

UNIVERSIDAD NACIONAL
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
POSGRADO EN SALUD OCUPACIONAL CON MENCIÓN EN HIGIENE AMBIENTAL

EXPOSICIÓN DE MADRES Y SUS HIJOS AL FUNGICIDA TIABENDAZOL EN EL
CANTÓN DE MATINA, COSTA RICA: RESULTADOS DEL PROGRAMA INFANTES Y
SALUD AMBIENTAL (ISA)

LICDA. MARCELA MORA FALLAS
HEREDIA, JULIO 2017

Tesis sometida a consideración del Tribunal Examinador del
Posgrado en Salud Ocupacional con énfasis en Higiene Ambiental para optar al grado
de Magíster Scientiae

EXPOSICIÓN DE MADRES Y SUS HIJOS AL FUNGICIDA TIABENDAZOL EN EL
CANTÓN DE MATINA, COSTA RICA: RESULTADOS DEL ESTUDIO INFANTES Y
SALUD AMBIENTAL (ISA)

LICDA. MARCELA MORA FALLAS
HEREDIA, JULIO 2017

Tesis presentada para optar al grado de Magíster Scientiae en Salud Ocupacional con
énfasis en Higiene Ambiental.
Cumple con los requisitos establecidos por el
Sistema de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional, Heredia, Costa
Rica.

Miembros del Tribunal Examinador

.....
Presidente del Consejo Central de Posgrado

.....
Director Programa de Posgrado

.....
PhD. Berna van Wendel de Joode
Tutora

.....
PhD. Ana María Mora Mora
Asesora

.....
PhD. Mattias Öberg
Asesor

.....
Licda. Marcela Mora Fallas
Sustentante

RESUMEN

Antecedentes: El tiabendazol (TBZ) es un fungicida que se utiliza después de la cosecha del banano. Es aplicado en las plantas empacadoras, donde trabajan principalmente mujeres de edad reproductiva. En estudios de laboratorio en mamíferos, se han reportado efectos teratogénicos y de alteración endocrina, después de administración de dosis altas. Sin embargo, estudios epidemiológicos sobre la exposición ocupacional o ambiental al TBZ son prácticamente inexistentes. El objetivo general de este estudio fue evaluar la exposición al fungicida tiabendazol en las madres que forman parte de la cohorte de nacimientos 'Infantes y Salud Ambiental' (ISA) y sus hijos de un año de edad, mediante la determinación del metabolito urinario 5-hydroxitiabendazol (5-OHT-TBZ). Métodos: El estudio ISA se llevó a cabo en el cantón de Matina, un cantón que se caracteriza por presentar una producción intensiva de banano. En este estudio, se cuantificó el metabolito principal del TBZ (5-OHT-TBZ) en muestras urinarias de las madres y de un subgrupo de sus hijos a la edad de 1 año (326 madres, 68 infantes divididos en 53 hombres y 15 mujeres) utilizando cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa en tándem (LC/MS/MS). Resultados: Las muestras urinarias de las madres y niños contenían, en su mayoría, niveles detectables ($>0.03 \mu\text{g/L}$) de 5-OH-TBZ (69% y 78%, respectivamente) y las concentraciones de este metabolito fueron similares en ambos grupos. Las concentraciones de 5-OH-TBZ siguieron una distribución log normal y las concentraciones urinarias de 5-OH-TBZ log-transformadas de los niños fueron explicadas por las concentraciones log-transformadas de sus madres ($R^2 = 0.59$, $p < 0,0001$). Las madres que trabajaban en plantaciones de banano tenían

concentraciones de 5-OH-TBZ aproximadamente diez veces mayores que las mujeres que no trabajaban en fincas de banano [media geométrica (MG) = 0.86 y 0.07 µg/L, respectivamente]. Factores tales como la edad materna, la distancia de la residencia a la plantación de banano, el uso de plaguicidas en el hogar no explicaron las concentraciones urinarias de 5-OH-TBZ observadas en las madres y los niños. Conclusiones: Los resultados del estudio sugieren que las madres transfieren a sus hijos la contaminación por el TBZ y/o que los niños están expuestos mediante las mismas rutas que sus madres. Las madres que trabajan en plantas de empaque de plantaciones de banano están expuestas al TBZ y parecen transferir su contaminación a su ambiente doméstico. Tomando en cuenta el principio de precaución, es recomendable implementar medidas de control para eliminar/reducir la exposición a TBZ en el ambiente de trabajo y prevenir la transferencia de la contaminación laboral al ambiente doméstico.

Abstract

Background: Thiabendazole (TBZ) is broadly used as a post-harvest fungicide, amongst others on banana where it is used in packing plants. Packing plant workers are mostly women of reproductive age. In mammals, teratogenic and endocrine disrupting effects have been reported after exposure to high doses. Therefore, TBZ exposure in packing plant workers, mostly women, is of concern. Yet studies on TBZ exposure are almost non-existing. The general objective was to evaluate the exposure to the fungicide thiabendazole in mothers who are part of the Infants' Environmental Health Study (ISA) birth cohort and their 1-year-old children by determining the urinary metabolite 5-hydroxy-thiabendazole (5-OHT-TBZ).

Methods: The ISA study is a birth cohort study conducted in Matina County, which is a county with intensive banana production. We measured 5-OH-TBZ (main metabolite of TBZ) in urine samples collected from mothers and a subgroup of their children at age 1 year (326 mothers, 53 boys, and 15 girls), using spectrometry-coupled liquid chromatography of tandem mass (LC/MS/MS).

Results: Most urinary samples from both mothers and children contained detectable levels ($>0.03 \mu\text{g/L}$) of 5-OH-TBZ (69% and 78% of the samples, respectively) and concentrations were similar among the groups. Concentrations of 5-OH-TBZ followed a lognormal distribution, and log-transformed 5-OH-TBZ urinary concentrations in infants were explained by log-transformed concentrations of 5-OH-TBZ in their mothers ($R^2 = 0.59$, $p < 0.0001$). Mothers working in banana plantations had approximately ten times higher concentrations of 5-OH-TBZ than women who did not work on banana plantations [geometric mean (GM) = 0.86 and $0.07 \mu\text{g/L}$, respectively]. In addition, infants from mothers who worked on banana plantations had higher 5-OH-TBZ compared to infants from mothers who did not (GM = 1.77 and 0.14 ,

respectively). Factors such as maternal age, distance from residence to banana plantation, use of pesticides in the household did not explain concentrations of 5-OH-TBZ in mothers or children. Conclusions: Results from this study suggest that mothers transfer their TBZ contamination to their children and/or that children are exposed through the same pathways of exposure as their mothers. Mothers who worked in packing plants of banana plantations were exposed to TBZ and seem to transfer their contamination to their home environment. Taking into account the precautionary principle, it is advisable to implement control measures to eliminate or reduce exposure to TBZ in the workplace and prevent the transfer of occupational contamination to the domestic environment.

AGRADECIMIENTOS

“Caminando en línea recta no puede uno llegar muy lejos...” (De Saint-Exupéry, 2014, p.24)

A mami por enseñarme siempre a no caminar en el línea recta, luchar por los sueños y la felicidad, ser perseverante y a siempre avanzar.

Gracias a las familias de Matina por el compromiso y anuencia a participar en el estudio y por recibirnos cordialmente en sus hogares.

Al equipo del Programa Infantes y Salud Ambiental por el trabajo comprometido con la población de madres, niñas y niños de Matina.

A Christian Lindh y su equipo de la Universidad de Lund en Suecia por el análisis de las muestras de orina.

DEDICATORIA

“Cuando mires al cielo, de noche, como yo viviré en una de ellas, como reiré en una de ellas, será para ti como si riesen todas las estrellas. ¡Tendrás estrellas que saben reír!”

(De Saint-Exupéry, 2014, p.113)

Dedicado a ella... abuela...Libélula

DESCRIPTORES

Tiabendazol, plaguicidas, exposición ocupacional, exposición ambiental, metabolitos en orina, mujeres, niños, Costa Rica.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	5
AGRADECIMIENTOS.....	8
DEDICATORIA	10
DESCRIPTORES	11
LISTA DE CUADROS.....	14
LISTA DE FIGURAS	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	16
ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO	19
Contexto histórico del plaguicidatiabendazol.....	19
Plaguicida tiabendazol.....	20
<i>Características físico-químicas</i>	20
<i>Absorción y excreción del tiabendazol en seres humanos</i>	21
<i>Toxicidad aguda y crónica</i>	23
<i>Proceso productivo en la empacadora de banano</i>	25
Exposición a plaguicidas utilizados en el cultivo de banano	29
<i>Generalidades de la exposición</i>	29
<i>Exposición a plaguicidas en mujeres y niños</i>	30
OBJETIVOS	36
<i>Objetivo general</i>	36
<i>Objetivos específicos</i>	36
METODOLOGÍA.....	37
Tipo de estudio	37
Población participante	37

Recolección de información mediante un cuestionario estructurado	39
Recolección de la muestra de orina	39
Análisis estadístico	40
RESULTADOS.....	42
Características generales de las madres e infantes	42
Plaguicidas aplicados dentro o alrededor de la casa	44
Características ocupacionales de las madres	44
Concentraciones urinarias de 5-OHT-TBZ en las madres y sus hijos	47
Factores generales y ocupacionales que explican las concentraciones de 5-OHT-TBZ en las madres	48
Relación entre las concentraciones de 5-OHT-TBZ en madres y niños	50
Relación entre el trabajo de la madre y las concentraciones urinarias de 5-OH-TBZ en los niños	51
DISCUSIÓN.....	54
ALCANCES Y LIMITACIONES	58
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	60
BIBLIOGRAFÍA.....	64
ANEXOS	73
Anexo 1	74
Anexo 2	76

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Características físico-químicas del tiabendazol.....	21
Cuadro 2. Etapas del proceso productivo del cultivo del banano y las tareas correspondientes	25
Cuadro 3. Descripción de las tareas de los procesos en la empacadora.....	28
Cuadro 4. Cantidad de madres evaluadas por visita y los motivos por los cuales no se captaron a la visita de 1 año infantil.....	38
Cuadro 5. Variables del estudio.....	74
Cuadro 6. Características generales de las madres y sus concentraciones urinarias de 5-OHT-TBZ de la cohorte ISA al realizar la evaluación de 1 año de edad infantil (n=326).....	43
Cuadro 7. Características ocupacionales de las madres de la cohorte ISA y sus concentraciones urinarias de OHT al realizar la evaluación de 1 año edad infantil (n=326).....	45
Cuadro 8. Distribución de las concentraciones del 5-OHT-TBZ de las mujeres y niños	47
Cuadro 9. Distribución de las concentraciones del 5-OHT-TBZ de las madres (µg/L) (corregido por gravedad específica) (µg/L) por trabajo maternal actual.....	50
Cuadro 10. Características ocupacionales de los niños de la cohorte ISA y sus concentraciones urinarias de OHT(µg/L) al realizar la evaluación de 1 año edad infantil	56
Cuadro 11. Resultados de los análisis bivariados.....	73

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Lesiones en el banano ocasionadas por la antracnosis.....	26
Figura 2. Cámaras de fumigación del tiabendazol en el área de empaque.....	27
Figura 3. Diagrama de caja de concentraciones de 5-OHT-TBZ por tipo de trabajo actual.....	49
Figura 4. Asociación entre las concentraciones de 5-OHT-TBZ log en niños y madres.....	51
Figura 5. Concentraciones de OHT en niños según el trabajo en la bananera de la madre al momento de la toma de la muestra de orina.....	53

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El banano es uno de los cultivos de mayor relevancia económica en Costa Rica; éste ocupa el tercer puesto de importancia como producto de exportación a nivel nacional (FAO, 2014 y Programa Estado de la Nación en Desarrollo Humano Sostenible, Costa Rica, 2015). Por ejemplo, durante el año 2012, se exportaron 2.1 millones de toneladas de banano, principalmente a América del Norte y Europa. Costa Rica y Colombia constituyen los dos países que más exportan de banano a nivel latinoamericano (FAO, 2014 y Programa Estado de la Nación en Desarrollo Humano Sostenible, Costa Rica, 2015).

El cultivo de este producto en Costa Rica se caracteriza por ser intensivo (i.e., la tierra genera la mayor producción que puede a partir de la utilización de recursos como tecnología y químicos) lo cual conlleva una severa alteración de los suelos y un alto uso de plaguicidas (Leal, 2011). Bravo, Cruz, Herrera y Ramírez (2013) estimaron el uso de plaguicidas en aproximadamente 49kg de ingrediente activo por hectárea de banano cultivado por año e identificaron que más de 27 distintos ingredientes activos (i.a.) son empleados en este cultivo. Cerca del 70% del total de agroquímicos utilizados en el cultivo de banano son fungicidas (34 kg i.a. de fungicidas/ha/año en el 2006) y entre ellos se encuentra el tiabendazol.

El tiabendazol se utiliza en el proceso post-cosecha y se aplica en una cámara de fumigación por donde pasa el banano antes de ser empacado para su exportación (Bravo et al, 2013). Estudios han relacionado al tiabendazol con efectos adversos en

animales tales como toxicidad tiroidea, hepática y biliar. En humanos, se han detectado signos clínicos como dolor abdominal, dolores de cabeza, mareos, náuseas y vómitos en personas expuestas a este químico (EPA 2002 y California Environmental Protection Agency, 2001).

