



El uso de los agrotoxicos y su afectación al sistema inmune: un tema de interés actual.

The use of pesticides and affectation on immune system:
an issue of current interest.

GARCÍA, CARMIÑA¹
HEREDIA, CLAUDIA¹
FLORES, PAMELA²
PARRA, CINTHIA²

CORRESPONDENCIA:
CHGARCIA@UMSA.BO

FECHA DE RECEPCIÓN: 26/02/2016

FECHA DE ACEPTACIÓN 29/09/2016

Resumen

Actualmente se conoce que nos enfrentamos a una variedad de agentes químicos (agrotóxicos) como ser los plaguicidas, pesticidas, herbicidas, porque están presentes en el ambiente, en los alimentos, en el agua, en bajas concentraciones, pero que a la larga inducen efectos nocivos en la salud. Se utilizan estos agentes químicos en los programas públicos de salud, para la erradicación de criaderos de mosquitos transmisores de enfermedades como por ejemplo el vector de la malaria y se utilizan también en la agricultura, principalmente para el control de plagas, que afectan grandemente en la producción de productos alimenticios. La aplicación indiscriminada de estos agrotóxicos, ahora en países como el nuestro, está causando una grave contaminación ambiental, aumentando los potenciales riesgos para la salud, porque estos tóxicos se difunden rápidamente en el

Abstract

Currently it is known that we face a variety of chemicals (pesticides) such as pesticides, pesticides, herbicides, because they are present in the environment, in food, in water, in low concentrations, but eventually induce effects harmful to health. These chemicals are used in public health programs for the eradication of breeding sites for mosquitoes transmitting diseases such as malaria vector and are also used in agriculture, mainly for pest control, which greatly affect the food production. The indiscriminate application of these pesticides, now in countries like ours, is causing severe environmental pollution, increasing the potential health risks because these toxic diffuse rapidly in the environment so it is necessary to know the level studies world of potential risks to human health. Most studies have been conducted in experimental ani-

1 Instituto SELADIS- FCFB- UMSA, La Paz Bolivia.

2 Facultad de Cs. Farmacéuticas y Bioquímicas (FCFB) Universidad Mayor de San Andrés (UMSA).

medio ambiente por lo que es necesario conocer los estudios realizados a nivel mundial de los potenciales riesgos para la salud humana. La mayoría de los estudios se han realizado en animales de experimentación. La inmunotoxicidad no es solo el resultado del contacto con grandes dosis de un agrotóxico, sino también de la exposición crónica a bajas dosis, durante largos periodos de tiempo. Las investigaciones sobre la toxicidad de los plaguicidas se han centrado en observar: alteraciones enzimáticas, efectos patológicos, mutagénicos y cancerígenos en poblaciones humanas expuestas y solo recientemente se han estudiado los efectos de los plaguicidas sobre la respuesta inmune. Estos estudios no tienen conclusiones implícitas sobre la inmunotoxicidad, sin embargo, dejan claramente establecido que los efectos lentos o retrasados de los agrotóxicos sobre la salud y principalmente sobre el sistema inmune, a pesar de que son más difíciles de detectar, son los más importantes, porque dan lugar a diferentes tipos de alteraciones como la susceptibilidad a enfermedades, diagnosticadas tardíamente las cuales en muchos casos no tiene un pronóstico favorable.

PALABRAS CLAVE

Respuesta Inmune, Respuesta Innata, Respuesta Adaptativa, Plaguicidas, Agrotóxicos.

mals. Immunotoxicity is not only the result of contact with large doses of pesticides, but chronic exposure to low doses over long periods of time.

Researches on the toxicity of pesticides have focused on observing: enzyme abnormalities, pathological effects, mutagenic and carcinogenic in human populations exposed and only recently have studied the effects of pesticides on the immune response. These studies have implied conclusions on immunotoxicity, however, they leave it clear that the slow effects or delayed of pesticides on health and primarily on the immune system, although they are more difficult to detect, are the most important, because they give rise to different types of disturbances such as disease susceptibility, belatedly diagnosed which in many cases have a favorable prognosis.

