

Estudio de los efectos tóxicos de los insecticidas organofosforados en pilotos agrícolas y mezcladores

Drs. Maritza Rojas, Exila Rivero, Luis De Sousa

Centro de Investigaciones Toxicológicas, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela

RESUMEN

Se analizaron 33 muestras de sangre de 19 pilotos agrícolas y 14 mezcladores, en contacto con insecticidas organofosforados, para determinar los siguientes parámetros: actividad de la enzima acetilcolinesterasa y su correlación con manifestaciones clínicas; indicadores de funcionalismo hepático y su posible relación con patologías hepáticas y acetilcolinesterasa; glucosa sanguínea en relación con acetilcolinesterasa. Se evaluaron mediante cuestionario, las condiciones de exposición ocupacional de los trabajadores mencionados. El grupo control, estuvo constituido por 40 pilotos comerciales. Todos los parámetros fueron analizados 2 veces: inmediatamente antes de la temporada de fumigación, pre-exposición y en la época "pico" de la fumigación, post-exposición. Los parámetros estudiados: glicemia, transaminasas glutámico pirúvica y glutámico oxalacética, bilirrubina total, indirecta y fosfatasas alcalinas, resultaron normales en los grupos estudio y control, y no mostraron diferencias significativas entre ambos muestreos. La bilirrubina directa, estuvo ligeramente elevada en los grupos estudio y control, en el muestreo pre-exposición. La diferencia entre los promedios de este último parámetro, entre el muestreo pre y post-exposición, resultó significativa ($p < 0,02$). Aunque todos los 33 casos del Grupo estudio resultaron normales para la acetilcolinesterasa, existe una diferencia significativa entre el muestreo pre y post-exposición, siendo los valores de este último, más bajos, como se esperaba. Se analizan las causas de esta aparente baja toxicidad, teniendo presente los efectos sutiles que bajas dosis de organofosforados, por tiempo prolongado, pueden producir en los pilotos, afectando el estado de alerta y la ejecución de los mismos. Se hacen las

recomendaciones pertinentes para estudios posteriores, de forma tal que se evalúe más profundamente la relación dosis de exposición/efecto y se apliquen las medidas adecuadas de prevención y control del riesgo.

Palabras claves: Control. Efectos. Insecticidas. Organofosforados. Pilotos. Mezcladores.

SUMMARY

Thirty three individuals were investigated as the study group, 19 were pilots and 14 were mixers/loaders. All of them were given a questionnaire designed to determine general data from each worker. For the control group, 40 pilots were selected from a commercial airport. All the parameters were analyzed twice: immediately prior to any spraying activity, pre-exposure, and in the "peak" of the spraying season, post-exposure. The parameters studied: glycemia, serum glutamic pyruvic and glutamic oxaloacetic transaminases; total and indirect bilirubin and alkaline phosphatases, were within the normal range in both groups and they did not show any difference between pre and post-exposition sampling, that could be considered significant. The direct bilirubin in the both groups, had higher values than normal in the pre-exposure group and the difference between pre and post-exposure sampling proved to be significant ($p < 0.02$). Although in all 33 cases of the study group, Acetylcholinesterase activity was normal, there exists a significant

difference between pre and post-exposure sample, being the latter smaller as was expected. The reasons for the apparent low toxicity of the organo phosphorated spraying were analyzed, having present the subtle neurological effects that low levels of exposures over a long period of time can produce in pilots, impairing their performance and alertness even in absence of blood acetylcholinesterase depression. Recommendations are made for further investigations and a more precise evaluation of the exposure dose/effect and the proper prevention and control measures for the risk to be established.

INTRODUCCION

La utilización de la aviación en la agricultura, a pesar de las muchas ventajas que tiene, se considera una operación de alto riesgo, entre otras razones, por la naturaleza altamente tóxica de los químicos usados, que pueden afectar la ejecución del piloto (1,2). En Venezuela, la aplicación aérea también es un método de elección para el control de insectos y plagas. La población objeto de este estudio es eminentemente agrícola, tiene aproximadamente 15 pistas de fumigación aérea, siendo el principal rubro cultivado el arroz.

Después de los herbicidas, los agroquímicos más vendidos en el país son los insecticidas, y entre éstos, los organofosforados (OF), ocupan el primer lugar (3).