El proceso post-cosecha en el que se utiliza el tiabendazol es usualmente realizado por mujeres en edad reproductiva (20-40 años de edad), quienes se exponen a este fungicida (a través de la piel e inhalación) durante periodos de 8 a 14 horas al día (COLSIBA, 2001). Estas mujeres viven, por lo general, cerca de las fincas bananeras en las que trabajan, en un ambiente contaminado con los distintos plaguicidas que son utilizados en las plantaciones (van Wendel de Joode et al., 2012; 2014 y Córdoba 2015). Por lo tanto, las mujeres que laboran en las compañías bananeras constituyen un grupo poblacional vulnerable con un alto riesgo de exposición a plaguicidas tanto a nivel ocupacional como ambiental. Sin embargo, es importante destacar que este alto riesgo de exposición a plaguicidas no afecta solamente a las mujeres trabajadoras, sino también a quienes conviven con ellas, incluyendo a sus hijos, pues los residuos de estas sustancias tóxicas pueden llegar hasta las casas a través del cuerpo de la mujer trabajadora, sus zapatos o su ropa (Frost y Jackson, 2009; Muñoz, Boris, Barr, Steenland, Levy, Barry, Iglesias, Alvarado, Concha, Rojas y Vega, 2013; Hyland y Labiru, 2017).

Los niños son más susceptibles a los plaguicidas que los adultos pues cuentan con tasas respiratorias más altas, su piel es más permeable y suelen llevarse las manos y objetos con mayor frecuencia a la boca (Frost y Jackson, 2009 y Jurewicz y Hanke,

2008). Además, los niños gatean y juegan en el suelo, por lo que tienen un mayor contacto con las superficies o sitios donde se acumulan el polvo, suciedad y toxinas (Frost y Jackson, 2009 y Jurewicz y Hanke, 2008).

Según se conoce, la exposición ocupacional y ambiental al tiabendazol no ha sido estudiada anteriormente. Por lo tanto, resulta importante estudiar los niveles de exposición a tiabendazol en las mujeres que viven en comunidades bananeras y sus hijos, así como los factores ocupacionales y/o ambientales que explican estos niveles de exposición. El presente estudio se enfoca en la exposición a tiabendazol de las madres que forman parte de la cohorte de nacimientos del Programa Infantes y Salud Ambiental (ISA) (www.isa.una.ac.cr) y sus hijos de 1 año de edad. El objetivo principal de este estudio de cohorte es evaluar los posibles efectos de la exposición a los plaguicidas y el metal manganeso sobre la salud de los niños y sus madres (van Wendel de Joode et al., 2014; 2016; Mora et al., 2014; 2015).

ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO

Contexto histórico del plaguicida tiabendazol

El tiabendazol fue introducido al mercado mundial en los años 60 como un tratamiento para los parásitos gastrointestinales en humanos y animales (antihelmíntico de amplio espectro) (Franz, 1963 y Ekman et al., 2014). En Costa Rica, el tiabendazol formó parte de la lista oficial de amebicidas y antihelmínticos de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) hasta el año 2010 (CCSS, 2010 y CCSS, 2014); sin embargo, su uso siempre fue limitado pues los amebicidas y antihelmínticos de elección eran, y continúan siendo, el albendazol y la ivermectina. En un ensayo clínico controlado aleatorio que buscaba comparar los efectos del tiabendazol y la ivermectina en el tratamiento del *Strongyloides stercoralis*, se observó que las personas que usaron el tiabendazol presentaban más efectos adversos (73.1%) que quienes utilizaron la ivermectina (20.9%) (Bisoffi et al., 2011). Los efectos adversos observados más frecuentemente fueron los mareos, náuseas y somnolencia (Bisoffi et al., 2011).

Posterior a la introducción del tiabendazol en el mercado como medicamento antihelmíntico, éste se empezó a utilizar como un fungicida para el tratamiento de cultivos agrícolas infectados (Ekman et al, 2014). El tiabendazol se ha empleado comúnmente para tratar el *Colletotrichum spp*, un hongo que se acumula en la superficie del banano (y otras frutas) y afecta su calidad (Salazar et al, 2012). Salazar et al (2012) aislaron distintas especies de *Colletotrichum spp* en muestras de banano de 5 zonas de Turrialba, Costa Rica, y observaron que todas las especies eran sensibles al

tiabendazol, caso contrario a los otros fungicidas evaluados (i.e., imazalil y miclobutanil).

Plaguicida tiabendazol

Características físico-químicas

Tiabendazol es el nombre común del 2-(4-thiazolyl)-1H-benzimidazol (fórmula química: $C_{10}H_7N_3S$), un fungicida utilizado en el control post-cosecha de enfermedades en cultivos de manzana, pera, arroz, algodón, banano, cebolla, cítricos, frijol, cereales (trigo, avena, cebada, centeno, maíz), ornamentales, papa y tomate (IRET, 2016). Este fungicida altera el crecimiento y desarrollo de los hongos a partir de la inhibición de la mitosis (EFSA, 2014; IRET, 2016 y PPDB, 2016). En el cuadro 1 se presentan las características físico-químicas del tiabendazol.

Ambientalmente, éste presenta una solubilidad de baja a mediana en agua y solventes orgánicos, no es volátil. El periodo requerido para que el 50% del químico desaparezca (DT50) es de 1 año y el proceso en el que se acumula el plaguicida en los organismos vivos (conocido como bioacumulación) es ligero (EFSA, 2014; IRET, 2016 y PPDB, 2016). De acuerdo con datos recientes del Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas, el tiabendazol constituye uno de los productos más detectados en aguas superficiales y sedimentos cercanos a empacadoras de banano en zonas como Guácimo y Sarapiquí (IRET, 2016).

Cuadro 1. Características físico-químicas del tiabendazol.

Característica	Descripción
Apariencia	Polvo de blanco a amarillo
Fórmula molecular	C ₁₀ H ₇ N ₃ S
Masa molecular (g/mol)	201.3
Punto de fusión (°C)	297-298
Solubilidad en agua (g/L agua, 20°C)	0.16 (pH 4), 0.03 (pH 7) y 0.03 (pH 10)
Presión de vapor a 25°C (Pa)	5.3 x 10 ⁻⁷
Vida media en suelo (aeróbica) (días)	500
Coeficiente de partición octanol-agua, 20 ± 0.5°C (log ₁₀)	1.62 ± 0.01 (pH 4), 2.39 ± 0.14 (pH 7), 2.40 ± 0.04 (pH 10)
Constante de Henry (Pa m ³ /mol ⁻¹)	3.7 x 10 ⁻⁶

Elaboración propia.

Fuente: EFSA, 2014; IRET, 2016 y PPDB, 2016.

Absorción y excreción del tiabendazol en seres humanos

A pesar de que pocos estudios sobre la absorción y excreción del tiabendazol en humanos han sido publicados hasta la fecha (Tocco et al., 1966; Ekman et al., 2014), sus resultados coinciden con los de estudios en otros mamíferos y evidencian que tanto la absorción como la excreción del tiabendazol son rápidas después de su ingesta en comparación con la vía dérmica e inhalatoria (Tocco et al., 1966). El tiabendazol es metabolizado y excretado en orina en forma de ésteres glucurónidos y sulfato de 5-hidroxtiabendazol (5-OHT-TBZ), siendo este último el metabolito principal del fungicida (EPA 2002 y California EPA, 2001).

Ekman et al (2014) expusieron a dos seres humanos a una dosis oral de un 50% de la ingesta diaria aceptada de tiabendazol (0.1 mg/kg/día). El nivel máximo en las

concentraciones urinarias del metabolito 5-OHT-TBZ fue observado aproximadamente 1 hora después de la ingesta. Ekman et al (2014) documentaron dos fases en la eliminación del tiabendazol: una fase rápida durante las primeras dos horas después de la administración oral (vida media de 1.5-2 horas), seguida por una más fase lenta (vida media de 9.5-12 horas). Además, reportaron que 21-24% de la dosis administrada de tiabendazol fue recuperada en orina mediante el metabolito 5-OHT-TBZ y de esa dosis recuperada el 96% se captó en las primeras 24 horas (Ekman et al, 2014). Tocco et al (1966) reportaron una recuperación de un 38% (mediante el metabolito 5-OHT-TBZ) durante un periodo de 5 días. Según Ekman et al (2014), estas inconsistencias en el porcentaje recuperado y tiempo de eliminación podrían deberse a diferencias en las dosis administradas [~3 mg en Ekman et al (2014) vs. 1 g en Tocco et al (1966)] y la forma en que fue administrado el fungicida (solución vrs. suspensión).

Cerca de 12 semanas antes de realizar el experimento con la ingesta de tiabendazol, Ekman et al (2014) expusieron a los mismos dos participantes del estudio al equivalente a un 25-30% de la ingesta diaria aceptada (0.1 mg/kg/día) pero por vía dérmica. La concentración máxima urinaria de 5-OH-TBZ fue medida aproximadamente 13 horas después de la exposición (vida media de 9-18 horas) y se recuperó 1% de la dosis administrada (Ekman et al., 2014). Para la exposición dérmica, no se detectó una fase de eliminación rápida como se presentó después de la exposición oral (Ekman et al., 2014).

Toxicidad aguda y crónica

Los mecanismos toxicológicos del tiabendazol son pocos conocidos, pero es posible que incluyan procesos tales como la apoptosis y disfunción mitocondrial (Seide et al 2016; Fujitani et al., 1999). Jamieson et al (2011) concluyeron, a partir de un estudio desarrollado in vitro en células epiteliales de túbulos proximales, células proximales y del miocardio de ratas, que la toxicidad del tiabendazol podría estar relacionada con la transformación de 5-OH-TBZ (mediada por la mieloperoxidasa) en productos reactivos intermedios.

El tiabendazol tiene una baja toxicidad aguda oral y dérmica (US-EPA, 2001; Comisión Europea, 2001). La DL50 (i.e dosis letal para el 50% de la población) oral en ratas es de 3100 mg/kg peso corporal y la DL50 dérmica es mayor a los 2000 mg/kg (Comisión Europea, 2001). La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (US-EPA, por sus siglas en inglés) (2001) y la Comisión Europea (2001) afirman que el tiabendazol no es un irritante ocular o dérmico ni es un sensibilizador dérmico. Sin embargo, Penagos (2002) encontró, en un estudio de 281 trabajadores bananeros panameños expuestos a múltiples plaguicidas, y entre ellos el tiabendazol, que el 12.8% presentaba dermatitis de contacto por tiabendazol.

Los estudios en animales sobre los efectos adversos crónicos del tiabendazol han reportado alteraciones a nivel hepático, renal, endocrino y de alteración en el peso corporal (European Commission, 2001; USEPA California 2001; US-EPA 2002). Con base en los resultados de un estudio en ratas sobre los efectos del tiabendazol en el hígado y la tiroides (Lankas, 1995), la Comisión Europea (2001) y la US-EPA (2002)

establecieron una dosis diaria crónica aceptada (DDA) para la exposición oral a tiabendazol de 0.1 mg/kg peso corporal y un nivel sin efecto observable (NOAEL, por sus siglas en inglés) de 10 mg/kg (con un factor estándar de incertidumbre de 100). En seres humanos, se definió un NOEL de 3.3 mg/kg para signos clínicos y cambios en valores químicos de la sangre (California EPA 2001).

La US-EPA (2002) ha clasificado al tiabendazol como un probable carcinogénico pues se ha asociado con cáncer de tiroides a niveles de 10 mg/kg o mayores en ratas (Comisión Europea, 2001; California EPA 2001; USEPA 2002). También es considerado un químico teratogénico (en dosis mayores a los 10 mg/kg con base en estudios en conejos y ratones) (California EPA 2001) y genotóxico (US-EPA 2001). Por ejemplo, en un estudio de 30 mujeres empacadoras de banano en Pococí, Costa Rica, expuestas a fungicidas post-cosecha como imazalil y el tiabendazol (a través del proceso de selección, atomización y sellado del banano) y al organofosforado clorpirifos (impregnado en las bolsas de banano), Ramírez y Cuenca (2002) observaron un mayor daño genético (signo de genotoxicidad) en mujeres que tenían entre 5 y 15 años de trabajar en plantas empacadoras, en comparación con las mujeres no expuestas (no trabajaban en compañías bananeras). Lamentablemente, este estudio no logró evaluar los efectos genotóxicos de las distintas dosis y frecuencias de exposición al tiabendazol.

Proceso productivo en la empacadora de banano

El proceso productivo del banano para exportación comprende una serie de actividades que se pueden agrupar en 5 etapas (Cuadro 2):

Cuadro 2. Etapas del proceso productivo del cultivo del banano y las tareas correspondientes.

