha vuelto rara en los Estados Unidos debido a los esfuerzos de prevención. Este informe de caso se refiere a una ingestión fatal no intencionada de paraquat por parte de un niño de 8 años de edad. Los resultados patológicos de la intoxicación con paraquat en la niñez son el desarrollo de quemaduras en las membranas mucosas y en la piel, síntomas gastrointestinales, lesión renal aguda e insuficiencia respiratoria. (8)

Hubo un informe de intoxicación fetal después que la madre ingirió paraquat durante el tercer trimestre del embarazo. Una mujer de 17 años con 36 semanas de gestación trató de suicidarse ingiriendo 1/2 vaso de la marca Gramozonetrade (paraquat al 27.6 % peso/volumen). Desarrolló una insuficiencia renal leve 63 horas después de la ingestión. El bebé desarrolló taquipnea inmediatamente después de nacer, la cual se curó por sí sola, pero luego desarrolló otra vez taquipnea al sexto día de vida. Una radiografía del tórax del lactante reveló infiltración derecha en el lóbulo inferior que avanzó hasta el patrón intersticial difuso; radiografías posteriores del tórax mostraron evidencia de fibrosis. Tanto la madre como el lactante sobrevivieron y después de un seguimiento a los 10 meses de edad, aún había evidencia de enfermedad pulmonar crónica, tanto clínicamente como en la radiografía del tórax. (9)

Toxicología - Animales

No se resumieron estudios sobre la exposición de animales al paraquat.

4) Resumen

Después de revisar un cúmulo de afirmaciones hechas por organizaciones de salud y publicadas en la literatura científica, encontramos evidencia limitada de que el dicloruro de paraquat está asociado con la enfermedad renal crónica en humanos. El NIOSH considera que uno de los síntomas de la exposición al Paraquat es el daño a los riñones e identifica el riñón como uno de los órganos diana. Descubrimos que existe una extensa cantidad de publicaciones concernientes al perfil toxicológico del dicloruro de paraquat, en lo que se relaciona con el riñón. Estudios experimentales han demostrado que el Paraquat se acumula en las células epiteliales de los pulmones y los riñones, lo que al final conduce a la fibrosis pulmonar y la insuficiencia renal aguda. (10) Estas referencias, además de las afirmaciones de la MSDS química y las organizaciones de salud, sugieren que existe una fuerte evidencia de que el dicloruro de paraquat está asociado con el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

1. Goel A, Aggarwal P. Pesticide poisoning. Natl Med J India. 2007 Jul-Aug; 20(4):182-91. Review. PubMed PMID: 18085124
2. Chang MW, Chang SS, Lee CC, Sheu BF, Young YR. Hypokalemia and hypothermia are associated with 30-day mortality in patients with acute paraquat poisoning. Am J Med Sci. 2008 Jun; 335(6):451-6. PubMed PMID: 18552575

3. Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Clinical implication of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 in patients with acute paraquat intoxication. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009 Nov; 47(9):870-5. PubMed PMID: 19827907.
4. Beligaswatte AM, Kularatne SA, Seneviratne AB, Wijenayake MS, Kularatne WK, Pathirage LM. An outbreak of fatal pneumonitis caused by contamination of illicit alcohol with paraquat. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008 Sep; 46(8):768-70. PubMed PMID: 19238738
5. Kim SJ, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY. The clinical features of acute kidney injury in patients with acute paraquat intoxication. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Apr; 24(4):1226-32. Epub 2008 Nov 5. PubMed PMID: 18987262
6. Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Paraquat-induced Fanconi syndrome. *Nephrology (Carlton)*. 2005 Oct; 10(5):430-2. PubMed PMID: 16221089.
7. Van Vleet TR, Schnellmann RG. Toxic nephropathy: environmental chemicals. *Semin Nephrol*. 2003 Sep; 23(5):500-8. Review. PubMed PMID: 13680539.
8. Chen JG, Eldridge DL, Lodeserto FJ, Ming DY, Turner KM, Vanderford JL, Sporn TA, Schulman SR. Paraquat ingestion: a challenging diagnosis. *Pediatrics*. 2010 Jun; 125(6):e1505-9. Epub 2010 May 17. PubMed PMID: 20478935.
9. Chomchai C, Tiawilai A. Fetal poisoning after maternal paraquat ingestion during third trimester of pregnancy: case report and Literatura review. *J Med Toxicol*. 2007 Dec; 3(4):182-6. PubMed PMID: 18072174.
10. Bairaktari E, Katopodis K, Siamopoulos KC, Tsolas O. Paraquat-induced renal injury studied by ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy of urine. *Clin Chem*. 1998 Jun; 44(6 Pt 1):1256-61. PubMed PMID: 9625050.