KEY WORDS:

Immune Response, Innate Response, Adaptive Response, Pesticides, Agrochemicals

INTRODUCCIÓN

El sistema inmune tiene un rol crítico en el mantenimiento de la salud animal y de los seres humanos. Está, entre los blancos más sensibles a la toxicidad de la polución ambiental. La inmuno-supresión derivada de la exposición a la polución, puede tener profundos impactos en otros mamíferos, conduciendo al incremento de la frecuencia de enfermedades infecciosas causadas por patógenos normales y el incremento de la tasa de mortalidad en especies blanco (Blanco, 2011).

Se conoce que muchos de los agrotóxicos empleados causan una disminución o supresión del sistema inmune pero se necesita más información sobre los mecanismos a través de los cuales ocurre la alteración al sistema inmunológico.

Las alteraciones que se producen a nivel del sistema inmune pueden ser por un lado, aumentando la respuesta de manera que pueden resultar en enfermedades de tipo autoinmune, hipersensibilidad (alergias) y por otro lado podría conducir a una mayor incidencia de enfermedades infecciosas o incluso a la transformación neoplásica.

Muchos de los agrotóxicos, son conocidos por inducir inmunomodulación en modelos animales *in vitro*. Sin embargo, la información sobre la afectación al sistema inmunológico en humanos es escasa y controvertida.

EL SISTEMA INMUNE

La respuesta inmune incluye una serie de acontecimientos coordinados que en conjunto muestran una elevada complejidad acorde con el sentido biológico que sustenta: la defensa del organismo ante diferentes agresores de origen –casi siempre– biológico. Estos mecanismos de defensa se adquieren antes de nacer y se consolidan en los primeros años de vida (Peña Martínez & Cabello, 2000).

Para poder reconocer al agresor es necesario conocer lo propio, por eso el Sistema Inmune (SI) se basa también en la identificación de las sustancias propias y detección de las sustancias extrañas para su destrucción. Incluso una sustancia ajena que no tenga carácter infeccioso puede despertar una respuesta inmunitaria (Abbas & Lichtman, 2004).

Se clasifica a la respuesta inmune en aquella respuesta que ocurre sin necesidad de inducirla, cuyos componentes ya se encuentran en el organismo independientemente de la presencia o ausencia de agresores, denominada *inmunidad innata* y el otro tipo de inmunidad requiere ser activada de manera específica para cada tipo de agresor: la *inmunidad adquirida*.

RESPUESTA INMUNE INNATA

La respuesta inmune innata llamada también inespecífica, es la primera barrera defensiva del organismo y no requiere sensibilización previa.

La respuesta inmune innata constituye la primera línea de defensa, posee baja especificidad, e incluye cuatro tipos de barreras defensivas (anatómica, fisiológica, fagocítica e inflamatoria).

RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA

La respuesta inmune adquirida o específica se desarrolla solo frente a la sustancia extraña (antígeno) que indujo su iniciación y en ella participan prioritariamente células de origen linfóide (linfocitos T y B) y diferentes sustancias solubles como las inmunoglobulinas (anticuerpos), proteínas y factores del complemento y citocinas, quimosinas e interleucinas, entre otros. Por lo

que se la divide en respuesta inmune humoral (mecanismos efectores mayoritariamente solubles) y respuesta inmune celular (mecanismos efectores mayoritariamente celulares), esto para la adecuada defensa ante un determinado patógeno.

La respuesta inmune adquirida posee alta especificidad y es una respuesta tardía ante un patógeno, se diferencia a su vez, en respuesta inmune primaria y secundaria, por el tiempo de respuesta ante el mismo agente patógeno.