Etapa	Tareas
Preparación del terreno	Desmante y limpieza del terreno Labranza Sistema de drenajes y construcción del cable vía Sistema de riego
Siembra	Demarcación de áreas y estaquillado Semilleros y viveros Labor de siembra
Mantenimiento del cultivo	Control de plagas (incluyendo mala hierba) y enfermedades Arranca de hijos Fertilización Deshoje o saneo Apuntalamiento Embolse, resiembra y mantenimiento de canales
Cosecha	Corte de fruta Acarreo Concheo
Planta empacadora (ver también Cuadro 3)	Recibo de fruta Desmane Selección Deslatex Sellado Fumigación post-cosecha con tiabendazol o imazalil Empaque y carga Limpieza de la planta empacadora

Fuente: Chinchilla, 2004.

Tal y como se muestra en el cuadro anterior, es en la última etapa del proceso donde se utiliza el tiabendazol como parte de la fumigación.

Una de las principales enfermedades post-cosecha que busca controlar el tiabendazol es la antracnosis (figura 1), la cual se caracteriza por lesiones ovaladas, hundidas y de color oscuro que se consideran alteraciones en la calidad de la fruta (Salazar, Hernández, Tapia y Gómez, 2012). A pesar de que el banano adquiere el hongo *Colletotrichum spp* en el campo, los signos de la enfermedad se presentan una vez que la fruta madura. Por lo tanto, para evitar que se generen estos signos en el traslado del banano desde la planta procesadora y hasta los sitios de distribución, los fungicidas son aplicados durante el proceso de empaque (Salazar et al, 2012).



Figura 1. Lesiones en el banano ocasionadas por la antracnosis. Tomada de: <https://www.flickr.com/photos/scotnelson/sets/72157645749774325/with/15389084019/>.

La aplicación del tiabendazol se realiza mediante cámaras de fumigación que rocían el fungicida cuando el banano pasa a través de éstas, antes de ser empacado (Figura 2). Estas cámaras de fumigación son parcialmente cerradas (tienen sitios de entrada y salida del banano), consecuentemente, permiten la liberación del tiabendazol al ambiente de la planta empacadora (Chinchilla, 2004 y EPA, 2002).



Figura 2. Cámaras de fumigación del tiabendazol en el área de empaque. Tomado de:

https://www.youtube.com/watch?v=m3397AR_LA0,

<https://www.youtube.com/watch?v=DUIHbDhN9Xw>

En la planta empacadora también se realizan otras tareas además de la aplicación del tiabendazol que se describen en el cuadro 3.

Cuadro 3. Descripción de las tareas de los distintos procesos que se llevan a cabo en la planta empacadora de banano.

Proceso	Tareas
Recibo de la fruta	<p>Contar los racimos entran al patio de recibo de fruta</p> <p>Verificar el color de cinta</p> <p>Medir el grosor del producto</p> <p>Determinar el grado de maltrato de la fruta</p> <p>Quitar la bolsa plástica</p> <p>Arrancar las florcillas secas a cada fruto</p>
Desmane	<p>Separar las manos de banano del pinzote</p> <p>Colocar las manos de banano en pilas con agua</p>
Selección	<p>Clasificación del banano por calidad</p> <p>Cortar la fruta</p>
Deslatex	Colocar en una pila con agua para la limpieza del látex
Pesado	<p>Colocar en bandejas y pesar (45 lb)</p> <p>Colocar en banda transportadora</p>
Sellado de la fruta	Colocar el sello o marca mientras la fruta pasa por la banda transportadora
Post-cosecha	Tratamiento de la fruta con plaguicidas (e.g., tiabendazol) por medio de cámaras (método más frecuentemente utilizado), brochas o bombas de aspersión
Empaque	Colocar la fruta en caja dentro de una bolsa de polipropileno y poner en banda transportadora, luego pasar a tarima y se transportan las cajas hasta el vehículo

Fuente: Chinchilla, 2004

Exposición a plaguicidas utilizados en el cultivo de banano

Generalidades de la exposición

La exposición se define como el contacto que tiene un agente (i.e., factores biológicos, físicos o químicos del ambiente) con un receptor (i.e., personas que se encuentran el mismo lugar y momento) en un espacio y tiempo definidos (OMS, 2000; Ize y Zuk, 2010 y US-EPA, 2016). Por lo tanto, para evaluar una exposición es necesario realizar una caracterización de los factores que interactúan para que ésta se produzca, tales como el ambiente, el comportamiento de los agentes, las personas, actividades y condiciones bajo las que se produce el contacto (OMS, 2000; US EPA, 2016). También se deben tomar en cuenta aspectos tales como la ruta y vía de exposición, intensidad, frecuencia, dosis y la duración del contacto entre el agente y el receptor (Ize y Zuk, 2010).

La ruta de exposición es el camino que utiliza el agente para trasladarse desde que es emitido al ambiente y hasta que tiene contacto con el receptor; estas rutas de exposición pueden ser el agua, aire, suelo y alimentos. La vía de exposición es la manera en la que el agente entra al cuerpo de la persona: dérmica (a través del contacto de la piel), oral (mediante la ingesta de alimentos o agua) y respiratoria (a través de la inhalación) (Ize y Zuk, 2010). Por su parte, la dosis consiste en la cantidad del contaminante que pasa desde la superficie externa del receptor y hasta que ingresa al torrente sanguíneo de la persona, es decir, hasta que es absorbido. Al absorberse, el agente se distribuye por el cuerpo en su forma original (compuesto madre), en forma de

metabolito o ambos para llegar al tejido diana (i.e., tejido en el que ejerce su efecto) (EPA 2016).

La medición de la exposición puede hacerse de forma directa o indirecta. La medición directa incluye el monitoreo personal (que consiste en estimar la concentración del agente en el ambiente donde se encuentra la persona) y el muestreo biológico (que cuantifica la concentración del agente y sus metabolitos en una matriz biológica como sangre, orina, leche materna y cabello, entre otros). Las mediciones indirectas se realizan a partir de modelos, mediciones ambientales y cuestionarios personales (Ize y Zuk, 2010 y US EPA, 2016).

Las exposiciones pueden clasificarse de acuerdo al periodo de exposición en las siguientes categorías (Ize y Zuk, 2010):

- Exposiciones crónicas: comprenden del 10% al 100% del tiempo de vida.
- Exposiciones subcrónicas: son menores al 10% del tiempo de vida por lo que son de corta duración.
- Exposiciones agudas: es un único evento por lo que corresponden a un día o menos.

Exposición a plaguicidas en mujeres y niños

En Costa Rica, el cantón de Matina cuenta con la mayor producción de banano en el país (van Wendel de Joode et al, 2014). Las comunidades cercanas a las plantaciones bananeras son usualmente rurales y dependen de los empleos generados por este

cultivo (COLSIBA, 2001). La fuerza laboral en las plantaciones de banano está constituida en su mayoría por hombres; sin embargo, también hay mujeres trabajadoras que se dedican principalmente al paneo, fumigación en la planta empacadora, sello, empaque y desfloración.

Por lo general, las mujeres que trabajan en las bananeras tienen edades entre 20 y 40 años, pertenecen a familias compuestas (i.e., incluyen integrantes que no son parientes) y son jefas de hogar (COLSIBA, 2001). Estas mujeres trabajan usualmente entre 12 y 14 horas diarias y viven en un ambiente contaminado con los plaguicidas utilizados en las plantaciones bananeras (van Wendel de Joode et al., 2012; 2014; Córdoba 2015). Por lo tanto, se considera que las mujeres que laboran en las compañías bananeras constituyen un grupo poblacional con un alto riesgo de exposición a plaguicidas, incluyendo el tiabendazol.

Es importante destacar que las mujeres trabajadoras en las plantaciones bananeras están expuestas a los plaguicidas durante las tareas que desempeñan, pero también pueden ser una fuente de exposición para las personas con quienes conviven en sus hogares, incluyendo a sus hijos. Los niños constituyen un grupo etario especialmente susceptible a los plaguicidas pues poseen tasas metabólicas basales más altas, por lo que requieren alimentarse más frecuentemente o en mayor cantidad, lo que aumenta su riesgo de ingerir sustancias tóxicas.

Los niños también cuentan con tasas respiratorias más altas y su piel es más permeable, características que pueden incrementar la absorción de los plaguicidas

presentes en el aire (Frost y Jackson, 2009 y Jurewicz y Hanke, 2008) o con los cuales entran en contacto por vía dérmica. Por último, los niños suelen llevarse sus manos y otros objetos a la boca con frecuencia, así como gatear y/o jugar en el suelo, lo que incrementa su contacto con superficies donde podría haber una mayor acumulación de polvo, suciedad y sustancias tóxicas (Frost y Jackson, 2009 y Jurewicz y Hanke, 2008).

Estudios han evidenciado que los niños de padres que trabajan con plaguicidas se encuentran expuestos a estos químicos en sus hogares, pues sus padres llevan a las casas residuos de plaguicidas en el cuerpo, zapatos y ropa (Frost y Jackson, 2009; Muñoz-Quesada et al., 2013; y Hyland y Labiri, 2017) o porque viven cerca de áreas de aplicación de plaguicidas (van Wendel de Joode et al., 2012; Rodríguez et al., 2011). Los residuos de plaguicidas tienen la capacidad de permanecer en los hogares por periodos de tiempo prolongados pues se acumulan en el piso, ventanas, alfombras y demás superficies de objetos (Frost y Jackson, 2009).

En un estudio de cohorte de 601 mujeres embarazadas y sus hijos que viven cerca de campos agrícolas en California, Estados Unidos, Bradman et al. (2005) observaron que las concentraciones de metabolitos de plaguicidas organofosforados en orina eran más altas en las mujeres que vivían en comunidades agrícolas que en la población general de los Estados Unidos. En las muestras de orina de estas mismas mujeres se encontraron metabolitos de fungicidas (aunque no se incluyó el tiabendazol), carbamatos, organoclorados, organofosforados (78% detección) y piretroides, entre otros. En más del 50% de las muestras de orina se detectaron 8 metabolitos de

plaguicidas, posiblemente debido a que las mujeres vivían y/o trabajaban en campos agrícolas (Castorina et al., 2010).

Por otra parte, en un estudio de 20 mujeres embarazadas en Israel, metabolitos de organofosforados y carbamatos fueron detectados en el 74% y 89% de las muestras de orina, respectivamente; los niveles de los metabolitos en general fueron mayores en estas mujeres que los observados en poblaciones generales de Estados Unidos y Holanda (Berman et al., 2011).

Múltiples estudios epidemiológicos en niños han encontrado que los metabolitos de diferentes plaguicidas en orina son mayores en poblaciones que viven en las zonas agrícolas y que se relacionan con la proximidad a los cultivos, el uso de plaguicidas dentro de las casas y el contar con un padre o madre que trabaje en agricultura (Eskenazi et al., 1999; Fenske et al, 2002, Lambert, 2005 y Arcury, 2007). Un estudio en 105 madres y sus hijos de un rango de edades entre 1.6 y 8.4 años en California (inmigrantes Mexicanos), observó que las concentraciones de metabolitos de piretroides en los niños eran mayores que en las madres y particularmente en los hijos de mujeres que trabajaban en agricultura (Trunnelle, 2014).

En Costa Rica, van Wendel de Joode et al (2012) evaluaron la exposición ambiental al plaguicida clorpirifos en 140 niños en edad escolar que vivían cerca de plantaciones de banano y plátano en el cantón de Talamanca. Los investigadores observaron que las concentraciones urinarias del 3,5,6-tricloro-2-piridinol (TCP), metabolito de clorpirifos, eran más altas en niños de pueblos cercanos a plantaciones de banano y plátano

donde se utilizaban bolsas tratadas con clorpirifos en comparación con niños de un pueblo donde la producción de plátano fue mayormente orgánico, sin usar la bolsa tratada con clorpirifos.

Asimismo, en el estudio de cohorte de mujeres embarazadas que viven cerca de plantaciones de banano en el cantón de Matina, Costa Rica (Programa ISA), van Wendel de Joode et al (2014) encontraron concentraciones urinarias de etilentiourea (ETU), metabolito principal del fungicida mancozeb, más altas que las observadas en poblaciones generales de otros países. También encontraron que las mujeres que vivían más cerca de las plantaciones bananeras tenían concentraciones urinarias de ETU más altas que las mujeres que vivían más lejos y que las concentraciones de ETU eran más altas en las mujeres que trabajaban en la agricultura o lavaba la ropa de trabajadores agrícolas, en comparación con las mujeres que no realizaban estas actividades (van Wendel de Joode et al, 2014).

Hasta la fecha, solamente dos estudios han evaluado la exposición ocupacional a tiabendazol (Penagos 2002; Ramírez y Cuenca 2002). Uno de estos estudios evaluó la prevalencia de dermatitis de contacto por tiabendazol en 281 trabajadores bananeros de Panamá expuestos a múltiples plaguicidas (Penagos 2002). El otro estudio examinó los efectos genotóxicos del tiabendazol en 30 mujeres que trabajaban en plantas empacadoras de banano en Pococí, Costa Rica (Ramírez y Cuenca 2002). Tal y como se mencionó anteriormente, este último estudio encontró que las mujeres que tenían entre 5 y 15 años de trabajar en plantas empacadoras (y estaban expuestas a distintos

fungicidas, entre ellos el tiabendazol) mostraban un mayor daño genético que las mujeres que no trabajaban en compañías bananeras.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la exposición al fungicida tiabendazol en las madres que forman parte de la cohorte de nacimientos “Infantes y Salud Ambiental” (ISA) y sus hijos de un año de edad, mediante la determinación del metabolito urinario 5-hydroxitiabendazol (5-OHT-TBZ).