PERMETRINA

1) Ingrediente activo: Permetrina, CAS #: 52645-53-1

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No existe información en la MSDS que indique que la Permetrina está asociada con el daño renal en humanos. En estudios de alimentación a largo plazo en animales, la ingesta de permetrina resultó en aumentos de peso en el hígado y riñones.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

El perfil toxicológico de la ATSDR para permetrina indica que no se encontraron estudios sobre los efectos renales en humanos después de una exposición oral a piretrinas o piretroides (una clase de sustancias químicas a la que pertenece la permetrina). La información disponible sobre los efectos renales en animales se limita a un informe de pérdida de peso en los riñones y degeneración tubular en ratas que consumían piretrinas en su dieta. Se observó que la magnitud y el significado estadístico de estos cambios renales no fueron presentados en estos informes. Otro estudio informó que se observaron mayores pesos absolutos y relativos en los riñones en ratas machos (pero no en las hembras) que fueron alimentadas con fenopatrina (otra sustancia química en esta clase).

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No existe ningún perfil para la permetrina en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

La revisión de la literatura científica resultó en una recuperación total de 6 citas. De las 6 citas revisadas, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 0 estudios epidemiológicos en humanos, 1 estudio toxicológico en humanos, y 1 estudio toxicológico en animales.

Estudios epidemiológicos

No se encontraron estudios epidemiológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición a la permetrina y el daño renal.

Toxicología - Humanos

En un estudio de 48 pacientes intoxicados con fórmulas de insecticidas que contenían permetrina (un insecticida piretroide Tipo I), xileno y surfactantes, se encontró una leve disfunción renal en 10% de los pacientes. Sin embargo, las contribuciones relativas de 20% permetrina, 70% xileno y 10% surfactantes a estos síntomas tóxicos no estaban claras. (1)

Toxicología – Animales

Un estudio administró permetrina a ratones infestados con *Myobia musculi* (Schrank) utilizando cuatro métodos de dosificación diferentes. El estudio no encontró diferencias significativas entre

los grupos tratados y no tratados ya sea en peso corporal o histopatología en el hígado, pulmones o riñones. (2)

4) Resumen

Con base en nuestra revisión acumulada de las afirmaciones de las organizaciones de salud y de la literatura científica, no encontramos ninguna evidencia de que permetrina está asociada con la enfermedad renal crónica en humanos. Encontramos que se ha publicado literatura limitada concerniente al perfil toxicológico de la permetrina, en lo que se relaciona al riñón. La ausencia de información o la poca información en la MSDS química, en las afirmaciones de las organizaciones de salud y en la literatura no permite sacar ninguna conclusión concerniente a la asociación entre la permetrina y el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

1) Acute ingestion poisoning with insecticide formulations containing the pyrethroid permethrin, xylene, and surfactant: a review of 48 cases. Yang PY, Lin JL, Hall AH, Tsao TC, Chern MS. J Toxicol Clin Toxicol. 2002; 40(2):107-13. PMID: 12126181 [PubMed - indexed for MEDLINE]

2) Evaluation of the control of *Myobia muscili* infestations on laboratory mice with permethrin. Bean-Knudsen DE, Wagner JE, Hall RD. Lab Anim Sci. 1986 Jun; 36(3):268-70. PMID: 3724052 [PubMed - indexed for MEDLINE]

TERBUGRAN

1) Ingrediente activo: Terbufós, CAS #: 13071-79-9

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No existe ninguna información en la MSDS que indique que terbufós está asociado con el daño renal en humanos o animales.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de un perfil toxicológico de la ATSDR para el terbufós.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No existe ningún perfil para el terbufós en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

La revisión de la literatura científica resultó en una recuperación total de 0 citas.