RESPUESTA INMUNE, INMUNOTOXICIDAD Y AGROTOXICOS

La Inmunotoxicología es el estudio de los efectos adversos sobre el sistema inmune resultado de la exposición a productos químicos y en algunos casos material biológico por la ocupación, en forma accidental y por la exposición ambiental o terapéutica, definición dada por Luster, (Colosio, Corsini, Barcellini, & Maroni, 1999).

A continuación, se describen brevemente los principales estudios realizados en el campo de la inmunotoxicología, en relación a los agrotóxicos.

J.C. Street y R.P. Sharma (Street & Sharma, 1975), estudiaron el efecto del DDT, Aroclor 1254, Carbaril, Carbofuran y Metilparatión en conejos, encontrando un recuento disminuido de las células plasmáticas en los ganglios linfáticos periféricos (excepto con Carbaril), reducción de los centros germinales en el bazo y el aumento de la atrofia de la corteza del timo. Dandliker (Dandliker, Hicks, Levison, Kris, & Braw, 1980), estudiaron la acción gástrica en ratas del aceite de maíz en una sola dosis antes de la inmunización primaria, con los siguientes agrotóxicos: Aroclor 1260, Dinoseb, Paratión, Penta Cloro Nitro Benceno, Butóxido de Piperonilo, mezclas de Piretrinas y Resmetrina. Observando dos efectos principales: depresión tanto de la respuesta inmune celular y humoral por Dinoseb y Paratión y estimulación temprana y a veces muy pronunciada de la respuesta celular por Resmetrina.

Un trabajo de revisión realizado por Banerjee (Banerjee, 1999), muestra que los factores fisiológicos y ambientales para modular la toxicidad inmune inducida por pesticidas son: el nivel de exposición, el recorrido del antígeno, el estrés, el estado nutricional y las condiciones patológicas entre otros. Estos factores complican la evaluación de la toxicidad de los plaguicidas sobre la respuesta inmune, que suele afectar la dosis en la que se observan efectos tóxicos, además observo que la deficiencia de proteínas de la dieta hace que el sistema inmunológico sea más susceptible a los efectos tóxicos de los plaguicidas. La supresión de la respuesta inmune por los metabolitos inmediatos, es un determinante importante de la toxicidad del compuesto original. El tipo y la duración de estrés físico o emocional y la posible participación de los radicales libres, son importantes en la potenciación de la toxicidad inmune inducida pesticida.

Colosio (Colosio, Corsini, Barcellini, & Maroni, 1999), concluye que la exposición a los pesticidas puede causar una serie de efectos sobre el sistema inmune, variando desde una ligera modulación de las funciones inmunológicas hasta el desarrollo de enfermedades inmunes.

En el trabajo realizado por Stiller-Winkler y colaboradores (Stiller-Winkler, Hadnagy, Lemg, Straube, & Idel, 1999), sobre la respuesta inmune en aplicadores de plaguicida, después de tres años de exposición, se observó un aumento significativo del receptor del factor de necrosis tumoral soluble (sTNF RII) y una disminución de Inmunoglobulina M. Aumento de la activación de macrófagos y una defensa humoral disminuida. Estas alteraciones se correlacionan con la duración de la exposición. Concluyendo que la exposición a los pesticidas en el entorno agrícola puede contribuir a la modulación del sistema inmune y que los biomarcadores inmunológicos en estudios de salud relacionados con pesticidas parecen ser de gran valor para los estudios de evaluación de riesgos.

Son varios los estudios realizados en animales de experimentación, el año 2003, Lokesh Singhal y colaboradores, (Singhal, Bagga, Kumar, & Chauhan, 2003) estudiaron pollos alimentados con 200 ppm de carbendazim, (dosis sin efecto), la cual redujo significativamente la inmunocompetencia por la disminución tanto de la proliferación de linfocitos B como los niveles de IgG, IgM e IgA, en suero.