Objetivos específicos

1. Describir las características generales y ocupacionales de las madres y sus hijos.
2. Determinar las concentraciones urinarias del 5-OHT-TBZ en las madres y sus hijos.
3. Identificar los factores socio-demográficos y ocupacionales que se asocian con las concentraciones urinarias de 5-OHT-TBZ en las madres y sus hijos.
4. Determinar si las concentraciones urinarias de 5-OHT-TBZ en las madres se correlacionan con las concentraciones en sus hijos al año de edad.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

El presente estudio forma parte de la cohorte de nacimientos del Programa ISA (Mora et al, 2014 y van Wendel de Joode et al, 2014) y utiliza datos recolectados de las madres y sus hijos de un año de edad entre agosto del 2011 y abril del 2013. El análisis realizado en este estudio es de tipo transversal y busca analizar cuáles factores explican la exposición al fungicida tiabendazol, cuantificado a través del metabolito 5-OH-TBZ en orina, en madres participantes de la cohorte ISA y su relación con la exposición de sus hijos al año de edad.

Población participante

La población del estudio forma parte de la cohorte del programa ISA, un estudio de cohorte prospectivo que se lleva a cabo en la comunidad de Matina, Limón, desde el año 2010. El objetivo principal de esta cohorte es examinar si la exposición prenatal y en edades tempranas a plaguicidas y manganeso afecta el crecimiento y el desarrollo neurológico de los niños (van Wendel de Joode et al, 2014; Mora et al, 2014 y Mora et al, 2015).

Entre marzo del 2010 y junio del 2011, se incluyeron en esta cohorte de nacimientos, 451 mujeres embarazadas que tenían 15 años o más, 33 semanas de embarazo o menos y vivían a menos de 5km de una plantación de banano en el cantón de Matina. Las mujeres fueron visitadas en múltiples ocasiones (1-3 veces) durante el embarazo, en el posparto temprano (de 15 días a 2 meses después del parto) y cuando sus hijos

cumplieron 1 año de edad (12.9 ± 1.3 meses). Durante el período en el que se ha dado seguimiento a las mujeres y a sus hijos, el número de participantes se redujo debido a abortos, óbitos fetales, muertes neonatales e infantiles y problemas en el desarrollo del infante (cuadro 4). Algunas mujeres se mudaron fuera del área del estudio y algunas se rehusaron a continuar participando en el estudio.

Cuadro 4. Cantidad de madres evaluadas por visita y motivos por los cuales no se captaron a la visita de 1 año infantil.

Visita	Madres visitadas	Motivos por los que no se visitaron							
		Se mudó	Dejó el estudio	Niño fuera de país	Aborto espontáneo	Muerte fetal	Muerte neonatal	Muerte infantil	Problemas de salud
PN 1	451	0	0	0	0	0	0	0	0
PN 2	380	14	9	0	11	2	1	0	0
PN 3	119	0	0	0	2	0	0	0	0
PP	389	7	8	0	2	0	3	0	0
1 año	356	15	17	1	0	0	0	1	3
TOTAL		36	34	1	15	2	4	1	3

PN: visita prenatal, PP: visita en posparto inmediato, 1 año: visita al año de edad del niño.

En el estudio actual, se utilizó la información recolectada durante la visita del año de edad del niño. En esta visita, se entrevistaron 356 mujeres, pero solamente 326 (92%) se incluyeron en estos análisis pues 36 mujeres no recolectaron muestras de orina. Por lo general, las madres sin muestras de orina ($n=36$) se rehusaron a darlas porque se encontraban con la menstruación y les resultaba incómodo hacerlo. De los 326 niños de estas mujeres, solamente se incluyeron 68 (21%) en estos análisis, pues no se lograron recolectar muestras de 253 de los niños debido a la dificultad de la colecta por la edad de los niños o también porque se logró recolectar la muestra del niño, pero no se recolectó la muestra de la madre ($n=5$).

Recolección de información mediante un cuestionario estructurado

Se utilizaron los datos generales y ocupacionales obtenidos mediante un cuestionario estructurado que fue administrado a las madres o cuidadoras de los niños durante la evaluación al 1 año de edad del niño. La mayoría de las entrevistas (80%) fueron realizadas en una oficina condicionada para dicho fin, mientras que el resto (20%) fueron ejecutadas en un lugar distinto (i.e., casa, centro comunal) debido a la lejanía de la oficina. En el anexo 1 se presenta el cuadro 5 con las variables del estudio, su definición y como se recolectaron los datos.

Recolección y análisis químico de las muestras de orina

Luego de la administración del cuestionario, se realizó la recolección de las muestras de orina de las madres y sus niños. A las madres se les entregó un recipiente de plástico estéril de 100 ml y a los niños se les colocó de una bolsa pediátrica recolectora de orina.

Las muestras de orina fueron transferidas a tubos de ensayo plásticos de 15ml para su almacenamiento a una temperatura de -20°C en el laboratorio del Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET). Posteriormente se trasladaron en hieleras a una temperatura de 4°C a la Universidad de Lund, Suecia, para su análisis químico. La cuantificación de los niveles de 5-OHT-TBZ se realizó mediante el método LC/MS/MS (cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa en tándem), en el cual se produce la hidrólisis enzimática y la conjugación del metabolito 5-OHT-TBZ con

glucorónidos y sulfato (Ekman et al., 2014). El límite de detección (LOD) para las concentraciones de 5-OHT-TBZ fue de 0.03 µg/L y cerca de un 31% en las madres y 26% en los niños de las muestras mostraron concentraciones inferiores al LOD.

Análisis estadístico

Utilizando métodos estadísticos descriptivos se determinó el comportamiento de la información referente a las características generales y ocupacionales de las madres y sus hijos. A través de la prueba de Shapiro-Wilk W-test se determinó la log-normalidad de las variables continuas y de la concentración de 5-OHT-TBZ en muestras urinarias de las madres y sus hijos. Las concentraciones del metabolito se transformaron a escala logarítmica natural para posteriormente utilizarlas en las pruebas descriptivas paramétricas.

Dado que las concentraciones de 5-OHT-TBZ tuvieron una distribución log-normal, se calcularon los logaritmos naturales (ln) de las concentraciones. Las variables continuas se categorizaron. Posteriormente, para evaluar si las concentraciones se asociaron con ciertas características generales u ocupacionales, se compararon las medias de las concentraciones ln-transformadas, con sus respectivos intervalos de confianza para las diferentes categorías de las variables categóricas. Se utilizó la prueba de T para dos muestras independientes para las variables categóricas de dos categorías y la prueba de Tukey-Kramer HSD para variables categóricas de tres o más categorías. Posteriormente, se calcularon los exponentes de las medias y sus intervalos de

confianza para estimar las medias geométricas, con sus respectivos intervalos de confianza, presentadas en la sección de resultados.

Adicionalmente, se exploraron las correlaciones entre las concentraciones urinarias de las madres y sus hijos mediante el coeficiente r de correlación de Spearman y utilizando las concentraciones ln-transformados, un modelo de regresión simple. Las asociaciones se consideraron estadísticamente significativas con $p < 0.05$ con base en pruebas 'two-tailed'. El análisis estadístico se realizó a través del software JMP, versión 8.0 (SAS Institute Inc.), con un 95% de confianza.

RESULTADOS

Características generales de las madres e infantes

Las madres del estudio (n=326) eran relativamente jóvenes; la mayoría (63%) tenían una edad inferior a los 25 años y un 17% eran menores de 18 años (cuadro 6). La edad promedio (\pm desviación estándar) de los infantes con muestras de orina (n=68) era de 12.9 ± 1.3 meses, mientras que la edad promedio de la totalidad de 326 niños que fueron visitados al año de edad fue de 13.2 ± 1.6 meses. Las madres eran, en su mayoría, costarricenses (84%), estaban casadas o vivían en unión libre (75%), tenían un nivel de escolaridad bajo (31% completó educación primaria) y amamantaron a sus hijos durante el menos un año después del parto (60% aún amamantaba a su hijo en el momento de la visita de 1 año de edad). Muchas de las madres vivían en la cercanía de plantaciones de banano; un 24% de ellas vivía a menos de 50 metros de distancia de una plantación (cuadro 6).

Cuadro 6. Características generales de las madres y sus concentraciones urinarias de 5-OHT-TBZ de la cohorte ISA al realizar la evaluación de 1 año de edad infantil (n=326).^a

Característica	n (%)	MG (IC 95%)^b
Edad (años)		
<18	54 (16.6)	0.09 (0.05-0.16)
18-24	150 (46.0)	0.11 (0.08-0.16)
25-30	57 (17.5)	0.11 (0.06-0.19)
>30	65 (19.9)	0.11 (0.06-0.18)
País de origen		
Costa Rica	273 (83.7)	0.11 (0.09-0.14)
Nicaragua	53 (16.3)	0.09 (0.05-0.17)
Estado civil		
Casada/unión libre	245 (75.2)	0.11 (0.07-0.18)
Soltera/separada	81 (24.8)	0.11 (0.08-0.14)
Educación (años)^c		
<6 (primaria incompleta)	65 (19.9)	0.07 (0.04-0.11)
6 (primaria completa)	100 (30.7)	0.12 (0.08-0.18)
7-10 (secundaria incompleta)	111 (34.1)	0.14 (0.09-0.20)
≥11 (secundaria completa o más)	50 (15.3)	0.09 (0.05-0.16)
Lactancia materna^d		
No	129 (39.7)	0.13 (0.09-0.19)
Sí	196 (60.3)	0.10 (0.07-0.13)
Frecuencia de lactancia materna (veces/día)^d		
0	129 (39.7)	0.13 (0.09-0.19)
1-3	65 (20.0)	0.15 (0.09-0.24)
4-6	70 (21.5)	0.07 (0.04-0.11)
≥7	61 (18.8)	0.09 (0.05-0.16)
Distancia de la casa a plantación bananera más cercana (metros)		
<50	77 (23.6)	0.11 (0.07-0.18)
50-<200	79 (24.2)	0.12 (0.08-0.20)
200-<550	89 (27.3)	0.13 (0.08-0.20)
≥550	81 (24.9)	0.07 (0.05-0.11)
Uso de plaguicidas por madre u otros miembros familiares alrededor de la casa durante el último año		
No	58 (17.8)	0.10 (0.06-0.17)
Sí	268 (82.2)	0.11 (0.09-0.14)
Madre aplicaba plaguicidas alrededor de la casa durante el último año		
No	224(68.7)	0.10 (0.08-0.14)
Sí	102(31.3)	0.12 (0,08-0.18)
Uso de plaguicidas por madre u otros miembros familiares dentro de la casa durante el último año		
No	95 (29.1)	0.12 (0.08-0.18)
Sí	231 (70.9)	0.10 (0.08-0.14)
Madre aplicaba plaguicidas dentro de la casa durante el último año		
No	192 (58.9)	0.10 (0.07-0.14)
Sí	134(41.1)	0.12 (0.08-0.17)

Abreviaciones; n = número de observaciones; MG = media geométrica; IC 95% = intervalo de confianza del 95%.

^aSolamente se incluyeron madres que entregaron una muestra de orina durante esta evaluación

^bConcentraciones urinarias de 5-hidroxi-tiabendazol corregidas por gravedad específica.

^cEn el momento de ingresar a la cohorte ISA (primera visita prenatal).

^dInformación faltante n=1.

Plaguicidas aplicados dentro o alrededor de la casa

El 82% y 71% de las mujeres reportaron haber utilizado plaguicidas dentro y alrededor de su casa durante el último año antes de la visita del año de edad, respectivamente (cuadro 6). Entre el 31 y 38% de las madres reportaron haber aplicado los plaguicidas ellas mismas. Los plaguicidas más comúnmente aplicados dentro de las casas fueron los piretroides químicos [galas (53%), Baygon™ (23%), Coumatetralil o Racumín™ (8%)]; solamente una persona (0.4%) reportó el uso de tiabendazol en su casa. Los plaguicidas más utilizados alrededor de la casa fueron el glifosato (16%), el paraquat (13%) y los piretroides (3%). Cerca del 54% de las mujeres entrevistadas reportaron fumigaciones contra el dengue o malaria por parte de alguna institución pública cerca de sus casas durante el último año (promedio± DE=4.8 meses±3.3 antes de la entrevista).

Características ocupacionales de las madres

El cuadro 7 muestra que el 48% de las madres reportó haber tenido un trabajo remunerado o en una finca propia en los dos años antes de la visita; sin embargo, solamente el 24% poseía un trabajo al momento de la visita (76% se dedicaban a ser amas de casa o estaban desempleadas). Cerca del 9% de las madres con trabajo al momento de la visita laboraban en una compañía bananera y un 2% trabajaba en una finca propia. Un 1% de las mujeres que trabajaban lo hacían en agricultura, pero en cultivos distintos al banano (i.e., recogían hojas de tamal, empacaban dátiles o trabajaban en un vivero).