Estudios epidemiológicos

No se encontraron estudios epidemiológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición al terbufós y el daño renal.

Toxicología - Humanos

No se encontraron estudios toxicológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición al terbufós y el daño renal.

Toxicología - Animales

No se encontraron estudios toxicológicos en animales que mostraran una asociación entre la exposición al terbufós y el daño renal.

4) Resumen

Con base en nuestra revisión acumulada de las afirmaciones de las organizaciones de salud y de la literatura científica, no encontramos ninguna evidencia de que la exposición al terbufós está asociada con la enfermedad renal crónica en humanos. No hay publicaciones concernientes al perfil toxicológico del terbufós, en lo que se relaciona al riñón. La ausencia de información en la MSDS química, en las afirmaciones de las organizaciones de salud y en la literatura no permite sacar ninguna conclusión concerniente a la asociación entre la exposición al terbufós y el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

Ninguna.

TIOICLAN HIDROGENOXALATO (EVISECT)

1) Ingrediente activo: Tiociclan hidrogenoxalato, CAS #: N/D

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

No existe información en la MSDS que indique que Evisect está asociado con el daño renal en humanos o animales.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de un perfil toxicológico de la ATSDR para tiociclan hidrogenoxalato.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No existe ningún perfil para tiociclan hidrogenoxalato en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos.

3) Literatura

La revisión de la literatura científica resultó en una recuperación total de 0 citas.

Estudios epidemiológicos

No se encontraron estudios epidemiológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición al tiociclan hidrogenoxalato y el daño renal.

Toxicología - Humanos

No se encontraron estudios toxicológicos en humanos que mostraran una asociación entre la exposición al tiociclan hidrogenoxalato y el daño renal.

Toxicología - Animales

No se encontraron estudios toxicológicos en animales que mostraran una asociación entre la exposición al tiociclan hidrogenoxalato y el daño renal.

4) Resumen

Con base en nuestra revisión acumulada de las afirmaciones de las organizaciones de salud y de la literatura científica, no encontramos ninguna evidencia de que la exposición al tiociclan hidrogenoxalato está asociada con la enfermedad renal crónica en humanos. No hay publicaciones concernientes al perfil toxicológico del tiociclan hidrogenoxalato, en lo que se relaciona al riñón. La ausencia de información en la MSDS química, en las afirmaciones de las organizaciones de salud y en la literatura no permite sacar ninguna conclusión concierne a la asociación entre la exposición al tiociclan hidrogenoxalato y el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

Ninguna.

WARFARINA

1) Ingrediente activo: Warfarina, CAS #: 81-81-2

2) Organizaciones/entidades de salud

Ficha técnica de seguridad de materiales (MSDS, por sus siglas en inglés)

La MSDS indica que la warfarina puede ser tóxica para los riñones.

Fichas técnicas de perfil toxicológico de la ATSDR

No se dispone de ningún perfil toxicológico de la ATSDR para la warfarina.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral (NIOSH, por sus siglas en inglés)

No hay ninguna información en la Guía de Bolsillo del NIOSH sobre Peligros Químicos que indique que la warfarina esté asociada con el daño renal en humanos o animales.

3) Literatura

En una revisión de la literatura científica se encontró un total de 906 citas. La búsqueda se redujo para concentrarnos en los efectos adversos de la warfarina y entonces quedaron 110 citas. De las 110 citas reseñadas, a continuación se resumen los siguientes artículos pertinentes: 2 estudios epidemiológicos en humanos, 10 estudios toxicológicos en humanos y 0 estudios toxicológicos en animales.