De manera similar, Umesh Garg y colaboradores, (Garg Umesh, Pal Asim, Jha Gautam, & Jadhao Sanjay, 2004), realizaron una investigación en pollos de engorde alimentados con fenvalerato 20 ppm (Piretroide sintético, SP), 2 monocrotofos ppm (organofosforados, OP) y 2 ppm de endosulfán (hidrocarburo clorado, CH). Concluyendo que la exposición crónica de los pollos a una pequeña cantidad de pesticidas SP, OP y CH conduce a efectos deletéreos sobre el metabolismo y el sistema inmunológico de las aves. Convirtiéndose en una potencial amenaza para la salud pública y ocasionando grandes pérdidas económicas.

Christin (Christin, y otros, 2004) expusieron a ranas (*Xenopus laevis* y *Rana pipiens*)

a una mezcla de pesticidas representativos (atrazina, metribuzina, endosulfán, lindano, aldicarb y dieldrina), en términos de composición y concentración que se encuentra en el medio ambiente. Los resultados mostraron que los pesticidas agrícolas tienen un efecto en ciertas células y / o sobre ciertas funciones del sistema inmune en la rana. Estos resultados indicaron que la exposición a largo plazo a bajas concentraciones de pesticidas puede poner en peligro el sistema y podrían contribuir a su disminución mundial haciéndolos más susceptibles a ciertas infecciones.

El año 2007, Gagnaire y colaboradores, (Gagnaire, Gay, Huvet, Jean-Yves, Saulnier, & Renault, 2007), estudiaron en ostras del pacífico (*C. gigas*) el efecto de una mezcla de ocho plaguicidas (Atrazina, Glifosato, Alaclor, Metolaclor,

Fosetil-alumimium, Terbutilazina, Diurón, Carbaril), luego de una exposición durante 7 días. La mortalidad de las ostras fue mayor en las ostras tratadas con plaguicidas en comparación con las ostras no tratadas, después de un desafío antigénico bacteriano. Observaron también que la expresión génica se había regulado, aumentando en ostras tratadas con plaguicidas en comparación con las ostras no tratadas después de la exposición a las bacterias. Explican que la sobre-expresión de genes es debido a una interacción entre los pesticidas y bacterias podría conducir a una lesión de los tejidos del huésped, lo que resulta en las tasas de mortalidad más altas. En conclusión, este estudio es el primero en mostrar los efectos de los pesticidas en concentraciones ambientales relevantes en hemocitos de *C. gigas* y a la hipótesis de que los pesticidas modulan la respuesta inmune a un desafío bacteriano en las ostras.

Son varios los trabajos de revisión que reportan los efectos adversos de los agrotóxicos sobre el sistema inmune, entre ellos podemos citar a Colosio, (Colosio, Birindelli, Corsini, Galli, & Maroni, 2005) quien el año 2005, realizó una exhaustiva búsqueda sobre los bajos niveles de exposición a los productos químicos y aumento de las enfermedades atribuibles a una alteración de la función del sistema inmunológico. La información respecto a la toxicidad aguda causada por plaguicidas es bien conocida, sin embargo es necesario conocer sobre los posibles efectos a largo plazo, por una exposición prolongada, en dosis bajas.

Los autores han propuesto un enfoque de nivel, basado en tres etapas: a) dirigida a señalar una posible inmunomodulación, b) perfeccionamiento de los resultados, c) cuando sea necesario, para finalizar el estudio señalar concordancia con los resultados anteriores. Los estudios deben llevarse a cabo, comparando los resultados anteriores y posteriores a la exposición, en los mismos grupos.

John Beard (Beard, 2006), mostró que los estudios de cohorte y ecológicos sugieren una serie de resultados potencialmente adversos luego de la exposición al DDT, aunque hay poca consistencia en los resultados de estos estudios. La abrumadora evidencia es que no hay asociación causal con la exposición al DDT. Pero no se debe interpretar esta ausencia de evidencia como indicativa de la ausencia de un efecto.