Los registros de morbi-mortalidad de la zona estudiada, reflejan el riesgo de exposición a plaguicidas (4). Sin embargo, los datos que se encuentran son conservadores, ya que nuestro país, como muchos de América Latina, tiene escasez de registros. Las estadísticas sobre intoxicaciones agudas y crónicas son deficientes. Por otra parte, a pesar de que las autoridades sanitarias nacionales están conscientes de los efectos adversos potenciales de productos tan tóxicos como los OF, no existen adecuados programas de prevención y control de estos riesgos. No se realizan controles periódicos de indicadores biológicos de exposición a plaguicidas en trabajadores expuestos, lo que hace que pasen inadvertidos muchos efectos.

Los objetivos de este trabajo fueron:

- Investigar los niveles de acetilcolinesterasa (ACE), como indicador biológico de exposición a OF, en pilotos agrícolas y mezcladores, en el Estado

Guárico, estableciendo la posible correlación entre los niveles encontrados y las manifestaciones clínicas. Este ensayo es el método estándar para evaluar exposición a anticolinesterásicos (5,6).

- Investigar la posible relación entre patología hepática y actividad acetilcolinesterásica (Act.ACE), usando indicadores bioquímicos de funcionalismo hepático.

- Determinar niveles de glucosa sanguínea, en relación a la Act.ACE.

- Evaluar mediante cuestionario, las condiciones de exposición ocupacional de los trabajadores mencionados en relación a los resultados analíticos.

MATERIAL Y METODOS

En el grupo estudio (E), se investigaron 33 individuos (19 pilotos agrícolas y 14 mezcladores), con un rango de edades entre 27 y 62 años. En el grupo control (C), se seleccionaron 40 pilotos comerciales, debidamente apareados por edad, sexo, hábitos tabáquicos y de consumo de alcohol, con el grupo estudio.

Todos llenaron un cuestionario previo a la toma de muestra, el cual fue diseñado para determinar antecedentes personales del trabajador, historia ocupacional y clínica, aficiones, tipos de plaguicidas usados, formulación, características de la exposición (riesgo), conocimiento y uso de las medidas de protección personal, hábitos tabáquicos y de consumo alcohólico, medicación, etc.

La toma de muestra de sangre (20 ml) del grupo (E) se hizo en marzo, previa al período de fumigación, pre-exposición, para obtener niveles basales de ACE. El segundo muestreo fue en abril, considerado época "pico" de fumigación, post-exposición. Al grupo (C) se le tomó muestra una sola vez.

Los parámetros bioquímicos estudiados fueron:

- glicemia por el método de Trinder (7), cuyo fundamento consiste en que la glucosa oxidasa reacciona específicamente con la glucosa presente en la muestra, obteniéndose un compuesto de color rojo cuya densidad óptica es proporcional a la concentración de glucosa;

- bilirrubina total (BT), indirecta (BI) y directa (BD) por el método de Malloy y Evelyn (8). La bilirrubina reacciona con ácido sulfanílico diazotado,

formando el cromóforo azo-bilirrubina que se mide por espectrofotometría;

- actividad de transaminasas glutámico pirúvica (GP) y glutámico oxalacética (GO) por el método de Reitman y Frankel (9). Este se fundamenta en la reacción entre el alfa-cetoglutarato y L-aspartato mediada por GOT, en la cual se forma L-glutamato y oxalacetato. La hidrazona que se produce entre este último y la 2,4-dinitrofenilhidrazina, es medida fotométricamente;

-fosfatasas alcalinas (FA), método de Roy (10). La FA sérica promueve la liberación del grupo fosfato unido al reactivo de color, generándose una coloración que se lee fotométricamente;

- Act.ACE por el método de Fleisher y Pope (11), modificado por Truhaut y Vernin (12).

RESULTADOS

Las técnicas estadísticas empleadas corresponden a la determinación de promedios (\bar{X}), desviaciones estándar (DE) y su comparación entre las variables en los grupos mediante el test de Student. El nivel de significación fijado fue $p < 0,05$.