La mayoría (89%) de las madres que reportaron trabajar en una compañía bananera al momento de la entrevista laboraban en el área de empaque [seleccionando banano (n=9), paneo (n=3), empujando la bandera hacia la cámara de fumigación (n=1), sellando la fruta (n=3), pegando cajas/pesar frutas (n=4), brochado (n=1), quitando daipas (n=2) o evaluando la calidad del banano (n=2)]. Las otras tres mujeres que trabajaban en una compañía bananera se desempeñaban en la soda o en el área de contaduría. Las madres que reportaron trabajar en una finca propia dijeron cultivar dátil, plátano, banano, maíz y naranjas, entre otros. El 4% de las mujeres entrevistadas en la visita del año de edad dijeron aplicar plaguicidas en su trabajo.

Cuadro 7. Características ocupacionales de las madres de la cohorte ISA^a y sus concentraciones urinarias de 5-OHT-TBZ (µg/L) al realizar la visita al año de edad infantil (n=326).^b

Características ocupacionales	n (%)	MG (IC 95%) ^b
Trabajo remunerado en los últimos dos años (incluye finca propia)		
No	169 (51.8)	0.09 (0.06-0.12)
Sí	157 (48.2)	0.13 (0.10-0.19)
Trabajo remunerado al momento de la visita (incluye finca propia) ^c		
No	248 (76.1)	0.09 (0.07-0.12)*
Sí	78 (23.9)	0.16 (0.10-0.26)
Tipo de trabajo al momento de la visita		
Compañía bananera	28 (8.6)	0.86 (0.40-1.86)** , ***
Otro trabajo en agricultura	4 (1.2)	0.07 (0.01-0.52)
Finca propia	7 (2.1)	0.04 (0.01-0.20)
Otro trabajo (no en agricultura)	39 (12.0)	0.07 (0.04-0.13)
Ama de casa/desempleada	248 (76.1)	0.09 (0.07-0.12)
Jornada laboral (horas/semana)		
1-24	24 (7.4)	0.08 (0.03-0.19)
25-48	14 (4.3)	0.33 (0.11-0.99)
>48	40 (12.3)	0.19 (0.10-0.37)
No trabaja	248 (76.1)	0.09 (0.07-0.12)
Aplicación de plaguicidas en el trabajo al momento de la visita		
No	65 (19.9)	0.14 (0.08-0.23)
Sí	13 (4.0)	0.37 (0.12-1.16)
No trabaja	248 (76.1)	0.09 (0.07-0.12)

Abreviaciones; n=número de observaciones; MG=media geométrica; IC 95%=intervalo de confianza del 95%

*p<0.05; **p<0.01 en comparación con finca propia; *** p<0.0001 en comparación con madres que no trabajan en agricultura o que no trabajan Tukey-Kramer HSD.

^aSolamente se incluyeron madres quienes donaron una muestra de orina durante esta evaluación.

^bConcentraciones urinarias de 5-OHT-TBZ corregidas por gravedad específica.

Las jornadas laborales reportadas por las madres que trabajaban al momento de la visita variaban entre 1 y 84 horas semanales; un 12% de las todas mujeres entrevistadas reportó trabajar más de 48 horas semanales (cuadro 7). Las madres que indicaron trabajar en fincas bananeras presentaban jornadas más largas (mediana, P50=69horas semanales; P25-P75=60-72) que las mujeres que tenían otro tipo de trabajo en agricultura (P50=57 horas semanales; P25-P75=16-71), quienes trabajaban en finca propia (P50=2horas semanales; P25-P75=2-6) y las mujeres que tenían algún otro tipo de trabajo pero no en agricultura (P50=40horas semanales; P25-P75=21-70; prueba de Wilcoxon/Kruskal-Wallis, $p < 0.0001$).

El porcentaje de madres que amamantaban a sus hijos era similar en las mujeres que trabajaban fuera de la casa y en las que no trabajaban (60% y 62%, respectivamente; Pearson $\chi^2 p = 0.68$). De las madres que tenían un trabajo remunerado o en una finca propia al momento de la visita ($n = 78$), el 28% trabajaban en una compañía bananera y se encontraban amamantando a sus hijos al año de edad, pero solamente se recolectaron muestras de orina de tres de sus hijos. La frecuencia de lactancia reportada por las madres que trabajaban en compañías bananeras (P50=1 vez/día, P25-P75=0-3) era menor que la reportada por las madres que no trabajan en estas compañías (P50=3 veces/día, P25-P75=0-6; prueba de Wilcoxon/Kruskal Wallis $p = 0.09$) (datos no mostrados).

Concentraciones urinarias de 5-OHT-TBZ en las madres y sus hijos

El cuadro 8 muestra las concentraciones urinarias del metabolito 5-OHT-TBZ en las madres y sus hijos. Para las mujeres, se calcularon tanto las concentraciones crudas como las corregidas por gravedad específica y creatinina. Para los infantes, no fue posible analizar la gravedad específica debido a que las cantidades de orina recolectadas fueron pequeñas. Un 69% de todas las muestras entregadas por las madres tenían concentraciones de 5-OHT-TBZ por encima del LOD; un 74% de las muestras de madres cuyos niños también contribuyeron muestras de orina tenían concentraciones detectables.

De forma similar, un 78% de las muestras de orina de los niños presentaron concentraciones detectables de 5-OHT-TBZ. Las concentraciones de 5-OHT-TBZ en orina materna (P50=0.12µg/L; P25-P75=<LOD-0.55) e infantil (P50=0.21µg/L; P25-P75=0.04-0.71) mostraron distribuciones similares (prueba de Wilcoxon/Kruskal Wallis $p < 0.0001$).

Cuadro 8. Distribución de las concentraciones urinarias del 5-OHT-TBZ en mujeres y niños.

	N	% > LOD	Media (DE)	Min	Percentil				Max
					P25	P50	P75	P90	
<i>Muestras de mujeres</i>									
Sin ajustar (µg/L)	326	69	2.81 (21.02)	<LOD	<LOD	0.08	0.53	2.44	304.05
Corregidas por gravedad específica (µg/L)	326	69	2.19 (15.13)	<LOD	<LOD	0.08	0.55	2.18	198.80
Corregidas por creatinina(nmol/mmol)	326	69	1.02 (7.82)	<LOD	<LOD	0.04	0.22	0.82	113.92
Corregidas por creatinina(µg/g)	326	69	1.95 (14.99)	<LOD	<LOD	0.07	0.43	1.54	218.78
Madres de niños con muestras de orina, sin ajustar (µg/L)	68	74	3.05 (13.53)	<LOD	<LOD	0.12	0.55	3.90	89.38
<i>Muestras de niños</i>									
Sin ajustar (µg/L)	68	78	2.19 (8.90)	<LOD	0.04	0.21	0.71	2.77	66.45

Límite de detección (LOD) = 0.026 µg/L.; DE=desviación estándar.

Factores generales y ocupacionales que explican las concentraciones de 5-OHT-TBZ en las madres

Se observaron asociaciones nulas entre las características socio-demográficas de las mujeres y sus concentraciones urinarias de 5-OHT-TBZ (cuadro 6). La única madre que reportó haber utilizado tiabendazol dentro de su casa durante el año previo a la entrevista presentó una concentración detectable, pero no necesariamente la más alta, de 5-OHT-TBZ en su orina (0.32 µg/L corregida por gravedad específica) (datos no mostrados). Las madres que tenían un trabajo remunerado o trabajaban en una finca propia al momento de la visita del año de edad mostraron concentraciones urinarias de 5-OHT-TBZ más altas que las madres que no trabajaban [media geométrica (MG)=0.16 (intervalo de confianza (IC) 95%: 0.10-0.26) vs. MG=0.09 (IC 95%: 0.07-0.12) µg/L; respectivamente; prueba de Wilcoxon/Kruskal Wallis $p = p < 0.05$].

Por su parte, las madres que trabajaban en fincas bananeras presentaban concentraciones de 5-OHT-TBZ 10 veces más altas, o inclusive mayores [MG=0.86 µg/L (IC 95%: 0.40-1.86), que las madres que no trabajaban [MG=0.09 (IC 95%: 0.07-0.12), $p < 0.01$], o no trabajaban en agricultura [MG= 0.07 (IC 95%: 0.01-0.52), $p < 0.01$] y que las madres que trabajaban en una finca propia [MG= 0.04 (IC 95%: 0.01-0.20), $p < 0.01$; cuadro 7 y figura 3]. También la frecuencia de detección y la concentración máxima de 5-OHT-TBZ fue mayor para madres trabajaban en fincas bananeras (86% y 198 µg/L corregida por gravedad específica, respectivamente) en comparación con madres que no trabajaban o tenían otros trabajos (64-75% de las muestras con concentraciones detectables de 5-OHT-TBZ y concentración máxima entre 0.14 y 66 µg/L)

(cuadro 9). La madre que no trabajó al momento de la visita, pero que mostró una alta concentración urinaria de 5-OHT-TBZ (66.06 $\mu\text{g/L}$ corregida por gravedad específica) reportó vivir con su madre (abuela materna del infante) quien trabajaba en una planta empacadora de banano; el infante de esta madre (nieto de la abuela) presentó una concentración muy similar de 5-OHT-TBZ (66.45 $\mu\text{g/L}$).

Es importante destacar que solamente dos mujeres reportaron haber trabajado el día que se recolectaron las muestras de orina (una trabajó en la compañía bananera y otra en un trabajo diferente a la agricultura); ninguna de las mujeres dijo haber trabajado el día previo a la recolección de las muestras de orina.

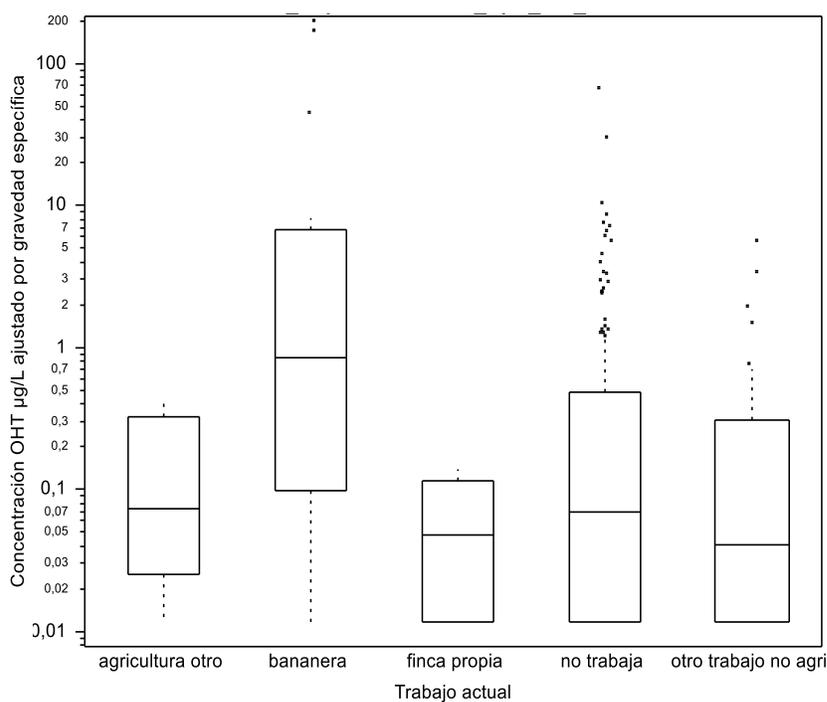


Figura 3. Diagrama de caja de concentraciones urinarias de 5-OHT-TBZ en mujeres según tipo de trabajo al momento de la visita del año de edad (n=326).

Las madres que reportaron aplicar plaguicidas en su trabajo presentaron concentraciones de 5-OHT-TBZ más altas que las madres que no trabajaban [MG=0.37 (IC 95%: 0.12-1.16) vs. MG=0.09 (IC 95%: 0.07-0.12) µg/L; p=0.06], a pesar de que ninguna mujer reportó aplicar el tiabendazol propiamente dicho (muchas no sabían los nombres de los plaguicidas con los que trabajaban).

Cuadro 9. Distribución de concentraciones urinarias de 5-OHT-TBZ en las madres (corregido por gravedad específica) (µg/L) según tipo de trabajo realizado al momento de la visita del año de edad.

	n	% > LOD	Media (DE)	Min	Percentil				Max
					P25	P50	P75	P90	
Compañía bananera	28	86	16.6 (48.1)	<LOD	0.10	0.83	6.79	56.94	198.80
Otro trabajo en agricultura	4	75	0.14 (0.18)	<LOD	0.02	0.07	0.32	0.40	0.40
Finca propia	7	71	0.07 (0.05)	<LOD	<LOD	0.05	0.11	0.14	0.14
Otro trabajo (no agricultura)	39	64	0.44 (1.08)	<LOD	<LOD	0.04	0.30	1.49	5.65
Ama de casa/desempleada	248	68	0.93 (4.75)	<LOD	<LOD	0.07	0.49	1.25	66.06

Límite de detección (LOD)=0.026 µg/L; DE=desviación estándar;.