Estudios epidemiológicos

Un estudio prospectivo observacional se propuso evaluar los papeles de la hipoalbuminemia y el deterioro renal como predictores independientes de sangrado en pacientes que recibían terapia anticoagulante con warfarina. Se determinó que la hipoalbuminemia y el deterioro renal eran factores predictivos relacionados con el paciente en lo referente al sangrado. (1)

En otro análisis de una cohorte prospectiva, se evaluó la influencia de la función renal sobre la capacidad de respuesta a la warfarina y las complicaciones hemorrágicas. El estudio concluyó que los pacientes con función renal disminuida necesitan menores dosificaciones de warfarina, tienen un control más deficiente de la anticoagulación y corren un mayor riesgo de hemorragia importante. Se sugirió que la warfarina tal vez tenga que iniciarse a una dosificación menor y monitorearse más estrechamente en pacientes con enfermedad renal crónica moderada o severa, en comparación con la población en general. La función renal disminuida puede tener implicaciones para una mayor proporción de usuarios de warfarina que lo que se había estimado anteriormente. (2)

Toxicología - Humanos

Un estudio reportó resultados patológicos en especímenes de biopsia de riñón tomados de 9 pacientes con sobredosis de warfarina, hematuria y lesión renal aguda (LRA). Cada uno de los especímenes de biopsia exhibió lesión renal crónica. Seis de los 9 pacientes no se recuperaron de la LRA. Los autores sugirieron que la terapia con warfarina puede llevar a la LRA al ocasionar hemorragia glomerular y obstrucción tubular renal por medio de cilindros de eritrocitos.

También se sugirió que ésta puede ser una complicación posiblemente seria de la terapia con warfarina, sobre todo en pacientes de mayor edad que tengan una lesión renal crónica subyacente. (3)

Otro estudio de caso discutió a un hombre de 48 años de edad que recibió durante dos meses warfarina sódica y se presentó con insuficiencia renal aguda. La biopsia del riñón mostró nefritis intersticial alérgica. La biopsia también reveló una elevada cantidad de eosinófilos, lo que sugiere muchísimo una reacción farmacológicamente inducida. Después de un completo estudio diagnóstico negativo y la ausencia de otros cambios recientes de medicación, se determinó que el paciente tenía nefritis intersticial alérgica a consecuencia de la warfarina sódica. (4)

Otro estudio de caso discutió la necrosis por warfarina de inicio tardío. Una mujer de 43 años desarrolló hipersensibilidad e induración de los muslos y el bajo vientre 56 días después de comenzar con warfarina debido a un reemplazo de las válvulas aórtica y mitral. Las investigaciones revelaron, entre otros síntomas, deterioro renal leve. (5)

Otra ponencia describió un caso de rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda asociada con el uso concomitante de simvastatina y warfarina. La rabdomiólisis y la insuficiencia renal ocurrieron 7 días después que se agregó la warfarina a una dosis crónica estable de simvastatina y se resolvieron abruptamente después de discontinuarse la simvastatina. Se recomienda un seguimiento cuidadoso cuando se administra warfarina a pacientes que reciben simvastatina. (6)

Muchos de los artículos recuperados discutían lo apropiado de utilizar warfarina en pacientes que se someten a hemodiálisis y los riesgos asociados. En particular, un artículo observaba que los pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) que están bajo hemodiálisis ya tienen de 3 a 10 veces más probabilidad que la población en general de experimentar un accidente cerebrovascular y sangrado, los cuales pueden ser exacerbados por la warfarina. (7) Varios estudios también observaron el riesgo sustancialmente aumentado de sangrado en pacientes con diálisis que utilizan warfarina. (8, 9) También se ha demostrado que la insuficiencia renal aguda y la enfermedad renal crónica aumentan el riesgo de hemorragia durante un tratamiento con warfarina. (10) Cuando ocurre una hemorragia renal inducida por warfarina, las quejas más comunes son hematuria y dolor abdominal. (11) Otro estudio informó de un caso de insuficiencia renal aguda debido a un hematoma retroperitoneal, en el cual se consideró que el tratamiento con warfarina era un factor de complicación (12)

Toxicología - Animales

No se resumieron estudios sobre la exposición de animales a la warfarina.