A través del cuestionario se obtuvo la siguiente información:

- los mezcladores mezclan y colocan el plaguicida en la aeronave, se encargan también de lavar dicha aeronave (incluyendo el equipo de atomización), 1 vez por semana. Potencialmente se consideran más expuestos que los pilotos agrícolas;

- 60,6% del grupo (E) usan OF; 45,5% usan carbamatos; 39,4% usan herbicidas y 15,2% fungicidas. Ningún aplicador aéreo usa un tipo único de plaguicida, sino que están expuestos a una amplia variedad de agroquímicos, siendo los OF y los carbamatos los más empleados;

- de los pilotos estudiados, 57,9% han sufrido alguna vez accidentes laborales durante los últimos 4 años;

- en la jornada de trabajo, 54,52% de la población estudiada (pilotos y mezcladores) usa medidas de protección personal;

- el 63,3% se bañan algunas horas después de la jornada diaria de fumigación y el 24,2% lo hacen inmediatamente. Se investigó esto debido a que el baño inmediato a la fumigación reduce significativamente la absorción dérmica de plaguicidas;

- el consumo de bebidas alcohólicas se observó en 42,4% del grupo estudio. Se deseaba determinar la relación de este hábito con enfermedad hepática que pudiese influenciar en la Act.ACE y en los accidentes reportados;

- 51,5% de los individuos del grupo (E) no reportaron síntomas post-exposición (Post-E) (Cuadro 1);

- el tiempo mínimo de horas diarias fumigando fue de 2 horas y el máximo reportado fue de 7, con un promedio de 5,2 horas/día.

Cuadro 1

Distribución de individuos del Grupo E, según sintomatología PE

Sintomatología	Frecuencia	%
Sin síntomas	17	51,52
Fatiga	5	15,15
Cefalea	2	6,06
Debilidad	1	3,03
Secreción bronquial	1	3,03
Náuseas	1	3,03
Mareos y constricción en el pecho	1	3,03
Constricción en el pecho y salivación	1	3,03
Fatiga, debilidad y ansiedad	1	3,03
Fatiga, mareos y salivación	1	3,03
Fatiga, cefalea y falla visual	1	3,03
Ansiedad, cefalea y falla visual	1	3,03
Total	33	

Glicemia y Act.ACE

El Cuadro 2 muestra \bar{X} y DE de la Act.ACE y glicemia en el muestreo PE y Post-E respectivamente, siendo ambos parámetros normales.

Cuadro 2

Promedios y desviaciones estándar ($\bar{X} \pm DE$) de la Act.ACE y la glicemia en los muestreos PE y Post-E

Grupo	Muestreo PE		Muestreo POST-E	
	Glicemia (mg%) ⁽¹⁾	Act.ACE ⁽²⁾	Glicemia (mg%) ⁽¹⁾	Act.ACE ⁽²⁾
Grupo C	83,75 ± 25,32	2,61 ± 0,32	83,75 ± 25,32	2,61 ± 0,32
Grupo E ⁽³⁾	88,56 ± 34,16	2,90 ± 0,29	106,41 ± 54,32	2,35 ± 0,54
Pilotos	80,00 ± 10,97	2,98 ± 0,22	87,82 ± 10,94	2,26 ± 0,52
Mezcladores	99,57 ± 48,92	2,80 ± 0,35	78,93 ± 8,84	2,49 ± 0,59

⁽¹⁾ Valores normales = 70 - 110 mg%⁽²⁾ Valores normales = 1,51 - 3,17 UC⁽³⁾ Grupo Estudio, sin discriminación entre pilotos y mezcladores

Glicemia: t = 1,33 p < 0,09

Act.ACE: t = 4,45 p < 0,01

La glicemia se determinó debido a que se ha reportado una correlación entre Act.ACE sérica y algunas patologías como diabetes mellitus (13).

En el grupo (E), (Post-E), la Act.ACE fue normal, sin embargo, se observan valores menores con respecto al grupo (C). Dentro del grupo (Post-E), los pilotos presentaron el nivel más bajo aunque la diferencia no fue significativa.

Indicadores de funcionalismo hepático

Es importante el estudio conjunto de la determinación de ACE junto con las enzimas que indican capacidad funcional del hígado (13-15). Se sabe que la enfermedad hepática crónica es causa común de depresión acetilcolinesterásica y por ello fueron estudiados indicadores de función hepática. En el muestreo PE, los valores de GP, GO, BT y BI fueron normales en el grupo (E) (Cuadro 3). Las FA fueron moderadamente elevadas en los mezcladores (57,85 ± 27,33). La BD en los grupos (E) y (C) estuvo ligeramente elevada.

En el muestreo Post-E, la GP, GO, BT y BI fueron normales en ambos grupos (E) y (C) (Cuadro 3). Las FA de los mezcladores (igual que en el muestreo PE), resultaron ligeramente elevadas.