Relación entre las concentraciones de 5-OHT-TBZ en madres y niños

Se observó una correlación positiva entre las concentraciones urinarias de 5-OHT-TBZ en las madres y sus hijos ($r_s=0.6$, $p<0.01$). También observó una asociación positiva al correr los modelos de regresión bivariados para las concentraciones transformadas a la escala logarítmica natural de las madres y sus hijos [coeficiente de determinación (R^2)=0.59; $p<0.01$; Figura 4]. Al eliminarlos valores extremos en el modelo ($n=2$), el R^2 aumentó a 64% ($p<0.01$) (datos no mostrados).

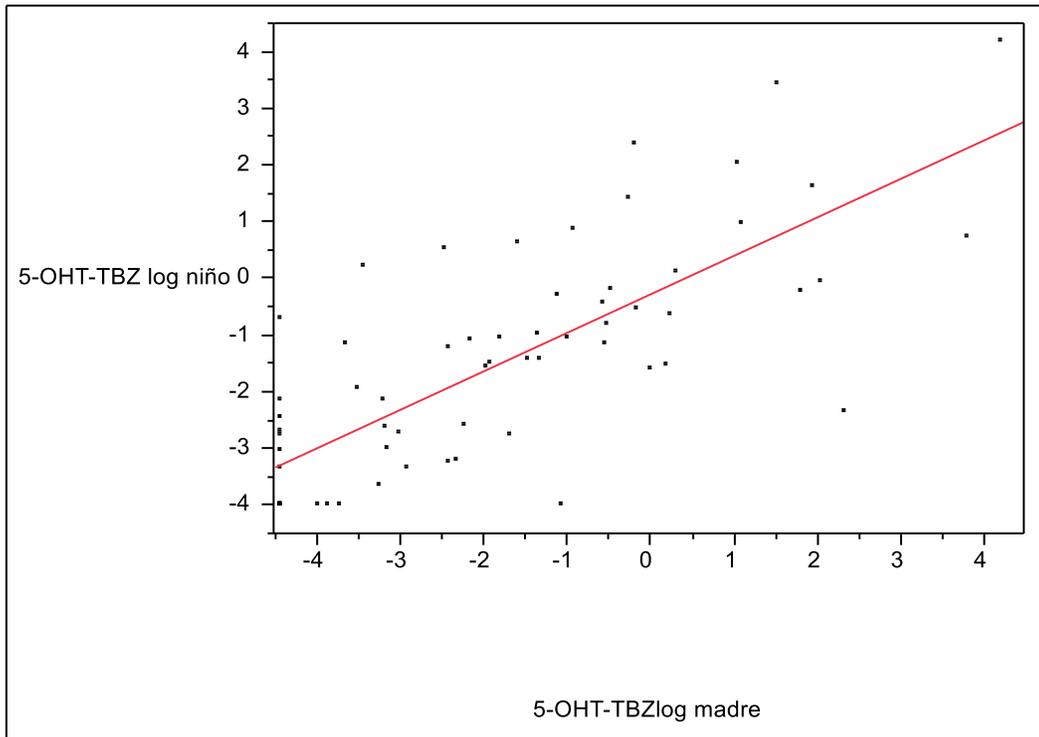


Figura 4. Asociación entre las concentraciones de 5-OHT-TBZ (transformadas a la escala log natural) en madres y niños (n=68).

Relación entre el trabajo de la madre y las concentraciones urinarias de 5-OH-TBZ en los niños

Al examinar la asociación entre el tipo de trabajo de las madres al momento de la visita y las concentraciones urinarias de 5-OH-TBZ en los niños, se observó que la MG de las concentraciones en niños cuyas madres que trabajaban en una compañía bananera era cerca de 10 veces más alta que la MG de las concentraciones en niños cuyas madres no trabajaban en una finca bananera [MG=1.77 (IC 95%: 0.11-28.92) vs. MG=0.14 (IC 95%: 0.07-0.25; cuadro 10, figura 5)].

Cuadro 10. Características de los niños^a y sus concentraciones urinarias de 5-OHT-TBZ ($\mu\text{g/L}$) al momento de la visita de 1 año de edad (n=68).^b

Características	n(%)	MG (IC 95%)^b
Sexo del niño		
Masculino	53	0.19 (0.10-0.38)
Femenino	15	0.07 (0.02-0.24)
Lavado de manos (veces al día) ^c		
≥5	52	0.13 (0.07-0.26)
3-4	15	0.22 (0.06-0.81)
Dedos en boca		
Casi nunca	41	0.17 (0.08-0.36)
A veces	14	0.34 (0.09-1.30)
Mayoría del tiempo	13	0.05 (0.01-0.20)
Leche materna al momento de la visita del año de edad		
No	24	0.14 (0.05-0.40)
Sí	44	0.16 (0.07-0.34)
Tipo de trabajo de la madre al momento de la visita		
Compañía bananera	3 ^d	1.77 (0.11-28.92)
Otro	65	0.14 (0.07-0.25)

Abreviaciones; n=número de observaciones; MG=media geométrica; IC 95%=intervalo de confianza del 95%.

^aSolamente se incluyeron infantes que entregaron una muestra de orina durante esta visita.

^bConcentraciones urinarias de 5-hidroxi-tiabendazol corregidas por gravedad específica.

^c Información faltante n=1

^e Tres infantes eran amamantados en el momento del estudio.

No se encontraron asociaciones entre las concentraciones de 5-OH-TBZ en los niños y factores tales como la distancia entre las casas y plantaciones bananeras, lactancia materna, frecuencia con la que los niños se llevan sus dedos a la boca, reporte de fumigación para control de vectores en la comunidad, uso de plaguicidas en la casa, exposición ocupacional a plaguicidas de la madre, jornada laboral y tareas maternas en el trabajo (cuadro 11 en anexo 2).

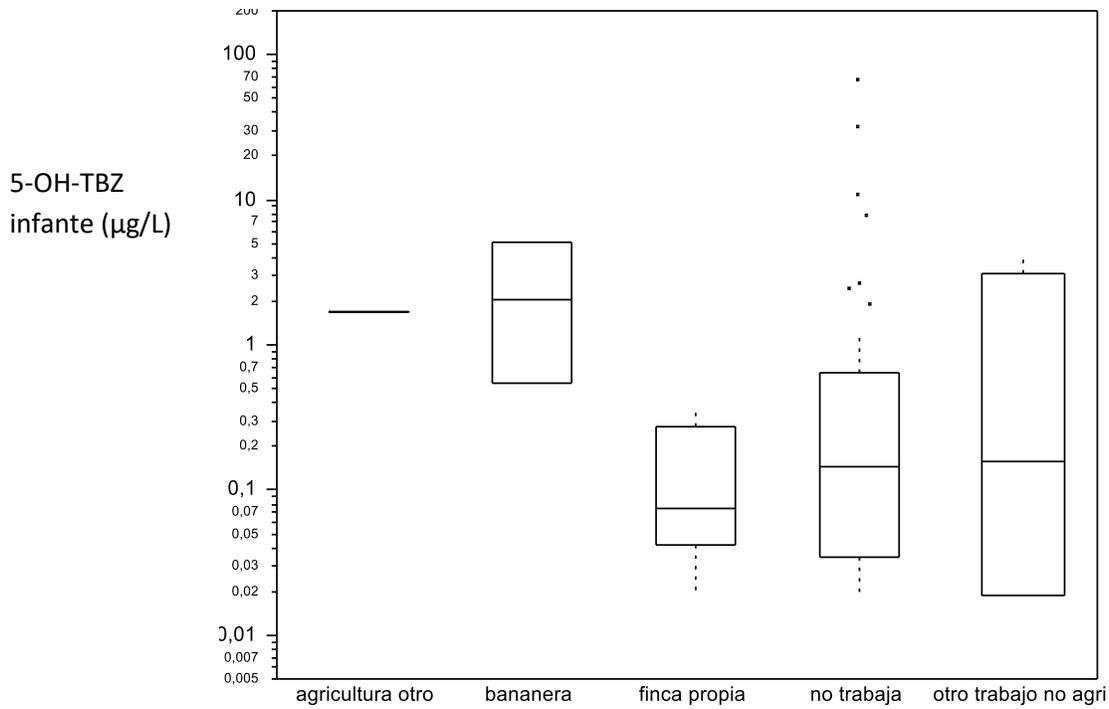


Figura 5. Diagrama de caja de concentraciones urinarias de 5-OHT-TBZ en niños según tipo de trabajo de sus madres al momento de la visita del año de edad (n=68).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio demuestran que se detectaron frecuentemente concentraciones del metabolito específico del tiabendazol, 5-OH-TBZ, en muestras de orina de madres e infantes de la cohorte ISA, tomadas a la edad infantil de 1 año. Las concentraciones urinarias de 5-OH-TBZ medidas en las muestras de las madres explicaron las concentraciones medidas en las muestras urinarias de los niños. Las madres quienes trabajaban en fincas bananeras tenían concentraciones más altas que las madres que no trabajaban en fincas bananeras; también sus hijos presentaron concentraciones más elevadas en comparación con hijos de madres que no trabajaban en fincas bananeras.

Vivir en una zona agrícola representa un riesgo de exposición a plaguicidas a nivel ambiental. Por ejemplo para plaguicidas organofosforados, en una población de mujeres embarazadas de California, USA el porcentaje de detección de metabolitos no-específicos de organofosforados fue de 97% (Bradman et al, 2005). En otro estudio, en el cual también midieron metabolitos no-específicos, en una población de mujeres embarazadas de Israel el porcentaje fue entre 74-90% (Berman et al, 2011) y en un grupo de mujeres embarazadas de Jiangsu, China, el porcentaje de detección para piretroides fue de 94%.

Durante el periodo de gestación de las madres de la cohorte ISA, se detectó el metabolito específico etilenotiourea (ETU) del plaguicida mancozeb en un 100% de las muestras de orina (van Wendel de Joode et al., 2014). También en el estudio actual, la población de tuvo porcentajes de detección importantes (madres 69%, niños 78%) del metabolito

específico de tiabendazol (5-OH-TBZ). Resultados de estudios en niños y madres, en los cuales se midieron concentraciones de metabolitos de plaguicidas en orina para diferentes plaguicidas, han reflejado que la presencia de concentraciones mayores se relaciona con factores como: 1) la proximidad de las viviendas a las zonas de cultivo; 2) el uso casero de plaguicidas; y, 3) tener un padre o madre con exposición ocupacional a plaguicidas (Eskenazi, Bradman y Castorini, 1999; Fenske et al, 2002; Lambert, 2005; Arcury, 2007; Trunnelle, 2014; van Wendel de Joode et al, 2012 y van Wendel de Joode et al, 2014).

Para el estudio actual los factores generales como, por ejemplo, distancia entre la vivienda y finca bananera, no tuvieron relación con las concentraciones del metabolito. Lo anterior se puede explicar debido a que el tiabendazol no es de uso doméstico (solo en una casa se reportó su uso) y tampoco se emplea a nivel comunitario (no hay aplicación aérea ni por parte de alguna institución pública). La aplicación del tiabendazol es de manera localizada en la zona de empaque del banano a través de cámaras de fumigación que rocían el fungicida al pasar el banano a través de estas, de tal manera que el fungicida no llega a las casas cercanas. Al ser parcialmente cerradas el plaguicida sale al ambiente donde se encuentran las trabajadoras desarrollando las diferentes tareas de la empacadora (Chinchilla, 2004 y EPA, 2002).

Resulta interesante que los niveles del metabolito en las madres y sus hijos se correlacionaron positivamente entre sí, y los factores que determinaron las concentraciones son los referentes al trabajo de la madre, principalmente el desempeñado en las fincas bananeras. Al respecto, hay estudios para metabolitos

diferentes al tiabendazol que han evidencia la relación trabajo de la madre/mujer y la concentración del plaguicidas medida en su orina, o en la de sus hijos (Trunnelle, 2014 y van Wendel de Joode et al, 2014). Trunnelle (2014) resalta que uno de los aspectos importantes es que las madres que trabajan en fincas bananeras tienen jornadas prolongadas que las expone durante más tiempo al fungicida, situación que se presenta en las madres de este estudio que reportan una mediana de 69 horas semanales, aspecto además que supera lo permitido por la legislación ya que en el artículo 136 del Código de trabajo especifica que el máximo de horas a la semana para una jornada diurna es de 48 (Congreso Constitucional de la República de Costa Rica, 1943) .

A partir de lo analizado anteriormente se evidencia que la persona trabajadora se está exponiendo al fungida y que los controles de exposición no están siendo una barrera efectiva para que el plaguicida no sea absorbido por el cuerpo.

Otro hallazgo importante es que los niños no solo presentan concentraciones del metabolito detectables, sino que la frecuencia de detección y los niveles medidos fueron similares al de sus madres (niños 78% y madres 74% con concentraciones detectables de 5-OH-TBZ), a pesar de que los niños no reciben una exposición directa del tiabendazol. Además, una de las madres quien no trabajaba en el momento del estudio, ni tenía finca propia, con una alta concentración de 5-OHT-TBZ en su orina, igual que su hijo, vivía con su madre (abuela del niño) quien trabajaba en la empacadora de una finca bananera. Esto señala que una problemática inicialmente ocupacional llega a afectar el plano familiar, (convirtiéndose en un problema de salud pública)

Una limitación del estudio actual es que las rutas de exposición no fueron estudiadas; sin embargo, hay estudios que evidencian como a través del cuerpo, ropa y zapatos los residuos del plaguicida puede llegar a la casa y acumularse por un tiempo prolongado (Muñoz et al, 2013 y Frost y Jackson, 2009). Por lo tanto, los resultados sugieren que la madre es tanto receptor de exposición como una posible ruta de exposición para sus hijos y posiblemente para los demás familiares.