El estudio muestra que los probables riesgos directos del uso del DDT controlado, superarían los enormes beneficios en las personas con riesgo de malaria, ya que ningún otro agente de control es tan eficaz. Por supuesto, las consecuencias ambientales negativas del uso controlado del DDT también deben tenerse en cuenta al momento de establecer la política sobre el uso de DDT en estos entornos. El autor sugiere combinar el potencial de las pruebas de ADN para dar cuenta de la susceptibilidad genética, utilizando muestras históricas para aumentar nuestra comprensión de los efectos en la salud de la exposición al DDT.

Un estudio sobre los plaguicidas organofosforados y carbamatos y su acción sobre el sistema inmune, realizado por Raghbir Sharma (Sharma, 2006),

hallaron que la evaluación de inmunotóxicos anti-colinesterásicos involucra pesticidas, sin embargo la exposición a bajos niveles de pesticidas no parece afectar adversamente el sistema inmunológico y los efectos observados no siempre están relacionados con la dosis y en muchos casos, no se puede determinar si el efecto inmunomodulador es el resultado de la inhibición de las esterasas o debido a mecanismos relacionados.

El sistema inmune tiene un papel crítico en el mantenimiento de la salud humana y animal. Es uno de los objetivos más sensibles respecto a la toxicidad de muchos contaminantes ambientales. La supresión de la función inmunológica como consecuencia de la exposición al medio ambiente puede resultar en una mayor incidencia y gravedad de las enfermedades infecciosas, así como algunos tipos de cáncer (Blanco, 2011).

Corsini y colaboradores (Corsini, Liesivuori, Vergieva, Van Loveren, & Colosio, 2008) indican que los efectos de la exposición a los pesticidas en el sistema inmunológico humano, y la evidencia epidemiológica en países occidentales sobre la prevalencia de enfermedades asociadas con las alteraciones en la respuesta inmune, están aumentando hasta tal punto que no puede ser atribuida a un mejor diagnóstico por sí solos. La pregunta que sigue sin respuesta es si estos efectos son solamente adaptativos, y por lo tanto "no adversos" en absoluto, o, por el contrario, son los primeros signos de alteración que podrían desarrollarse aún más, hasta un deterioro clínico.

Debido a las dificultades asociadas con la colección de datos y la exposición de ruido en estudios de cohorte retrospectivo, la opción más útil es realizar estudios longitudinales prospectivos con evaluaciones de exposición de buena calidad para generar datos fiables de exposición-respuesta que se centran en los distintos plaguicidas.

DISCUSIÓN

En el estudio del sistema inmune en el hombre, el primer problema es la selección del marcador más apropiado para señalar los sutiles cambios del sistema inmune, (Beard, 2006) debería tenerse en cuenta que las modificaciones en la respuesta inmune no siempre dan efectos medibles y no siempre implica consecuencias clínicas.

Un enfoque práctico de nivel múltiple debe ser realizado como sigue: un examen basal con la determinación completa y diferencial de conteos sanguíneos, concentración de inmunoglobulinas en suero, fracciones del complemento (C3, C4), presencia de auto-anticuerpos, índices de inflamación y algunos fenotipos de linfocitos como: CD3, CD4 (ayudante / inductor), CD8 (supresión / citotóxico), CD16 y CD20 (células B), CD57, (asesinas naturales), HLA-DR y HLA-DR / CD3 (linfocitos T activados).

La respuesta proliferativa de linfocitos T periféricos a tres mitógenos diferentes debe ser probado: PHA, que proporciona un fuerte estímulo prolifera-

tivo; anti-CD3 con anticuerpo monoclonal, que proporciona un estímulo similar al fisiológico y forbol-miristato-acetato plus ionomicina, que ejerce una acción sobre los canales de calcio celular y la proteína-quinasa C, sin interacción con los receptores celulares.

La función de los linfocitos B debe ser evaluada por medio de activadores policlonales, tales como PWM, que estimulan la proliferación *in vitro*, así como la diferenciación a células plasmáticas productoras de anticuerpos.