Comparación de promedios de las diferentes variables bioquímicas entre el muestreo PE y Post-E, en el grupo E (sin discriminar entre pilotos y mezcladores).

Los parámetros estudiados (glicemia, GO, GP, BT, BI y FA), no muestran diferencias que pudieran considerarse significativas, entre el muestreo PE y

el Post-E (Cuadros 2 y 3). La diferencia de la BD en cambio, resultó significativa y entre ambos muestreos se obtuvo una probabilidad < 0,02.

Aunque en todos los 33 casos del grupo E, la Act.ACE está en el rango normal, existe una diferencia significativa entre el muestreo PE y Post E. Este último, como era de esperarse, tiene un valor promedio menor que el grupo PE (p < 0,05).

DISCUSION

En relación a los accidentes laborales, todos los pilotos atribuyen la causa posible a fallas mecánicas en la aeronave. Sin embargo, una fuerte carga de trabajo, calor, fuerza gravitacional, deshidratación, consumo de alcohol y exposición al plaguicida, influyen en la ejecución de los pilotos (16,17). Se puede inferir que algunos de estos factores (especialmente la exposición a los plaguicidas), aparte de las fallas mecánicas, pueden haber influido para que el accidente ocurra.

Exposición a bajos niveles de OF pueden producir una variedad de síntomas no específicos del sistema nervioso central, que son fácilmente confundidos con enfermedades comunes, no ocupacionales. Es difícil demostrar una asociación clínica entre exposición a OF, síntomas y sus efectos sobre niveles de ACE, ya que los síntomas a menudo ocurren a niveles relativamente moderados de depresión acetilcolinesterásica (18). Se sabe que síntomas tempranos de intoxicación por paratién, como

Cuadro 3

Promedios y desviaciones estándar (X ± DE) de las pruebas hepáticas según la población estudiada, en los muestreos PE y post-E

Prueba	Grupo C	Muestreo PE Grupo E ⁽¹⁾	Pilotos	Mezcladores	Grupo C	Grupo E ⁽¹⁾	Muestreo Post-E Pilotos	Mezcladores	Valores Normales
GO (U/ml)	28,95 ± 7,11	29,19 ± 6,86	29,66 ± 7,77	28,57 ± 5,68	28,95 ± 7,11	27,69 ± 5,82	26,25 ± 3,88	30,00 ± 8,03	4 - 36
GP (U/ml)	25,15 ± 8,28	23,44 ± 10,75	23,50 ± 9,58	23,35 ± 12,46	25,15 ± 8,28	29,85 ± 9,50	23,12 ± 8,14	25,00 ± 12,32	4 - 32
BT (mg%)	0,86 ± 0,29	0,95 ± 0,30	0,93 ± 0,16	0,98 ± 0,43	0,86 ± 0,29	0,82 ± 0,38	0,67 ± 0,21	1,04 ± 0,49	0,3 - 1,0
BD (mg%)	0,36 ± 0,21	0,48 ± 0,23	0,43 ± 0,10	0,53 ± 0,32	0,36 ± 0,21	0,34 ± 0,12	0,30 ± 0,11	0,40 ± 0,10	0,1 - 0,15
BI (mg%)	0,51 ± 0,23	0,47 ± 0,15	0,49 ± 0,13	0,43 ± 0,17	0,51 ± 0,23	0,48 ± 0,35	0,37 ± 0,24	0,64 ± 0,46	0,2 - 0,8
FA (U/ml)	36,77 ± 7,87	50,31 ± 21,10	44,44 ± 12,52	57,85 ± 27,33	36,77 ± 7,87	45,31 ± 10,74	40,47 ± 8,37	53,04 ± 10,07	13 - 43

⁽¹⁾ Grupo Estudio, sin discriminar entre pilotos y mezcladores

Transaminasa GO:	t= 0,69	p < 0,25
Transaminasa GP:	t= 0,11	p < 0,45
Bilirrubina total:	t= 1,21	p < 0,11
Bilirrubina directa:	t= 2,00	p < 0,02
Bilirrubina indirecta:	t= 0,05	p < 0,47
Fosfatasa alcalinas:	t= 0,81	p < 0,28

sudoración, náuseas, mareos y debilidad, son indistinguibles de los asociados con carga de trabajo y fatiga (17).

En el estudio sobre la glicemia, se ha observado que individuos con hiperglicemia y/o lesiones necróticas hepáticas, pueden acumular acetilcolina en menor tiempo que sujetos normales, cuando ambos son expuestos a inhibidores de la ACE (19).