Una posible ruta de exposición a tiabendazol es la lactancia; se ha demostrado en estudios con cabras lactantes que el metabolito 5-OHT-TBZ se excreta por la leche materna (Chukwudebe et al, 1994), por lo tanto, la lactancia es una posible ruta de exposición adicional pero debido a la pequeña cantidad de niños cuyas madres trabajaban en una finca bananera con una muestra de orina (n=3), no fue posible comparar las concentraciones de 5-OHT-TBZ de niños de madres trabajadoras de fincas bananeras que amamantaban a sus hijos con las madres trabajadoras de fincas bananeras que ya no lo hacían.

Este estudio permitió identificar posibles factores y niveles de exposición de esta población de mujeres y sus hijos de 1 año de edad, generando información que puede respaldar intervenciones futuras para reducir la exposición al tiabendazol.

ALCANCES Y LIMITACIONES

Alcances

Este estudio aportaría hallazgos importantes en una temática poco estudiada a nivel internacional y nacional representando una base sobre la cual se podrían generar otros estudios con el interés de mejorar las condiciones ocupacionales y ambientales. Este estudio también generaría evidencia que puede respaldar la intervención de actores de la sociedad con poder de decisión al ser la problemática de la salud pública.

Limitaciones

La principal limitación tiene que ver con la falta de estudios a nivel internacional y nacional sobre la exposición al tiabendazol con los que se puedan comparar los resultados de esta investigación.

Solamente se obtuvieron las muestras de orina para el 21% de los niños y niñas que no es necesariamente representativo para toda la población de estudio esto debido a la edad de la población que incidió en la dificultad para tomar las muestras.

No se estudiaron las rutas de exposición, sino la exposición interna; lo cual limita entender cómo las mujeres y sus hijos se exponen al tiabendazol y, por ende, el desarrollo de medidas de control efectivas.

La vida media del tiabendazol es corta y la mayoría de las muestras no fueron tomadas el día en que la madre trabajó. Por tanto, se desconoce la exposición al final de un día

laboral. Se esperaría que las concentraciones urinarias de 5-OH-TBZ al final de una jornada laboral sean más altas.

No se analizaron las variables de tipo de trabajo de las personas que viven en las casas de las mujeres y niños del estudio; ni la variable tipo de alimentación.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Las madres que trabajan en las plantas de empaque en las compañías bananeras están expuestas al tiabendazol presentando niveles detectables en orina del metabolito 5-OHT-TBZ. El factor que explica esta exposición es el ocupacional ya que no se utiliza el fungicida a nivel doméstico o comunitario.

Los hijos de las mujeres del estudio están expuestos al tiabendazol y presentan niveles del metabolito en orina detectables. El factor que se relaciona con la exposición es que la madre también está expuesta al fungicida en su trabajo. Por lo tanto, la madre no solo es receptora sino que es una ruta de exposición para sus hijos por lo tanto el factor ocupacional de la madre es el relacionado con la exposición de los niños.

Las concentraciones del 5-OHT-TBZ en orina tanto de las madres como de los hijos es similar y tienen una correlación positiva, situación que se presenta a pesar de que la vida media del metabolito es corta y las muestras no se tomaron en su mayoría el día en que más madres trabajaron. Lo anterior indica que las madres transfieren la exposición a sus hijos y/o que están expuestos a fuentes de exposición similares.

Las mujeres del estudio en su mayoría no tienen un trabajo remunerado, sin embargo, las que si trabajan reportan jornadas laborales extensas en especial las que trabajan en

compañías bananeras, la mayoría no aplican agroquímicos pero si están en áreas donde hay emisión del agroquímico.

Factores como la edad materna, la distancia de la residencia a la plantación de banano, el uso de plaguicidas en el hogar no explican las concentraciones de 5-OH-TBZ.

Recomendaciones

Ejecutar en las compañías bananeras y sitios de aplicación del tiabendazol medidas de control de exposición que cumplan con el siguiente orden de prioridad: eliminación de la fuente de generación del agroquímico, sustitución del químico por otra sustancia menos peligrosa o que no sea tóxico, ejecutar controles de ingeniería que incluye por ejemplo el aislamiento del químico para que no tenga contacto con los trabajadores, realizar controles administrativos que se refiere a organización de jornadas laborales, reubicación de puesto, revisión de equipos, entre otros; y por el último el equipo de protección personal.

Como medidas de control transitorias mientras se analiza la eliminación y sustitución, se recomienda:

- Instalación de extractores en las cámaras de fumigación.
- Rediseñar las cámaras de fumigación para mejorar el cierre y que no haya salida del fungicida al ambiente laboral.
- Reubicar de puesto a las mujeres que están embarazadas para disminuir la exposición.

- Cumplir con jornadas laborales de 8 horas diarias según la legislación para disminuir el tiempo de exposición.
- Las áreas de trabajo en la empacadora y las áreas para alimentación deben de estar aisladas para evitar la ruta de exposición oral al consumir los alimentos.
- Colocar duchas y establecer la regla de bañarse después de la jornada laboral para evitar llevar los químicos al hogar.
- Utilizar equipo de protección personal: respirador, guantes para protección química, uniforme que cubra brazos y piernas, lentes de seguridad.

Realizar estudios específicos del puesto de trabajo de las mujeres en la empacadora para poder determinar las vías de exposición (oral, piel, inhalación) y establecer las medidas de control específicas para eliminar/disminuir su exposición al fungicida. Tal es el caso de un estudio que compare la exposición al tiabendazol por medio de la aplicación del con brocha versus cámara de fumigación y fumigación con bomba; así se puede determinar cuál es el método que es más seguro y rediseñarlo para disminuir la exposición.

Analizar para próximos estudios del Programa ISA las variables tipo de trabajo que realizan las personas que viven en la misma casa de los niños y mujeres analizados; y el tipo de alimentación.

Estimarla dosis diaria absorbida de las mujeres y sus hijos para poder determinar si sobrepasan niveles de referencia considerados seguros. Para poder estimar dosis

agudos, es necesario medir 5-OH-TBZ en las muestras de orina que se toman el mismo día en el que la madre trabajó, e idealmente se recolectarían muestras seguidas para entender con qué velocidad se excreta el metabolito.

Realizar estudio de exposición con los niños y niñas en la actualidad cuando tienen edades más avanzadas que permiten mejorar el porcentaje de recolección de las muestras de orina.

Realizar estudios futuros que relacionen la exposición a TBZ con posibles efectos en la salud de las madres y niños.

BIBLIOGRAFÍA

- Arcury, T., Grzywacz, J., Barr, D., Tapia, J., Chen, H. y Quand, S. (2007). Pesticide Urinary Metabolite Levels of Children in Eastern North Carolina Farmworker Households. *Environmental Health Perspectives*. 115(7):1254-1260. Recuperado de: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=3&sid=ad4bf0ec-4ebd-4b43-9dad-9f5a42164059%40sessionmgr113&hid=107>
- Bach, O. (2010). Decimosexto Informe Estado de la Nación en Desarrollo Humano Sostenible. Informe Final. Hacia una conciencia ambiental del sector agrícola. CONARE y Defensoría de los Habitantes. Recuperado de http://www.estadonacion.or.cr/files/biblioteca_virtual/016/oliver_Bach.pdf
- Benítez-Leite, S., Macchi, M. y Acosta M. (2007). Malformaciones congénitas asociadas a agrotóxicos *Congenital Malformations Associated with Toxic Agricultural Chemicals*. *Pediatric*. 34. (2). Recuperado de http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S1683-98032007000200002&script=sci_arttext&tlng=es
- Berman, T., Hochner, D., Boyd, D., Needham, L., Amitai, Y., Wormser, U y Richter, E. (2011). Pesticide exposure among pregnant women in Jerusalem, Israel: Results of a pilot study. *Environment International*. 37:198–203. Recuperado de http://ac.els-cdn.com/S0160412010001923/1-s2.0-S0160412010001923-main.pdf?_tid=76191374-5b8e-11e4-bb9a-00000aab0f02&acdnat=1414162995_5d613b69edf9457a0e61ecc42c34e973
- Bisoffi, Z., Buonfrate, D., Angheben, A., Boscolo, M., Anselmi, M., Marocco, S., Monteiro, G., Gobbo, M., Bisoffi, G. & Gobbi, F. (2011). Randomized Clinical Trial on

- Ivermectin versus Thiabendazole for the Treatment of Strongyloidiasis. PLoS Neglected Tropical Diseases. Recuperado de <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001254>
- Bradman, A., Eskenazi, B., Barr, D., Bravo, R., Castorina, R., Chevrier, J., Kogut, K., Harnly, M., McKone, T. Organophosphate Urinary Metabolite Levels during Pregnancy and after Delivery in Women Living in an Agricultural Community. Environmental Health Perspective 113:1802–1807
- Bravo, V., de la Cruz, E., Herrera, G. y Ramírez, F. (enero-junio, 2013). Uso de plaguicidas en cultivos agrícolas como herramienta para el monitoreo de peligros en salud. *Uniciencia*. Recuperado de <http://www.revistas.una.ac.cr/index.php/uniciencia/article/view/4960>
- Caja Costarricense del Seguro Social. (2010). Lista oficial de medicamentos y normativa. CCSS. Recuperado de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19474es/s19474es.pdf>
- Caja Costarricense del Seguro Social. (2014). Lista oficial de medicamentos y normativa. CCSS. Recuperado de <http://www.binasss.sa.cr/lom2014.pdf>
- California Environmental Protection Agency (2001). Thiabendazole.Risk characterization document. Recuperado de <http://www.cdpr.ca.gov/docs/risk/rcd/thiabend.pdf>
- Castorina, R., Bradman, A., Fenster, L., Boyd D., Bravo,R., Vedar, M., Harnly, M., McKone, T., Eisen, E., Eskenazi, B. (2010). Comparison of Current-Use Pesticide and Other Toxicant Urinary Metabolite Levels among Pregnant Women in the CHAMACOS Cohort and NHANES. Environmental Health Perspective 118:856–863. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2898864/pdf/ehp-118-856.pdf>

- Chinchilla, E. (2004). Estudio del proceso de trabajo y operaciones, perfil de riesgos y exigencias laborales en el cultivo y empaque del banano. OIT. Recuperado de http://www.cso.go.cr/documentos/documentos_tecnicos/serie_tecnica/13_Serie%20tecnica%20No.%2013.pdf
- Chukwudebe, A., Wislocki, P., Sanson, D., Halls H. & Vanden Heuvel. W. (1994). Metabolism of Thiabendazole in Laying Hen and Lactating Goats. *Journal Agricultural and Food Chemistry*. 42: 2964-2969. Recuperado de <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf00048a060>
- COLSIBA (2011). Diagnóstico participativo con enfoque de género sobre condiciones sociales, económicas, laborales y organizativas de las mujeres trabajadoras bananeras. Recuperado de http://colsiba.org/sites/default/files/archivos/DPEG_%20INFORME_FINAL_REGIONAL.pdf
- Congreso Constitucional de la República de Costa Rica. (1943). Código de Trabajo. Poder Ejecutivo. Recuperado de http://www.ministeriodetrabajo.gob.do/images/docs/biblioteca/codigo_de_trabajo.pdf
- Córdoba, L. (2015). *Evaluación de la contaminación ambiental en aire y polvo por plaguicidas, en 12 centros educativos del cantón de Matina, Limón*. (tesis de maestría). Universidad de Costa Rica.
- EPA, United States Environmental Protection Agency. (2002). Reregistration Eligibility Decision (RED). Thiabendazole. Recuperado de <https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/0120red.pdf>

- Ekman, F., Littorin M., Maxe, M., Jönsson B. & Lindh, L. (2014). Determination of 5-hydroxythiabendazole in human urine as biomarker of exposure to thiabendazole using LC/MS/MSEva. *Journal of Chromatography B*. 973: 61–67.
- Eskenazi, B., Bradman, A y Castorina, R. (1999). Exposures of Children to Organophosphate Pesticides and Their Potential Adverse Health Effects. *Environmental Health Perspectives*. 107:409-419. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1566222/pdf/envhper00520-0027.pdf>
- Fenske, R., Lu, C., Barr, D y Needham, L. (2002). Children´s Exposure to Chlorpyrifos and Parathion in an Agricultural Community in Central Washington State. *Environmental Health Perspective*. 110 (5):549-553. Recuperado de <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=20&sid=ad4bf0ec-4ebd-4b43-9dad-9f5a42164059%40sessionmgr113&hid=107>
- Frost, S. y Jackson. P. (2009). Reducing the Risk of Pesticide Exposure among Children of Agricultural Workers: How Nurse Practitioners Can Address Pesticide Safety in the Primary Care Setting. *Pediatric Nursing*. 35(5):308-317. Recuperado de <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=a6bc1bd9-7a37-474d-965f-a03cb703f7d9%40sessionmgr4001&vid=4&hid=4209>
- Hyland C y Laribi O. (2017). Review of take-home pesticide exposure pathway in children living in agricultural areas. *Environmental Research*. 156, 559–570.
- IRET. (2016). Manual de Plaguicidas de Centroamérica. Recuperado de <http://www.plaguicidasdecentroamerica.una.ac.cr/index.php/introduccion>
- Jamieson, J., Smith, E., Dalvie, D., Stevens, G. & Yanochko, G. (2011). Myeloperoxidase-mediated bioactivation of 5-hydroxythiabendazole: A possible mechanism of