4) Resumen

Después que revisamos un cúmulo de afirmaciones hechas por organizaciones de salud y publicadas en la literatura científica, encontramos evidencia limitada de que la warfarina esté asociada con la enfermedad renal crónica en humanos. Descubrimos que existe una extensa cantidad de publicaciones concernientes al perfil toxicológico de la warfarina, en lo que se relaciona con el riñón. Sin embargo, la revisión de la literatura sugiere que la warfarina no es directamente tóxica para los riñones, sino que más bien ocasiona daño renal como efecto

secundario de la hemorragia. Por ejemplo, un individuo que tenga una exposición excesiva a la warfarina experimentaría hemorragia antes de experimentar el daño renal. Por consiguiente, en el contexto de esta revisión y valoración toxicológica, hemos concluido que existe evidencia limitada de que haya una asociación entre la warfarina y el daño renal en humanos o animales.

5) Referencias

1. Abdelhafiz AH, Myint MP, Tayek JA, Wheeldon NM. Anemia, hypoalbuminemia, and renal impairment as predictors of bleeding complications in patients receiving anticoagulation therapy for nonvalvular atrial fibrillation: a secondary analysis. *Clin Ther*. 2009 Jul; 31(7):1534-9. PubMed PMID: 19695402.
2. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, Acton RT, Allon M. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Apr; 20(4):912-21. Epub 2009 Feb 18. PubMed PMID: 19225037; PubMed Central PMCID: PMC2663833.
3. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M, Hebert L, Calomeni E, Nadasdy T. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis*. 2009 Dec; 54(6):1121-6. Epub 2009 Jul 4. PubMed PMID: 19577348.
4. Kapoor KG, Bekaii-Saab T. Warfarin-induced allergic interstitial nephritis and leucocytoclastic vasculitis. *Intern Med J*. 2008 Apr; 38(4):281-3. PubMed PMID: 18380703.
5. Scarff CE, Baker C, Hill P, Foley P. Late-onset warfarin necrosis. *Australas J Dermatol*. 2002 Aug; 43(3):202-6. PubMed PMID: 12121399.
6. Mogyorósi A, Bradley B, Showalter A, Schubert ML. Rhabdomyolysis and acute renal failure due to combination therapy with simvastatin and warfarin. *J Intern Med*. 1999 Dec; 246(6):599-602. PubMed PMID: 10620105.
7. Sood MM, Komenda P, Sood AR, Rigatto C, Buetti J. The intersection of risk and benefit: is warfarin anticoagulation suitable for atrial fibrillation in patients on hemodialysis? *Chest*. 2009 Oct; 136(4):1128-33. Review. PubMed PMID: 19809054.
8. Holden RM, Clase CM. Use of warfarin in people with low glomerular filtration rate or on dialysis. *Semin Dial*. 2009 Sep-Oct; 22(5):503-11. Epub 2009 Sep 9. Review. PubMed PMID: 19744150.
9. Holden RM, Harman GJ, Wang M, Holland D, Day AG. Major bleeding in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan; 3(1):105-10. Epub 2007 Nov 14. PubMed PMID: 18003768; PubMed Central PMCID: PMC2390984.
10. Arnason B, Matthisson J, Madsen H. [Can acute renal insufficiency increase the effect of warfarin?]. *Ugeskr Laeger*. 2009 Mar 16; 171(12):1012. Danish. PubMed PMID: 19284926.

11. Danaci M, Kesici GE, Kesici H, Polat C, Belet U. Coumadin-induced renal and retroperitoneal hemorrhage. *Ren Fail.* 2006; 28(2):129-32. PubMed PMID: 16538970.

12. Waring WS, Cumming AD. Acute renal failure due to retroperitoneal haematoma: a question of warfarin dispensation. *Scott Med J.* 1999 Feb; 44(1):16. PubMed PMID: 10218227.