La bilirrubina directa (BD) conocida como "conjugada", aumenta en condiciones patológicas del hígado (13). Sin embargo, la mayoría de los parámetros estudiados, no reflejan una disfunción hepática.

Al comparar los muestreos del Cuadro 3 se observa que los mezcladores Post-E presentan un aumento en casi todas las cifras de los indicadores de funcionalismo hepático, con la excepción de la BD y las FA. Esto podría atribuirse al comienzo de una alteración hepática, que aún no es tan evidente pero que podría aumentar el riesgo a la exposición por OF, ya que es el hígado el primer órgano de detoxificación de dichos compuestos y además por la posible relación con la Act.ACE.

Cuando se comparan los valores promedios de las variables, se demuestra, que con respecto a los valores basales obtenidos en el primer muestreo, una vez que se exponen los individuos a los OF, hay una depresión de la Act.ACE que aunque está dentro de lo permisible, es indicativa del efecto inhibitorio de la enzima por los mencionados compuestos. Podría suponerse entonces que está ocurriendo absorción, sin que la inhibición de la Act.ACE alcance la proporción suficiente para que se considere significativa.

Los valores normales reportados de Act.ACE en el grupo (E), a pesar de la exposición, podrían explicarse por lo siguiente: autores como Ritcher y col. (17), reportan que la exposición a bajos niveles de OF como paratión, pueden producir cambios sutiles en la función neurológica, antes que ocurra una depresión de Act.ACE. Quantick y Perry (20), reportaron que un problema en la evaluación de la intoxicación por OF es que la exposición puede que no alcance nunca un nivel identificable o detectable. Sin embargo, estudios de algunos investigadores señalan que cambios sutiles de comportamiento pueden ser detectados. Por otra parte, a pesar de su toxicidad, los agroquímicos pueden representar un riesgo moderado para los aplicadores o mezcladores, dependiendo de cómo son usados: formulación

altamente diluida, formulaciones que no son fácilmente absorbidas por la piel o inhaladas, y aquéllas usadas por aplicadores/mezcladores expertos, adecuadamente equipados para manejar el químico en forma segura, son buenos ejemplos.

De acuerdo a los resultados puede inferirse que no hubo exposición significativa a OF en los pilotos ni en los operarios en tierra, ya que no se observó una depresión de la Act.ACE y la población estudiada no mostró síntomas clínicos evidentes o signos de reacción tóxica a los OF, estando la mayoría de los parámetros estudiados dentro de los rangos normales reportados en la literatura. Sin embargo, debe notarse que los niveles de exposición para los pilotos, aun cuando son más bajos que los de los mezcladores, pueden conducir a efectos neurológicos leves que pueden afectar su ejecución, aunque en este trabajo no se obtuvieron evidencias que confirmen esta aseveración.

Un factor especulativo que puede explicar también esta aparente baja toxicidad de la fumigación con OF, pudiera atribuirse a factores nutricionales. En la región estudiada el consumo de carne es elevado. En animales experimentales, se ha observado que la deficiencia de proteínas aumenta la toxicidad de algunos plaguicidas (21) y que la ingesta elevada de proteínas puede influenciar la dinámica de las reacciones enzimáticas y su inducción favorece la detoxificación de los OF (22-24). Se ha descrito que el metabolismo del glutatión afectado por la deficiencia proteínica, puede conducir a la alteración de la detoxificación de OF como malatión, mediada por glutatión, resultando en toxicidad aumentada y retardo en crecimiento fetal (25).

Para una evaluación más precisa del índice de exposición dosis/absorción, debe incluirse en un estudio posterior, la medición de metabolitos de los OF, tales como alquilfosfatos urinarios. Para la evaluación neurológica de los efectos leves al sistema nervioso periférico, debería usarse el control electromiográfico (EMG) (25). Este examen, aparte de un test psicológico, detectará exposición baja y continua a estos compuestos, donde el ensayo de la Act.ACE falle para indicar una variación anormal (20). Los tests neuroconductuales para los pilotos, pueden ser útiles como un chequeo periódico del estado de alerta y nivel de ejecución.

Se recomienda también en una futura investigación, medir los niveles de plaguicidas en el ambiente ocupacional (Ej: en la cabina), para

verificar las fuentes y magnitud de la exposición, especialmente cuando la contaminación está presente, pero no se observa depresión de la ACE en los trabajadores. Con estos estudios, la relación dosis de exposición/efecto serán determinados, y medidas adecuadas de prevención y control del riesgo pueden instaurarse.