- thiabendazole toxicity *Toxicology in Vitro* 25:1061–1066. Recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887233311000889>
- Jurewicz, J. y Hanke, W. (2008). Prenatal and childhood exposure to pesticides and neurobehavioral development: review of epidemiological studies. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 21(2):121–132. Recuperado de <http://www.degruyter.com/view/j/ijmh.2008.21.issue-2/v10001-008-0014-z/v10001-008-0014-z.xml>
- Lambert, W., Lasarev, M., Scherer, J., Rothlein, J., Santana, J. & McCauley, L. (2005). Variation in Organophosphate Pesticide Metabolites in Urine of Children Living in Agricultural Communities. *Environmental Health Perspective*. 113:504-508. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1278494/pdf/ehp0113-000504.pdf>
- Leal, D. (2011). Análisis de la situación e identificación de posibles líneas de acción para la cooperación para el desarrollo en la provincia de Limón (Costa Rica) –Municipios de Limón, Talamanca, Matina, Siquirres y Pococí. Embajada de España en Costa Rica. Oficina de Cooperación. Recuperado de <https://es.scribd.com/document/317862363/Diagnostico-de-necesidades-y-oportunidades-de-cooperacion-en-la-provincia-de-Limon-de-Costa-Rica-INDICE>
- Mora, A., van Wendel de Joode, B., Mergler, D., Córdoba, L., Cano, C., Quesada, R., Smith, D., Menezes, J., Thomas, F., Lindh, C., Bradman, A. y Eskenaz, B. Blood and Hair Manganese Concentrations in Pregnant Women from the Infants' Environmental Health Study (ISA) in Costa Rica. (2014). *Environmental Science & Technology*. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3983325/pdf/es404279r.pdf>

- Mora, A., van Wendel de Joode, B., Mergler, D., Córdoba, L., Cano, C., Quesada, R., Smith, D., Menezes, J. y Eskenaz, B. Maternal blood and hair manganese concentrations, fetal growth, and length of gestation in the ISA cohort in Costa Rica. *Environmental Research*. 136 (2015) 47-56. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4262687/pdf/nihms-643864.pdf>
- Muñoz, T., Boris, L., Barr, D., Steenland, K., Levy, K., Barry, R., Iglesias, V., Alvarado, S., Concha, C., Rojas, E. y Vega, C. (2013). Neurodevelopmental effects in children associated with exposure to organophosphate pesticides: A systematic review. *Neurotoxicology*. 39 (2013) 158–168. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3899350/pdf/nihms531225.pdf>
- Nivia, E. (2010). Las mujeres y los plaguicidas. RAPALMIRA. Recuperado de http://www.rap-al.org/articulos_files/Mujeres%20y%20Plaguicidas.pdf
- Penagos, H. (2002). Contact Dermatitis Caused by Pesticides among Banana Plantation Workers in Panama. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 8:1, 14-18. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843435>
- Programa Estado de la Nación en Desarrollo Humano Sostenible (2015). *Vigésimo primer Informe Estado de la Nación en Desarrollo Humano Sostenible. Costa Rica*. Recuperado de <http://www.estadonacion.or.cr/21/assets/pen-21-2015-baja.pdf>
- Qi, X., Zhenga, M., Wua, C., Wangb, G., Fengb, C. y Zhou, Z. Urinary pyrethroid metabolites among pregnant women in an agricultural area of the Province of Jiangsu, China. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 215: 487–495. Recuperado de http://ac.els-cdn.com/S1438463911002380/1-s2.0-S1438463911002380-main.pdf?_tid=e3e1636c-5b8d-11e4-9e80-00000aacb360&acdnt=1414162750_0f99e9c0749808de4ec572ce34af45e5

- Ramírez. V y Cuenca, P.(2002). Ramírez. V y Cuenca, P.(2004) Aberraciones cromosómicas en trabajadoras expuestas a plaguicidas. Revista Biología. Tropical. 50 (2) Recuperado http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-77442002000200010
- Revista Biología. Tropical. 52 (3): 623-628. Recuperado http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-77442004000300024
- Ramírez. V y Cuenca, P.(2004) Aberraciones cromosómicas en trabajadoras expuestas a plaguicidas. Revista Biología. Tropical. 52 (3): 623-628. Recuperado http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-77442004000300024
- Ruepert, C. (2011). Decimoséptimo Informe Estado de la Nación en Desarrollo Humano Sostenible. Informe Final. Plaguicidas y otros contaminantes. CONARE y Defensoría de los Habitantes. Recuperado de http://www.pnp.cr/backend/files/catalogo/9612_IEN-XVII-2010-R%20Clemens_Plaguicidasbib.pdf
- Salazar, E., Hernández, R., Tapia., A., y Gómez, L. (2012). Identificación molecular del hongo *colletotrichum* spp., aislado de banano (*musa* spp) de altura en la zona de turrialba y determinación de su sensibilidad a fungicidas poscosecha. Agronomía Costarricense 36(1):53-58. Recuperado de http://www.mag.go.cr/rev_agr/v41n01_069.pdf
- Séide, M., Marion, M., Mateescu. M., Averill-Bates, D. (2016). The fungicide thiabendazole causes apoptosis in rat hepatocytes. Toxicology in Vitro 32:232–239. Recuperado

de

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887233315300412?via%3Dihub>

Tocco, D., Rosenblum, C., Martin, & Robinson, H. (1966). Absorption, metabolism and excretion of thiabendazole in man and laboratory animals. *Toxicology and applied Pharmacology*. 9(31-39).

Trummelle, K., Bennett, D., Chang, K., Schenker, M., Tancredi, D., Gee, S., Stoecklin, M. y Hammock., B. (2013). Concentrations of the urinary pyrethroid metabolite 3-phenoxybenzoic acid in farm worker families in the MICASA study. *Environmental Research*. 131: 153-159. Recuperado de http://ac.els-cdn.com/S0013935114000486/1-s2.0-S0013935114000486-main.pdf?_tid=f39b1f98-5ba4-11e4-9002-0000aacb35e&acdnat=1414172654_2929841d06b78783f0db213e764eaaa6

Van Maele, G., Hoet, P. y Lison, D. (2013). Parental occupational exposure to pesticides as risk factor for brain tumors in children and young adults: A systematic review and meta-analysis. *Environment International*.56:19–31. Recuperado de http://ac.els-cdn.com/S0160412013000500/1-s2.0-S0160412013000500-main.pdf?_tid=6716b2fa-c264-11e3-827a-0000aab0f6b&acdnat=1397322403_d261778082f55f880e5c85e6475aaf3b

Van Wendel, B., Barraza, D., Ruepert C., Mora, A., Córdoba, L., Oberg, M., Wesseling, C., Mergler, D. y Lindh, C. (2012). Indigenous children living near by plantations with chlorpyrifos-treated bags have elevated 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCPy) urinary concentrations. *Environmental Research*. Recuperado de <http://ac.els-cdn.com/S0013935112001338/1-s2.0-S0013935112001338->

[main.pdf? tid=2ac38c1e-4bbd-11e4-b2f7-](#)

[0000aacb361&acdnat=1412423836_b2a111df30512e981b9f5160d6005ed0](#)

Van Wendel, B., Mora, A., Córdoba, L., Cano, J., Quesada, R., Faniband, M., Wesseling, C., Ruepert, C., Öberg, M., Eskenazi, B., Mergler, D. y Lindh, C. (2014). Aerial Application of Mancozeb and Urinary Ethylene Thiourea (ETU) Concentrations among Pregnant Women in Costa Rica: The Infants' Environmental Health Study (ISA). *Environmental Health Perspectives*. Recuperado de <http://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/advpub/2014/9/ehp.1307679.pdf>

ANEXOS

Anexo 1

Cuadro 5. Variables del estudio

Variable	Definición	Tipo	Recolección de la información
Edad madre	Edad en años de la madre	Continua	Cuestionario
Origen	País en el que la madre nació.	Categórica	Cuestionario
Estado civil	Condición de la madre: casada, unión libre, separada, divorciada y soltera.	Categórica	Cuestionario
Escolaridad	Cantidad de años de estudio a partir de primaria.	Categórica	Cuestionario
Distancia de plantaciones	Cantidad de metros de la distancia desde la entrada de la casa de la madre hasta la plantación de banano más cercana.	Continua	Cuestionario
Edad del niño(a)	Edad en meses del niño(a).	Continua	Cuestionario
Lactancia materna actual	Amamantación actual.	Categórica	Cuestionario
Frecuencia diaria de lactancia materna	Número de veces al día que la madre amamanta al niño(a).	Continua	Cuestionario
Lavado de manos del niño(a)	Número de veces al día que la madre le limpia o lava las manos al niño(a.)	Categórica	Cuestionario
Dedos en la boca	Frecuencia en que el niño(a) mete los dedos a la boca durante todo el día: la mayoría del tiempo, a veces, casi nunca.	Categórica	Cuestionario
Trabajo en últimos 2 años	Trabajo que de la madre en los últimos 2 años.	Categórica	Cuestionario
Trabajo actual	Trabajo en que la madre labora actualmente.	Categórica	Cuestionario
Tipo de trabajo actual	Tipo de trabajo en el que la madre labora actualmente: compañía bananera, otro en agricultura, en finca propia, otro trabajo (incluye estudiar), ama de casa o desempleada.	Categórica	Cuestionario

Tareas del trabajo actual	Actividades que desempeña la madre en el puesto de trabajo actual.	Catagórica	Cuestionario
Jornada laboral	Cantidad de horas que trabaja la madre por semana actualmente.	Continua	Cuestionario
Aplicación agroquímicos	de Aplicación actual de plaguicidas por parte de la madre en su puesto de trabajo.	Catagórica	Cuestionario
Uso de agroquímicos	Motivo de uso de los agroquímicos aplicados por la madre en su trabajo actual.	Catagórica	Cuestionario
Agroquímicos aplicados	Nombre de agroquímicos aplicados por la madre en su trabajo actual.	Catagórica	Cuestionario
Agroquímicos en la casa	Uso de agroquímicos dentro de la casa	Catagórica	Cuestionario
Fumigación comunidad	en Realización de fumigaciones en la casa de las madres por parte de alguna institución pública para combatir el dengue y/o malaria	Catagórica	Cuestionario
5-OHT-TBZ madre	Concentración de 5-hydroxi-tiabendazolen µg/L	Continua	Análisis de orina
5-OHT-TBZ niño(a)	Concentración de 5-hydroxi-tiabendazolen µg/L	Continua	Análisis de orina
5-OHT-TBZ densmadre	Concentración de 5-hydroxi-tiabendazol de la madre corregida por gravedad específica µg/L	Continua	Análisis de orina
5-OHT-TBZcreatmadre	Concentración de 5-hydroxi-tiabendazolde la madre corregido por creatinina y expresado enmmoloht/mmol creatinina y µgoht/g de creatinina	continua	Análisis de orina
5-OHT-TBZ-dens log madre	Concentración de 5-hydroxi-tiabendazolcorregida por gravedad específica expresada en logaritmo natural.	Continua	Análisis de orina
5-OH-TBZ log niño(a)	Concentración de tiabendazol expresado en logaritmo natural.	Continua	Análisis de orina

Anexo 2

Análisis bivariados

Cuadro 11. Resultado de los análisis bivariados.

Población	Variable dependiente (continua)	Variable independiente (dicotómica)	Comparación de medias geométricas
Madres	5-OH-TBZ log madre	Trabajo actual	0.08
		Trabajo en bananera	0.0003
		Origen	0.5
		Aplicación de plaguicidas en la casa	0.78
Niños	5-OH-TBZ log niño	Lactancia materna actual	0.92
		Trabajo actual de la madre	0.6
		Trabajo en bananera	0.05
		Aplicación de plaguicidas en la casa	0.09
		Fumigación	0.06
Población	Variable dependiente (continua)	Variable independiente (categórica)	Análisis de varianza
Madres	5-OH-TBZ log madre	Distancia de plantaciones	0.3
		Trabajo actual tipo	<0.0001
		Aplicación de plaguicidas en el trabajo	0.47
		Tarea de la madre	0.0072
		Jornada laboral	0.36
		Fumigación para control de vectores en la comunidad	0.31
		Estado civil	0.69
Niños	5-OH-TBZ log niño	Frecuencia de dedos a la boca	0.19
		Trabajo actual tipo	0.27
		Tarea de la madre	0.44
		Jornada laboral	0.31
		Aplicación de plaguicidas en el trabajo	0.75