REFERENCIAS

1. Lacefield DJ, Roberts PA, Blossum CW. Agricultural aviation versus other general aviation: toxicological findings in fatal accidents. U.S. Dept. of Transportation. Federal Aviation Administration. Washington D C 1978:1-5.
2. Richter ED, Rosenvald Z, Kaspi L, Levy S, Gruener N. Sequential cholinesterase tests and symptoms for monitoring organophosphate absorption in field workers and in persons exposed to pesticide spray drift. *Toxic Lett* 1986;33:25-35.
3. Ferrer SJ, Socorro I, Sulbarán C. Actividad de la AcCH sérica en trabajadores en contacto con compuestos organofosforados. Bioanálisis. Univ del Zulia, Maracaibo 1983.
4. González N. UEDA. Sanidad Vegetal. Ministerio de Agricultura y Cria, Guárico-Venezuela 1991.
5. Dellinger JA. Monitoring the chronic effects of anticholinesterase pesticides in aerial applicators. *Vet Hum Toxic* 1985;27:427-430.
6. Smith PW, Stavinoha WB, Ryan LC. Cholinesterase inhibition in relation to fitness to fly. *Aerospace Med* 1968;39:754-758.
7. Trinder P. Determination of blood glucose using 4-aminophenazone as oxygen acceptor. *J Clin Path* 1969;22:246.
8. Malloy HT, Evelyn KA. The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. *J Biol Chem* 1937;119:481-490.
9. Reitman S, Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am J Clin Path* 1957;28:56-63.
10. Roy AV. Rapid method for determining alkaline phosphatase activity in serum with thymolphthalein monophosphate. *Clin Chem* 1970;16:431-436.
11. Fleisher JH, Pope EJ. Methode colometrique de determination de l'activite CHE des globules rouges dans le sang total. *Arch Ind Hyg Occupat Med* 1954;9:323-334.
12. Truhaut R, Vernin E. Micromethode de determination de l'activite cholinesterasique dans le sang total. *Cahiers de Notes Documentaries N° 393-36, Juillet. Institut National de Securite. Paris 1964.*
13. Morillo H, Olivares G, Alburges M. Actividad de la colinesterasa sérica en diabetes mellitus y hepatopatías. Fac de Medicina. Univ del Zulia. Maracaibo 1981.
14. Kiss S. Serum cholinesterase isoenzyme studies in disease. *Orvosi Hetilap Budapest* 1975;116:2936.
15. Vanat IM. Serum cholinesterase level in patients. *Vrachebnoe Delo Kiev*: 1977;5:144-146.
16. Kirkham W R. Medical and toxicological factors in aircraft accidents. U.S. Dept of transportation. Federal Aviation Administration. Washington D.C. 1980:1-9.
17. Richter ED, Cohen B, Luria M, Schoenberg J, Voissenberg E, Gordon M. Exposures of aerial spray workers to parathion. *Isr J Med Sci* 1980;16:96-100.
18. Coye MJ, Fenske R. Agricultural workers. En: Levy BS, Wegman D, editores. *Occupatioal health*. Boston-Toronto: Little Brown and Co. 1988:511-521.
19. Haubenstock A, Hruby K, Jager U. More on the triad of pancreatitis, hyperamilasemia and hyperglycemia. *JAMA* 1983;249:1563.
20. Quantick HR, Perry IO. Hazards of chemicals used in agricultural aviation. A review. *Aviation, Space and Environ Med* 1981;52:581-588.
21. Iyaniwura TT. Mammalian toxicity and combined exposure to pesticides. *Vet Hum Toxic* 1990;32.
22. Dubois KP. Combined effects of pesticides. *Canad Med Ass J* 1969;100:173-179.
23. Murphy SO. Mechanisms of pesticide interactions in vertebrates. *Res Rev* 1969;35:201-221.
24. Stoewsand GS. Dietary protein and dieldrin toxicity. *Indust Med Surg* 1970;39:45-49.
25. Prabhakaran S, Shameen F, Devi KS. Influence of protein deficiency on hexachlorocyclohexane and malathion toxicity in pregnant rats. *Vet Hum Toxic* 1993;35:429-433.

Dirección postal: Calle 144 (callejón Mañongo) N° RIO-211, La Ceiba, Valencia, Edo. Carabobo. Telefax (041) 237530.