Por último, en paralelo y para caracterizar mejor el efecto inmunotóxico debe evaluarse la producción de citoquinas. Es bien sabido que las citoquinas actúan dentro de una red compleja, donde estos mediadores solubles producen efectos complejos sobre la base de acciones de interacción recíproca. Por otra parte, el ARN mensajero de diferentes citoquinas puede ser fácilmente cuantificado por el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR).

También se ha descrito la presencia en la sangre de los receptores solubles de citoquinas. Dado que estos receptores solubles están en competencia con los receptores biológicamente activos, pueden actuar tanto como inhibidores de la actividad de citoquinas, y como depósitos de citoquinas, capaz de liberar los mediadores bajo estímulos determinados.

Cuando se estudia el sistema inmune de los sujetos expuestos a los plaguicidas, una evaluación final no debe basarse en los resultados de las pruebas individuales: se debe expresar como el resultado de una evaluación general, dirigida al perfil inmunológico de los sujetos investigados.

En cuanto a los efectos observados, la necesidad de la investigación principal es en la actualidad para definir su significado pronóstico. Es necesario establecer si representan sólo cambios temporales y adaptativos después de la exposición, o cambios tempranos capaces de evolucionar en enfermedades inmunes, déficit inmune, alergia o autoinmunidad. En consecuencia, las principales acciones que se emprenderán son representadas por estudios epidemiológicos, y de seguimiento de los sujetos expuestos a un compuesto específico.

En tales estudios, es necesario medir los marcadores de efectos tempranos así como marcadores de exposición.

Otro campo de interés es el monitoreo biológico, ya sea de los agentes en los lugares de trabajo o sus metabolitos excretados en los tejidos, secreciones, aire expirado o cualquier combinación de estos deben ser medidos, a fin de evaluar la exposición y el riesgo para la salud (Foà, 1998)

Por otra parte, los primeros efectos atribuibles a la exposición se pueden utilizar (Hoet, 1998), si los cambios detectados 'no son adversos' y son reversibles, y si se conoce la relación dosis-efecto, estos indicadores podrían ser utilizados en el control biológico de la exposición.

Algunos cambios inmunológicos se han observado en sujetos expuestos a xenobióticos en ausencia de cualquier otro cambio, algunos parámetros inmunológicos podrían ser utilizados en el futuro en el seguimiento de la biología ocupacional y ambiental de la exposición a los pesticidas. Por supuesto, es necesario identificar, si es posible, una relación dosis-efecto.

La inmunotoxicología también puede permitir la identificación de los niveles sin efecto observado. Dado que el efecto inmune representa el primer efecto observado en una serie de estudios, es posible argumentar que el sistema inmune puede representar un "órgano crítico" para un número de ingredientes activos. Desde este punto de vista, los "niveles observados sin efectos" (NOEL) se pueden identificar y se utilizan en la definición de los umbrales de la salud basados en los índices de exposición biológica.

En los últimos años, un gran número de índices de monitoreo biológico de la exposición a plaguicidas se han desarrollado. Uno de los principales límites a la aplicación rutinaria de estos índices en la evaluación de la exposición humana a los plaguicidas es la falta de valores de referencia adecuados.

CONCLUSIÓN

Hay pruebas de que algunos plaguicidas pueden afectar el sistema inmunológico humano, también en condiciones de baja exposición. Como consecuencia, es necesario establecer criterios dirigidos a la detección de los efectos precoces. Debido a una falta de conocimiento, la mayoría de los estudios de inmunotoxicidad puede haberse llevado a cabo sólo en el campo de la investigación.

También debe tenerse en cuenta que el enfoque humano es mucho más complicado que en los animales de laboratorio. De hecho, sólo pruebas no invasivas o poco invasivas pueden llevarse a cabo. Además, los seres humanos difieren entre sí por una serie de variables como la edad, sexo, estado de salud, alcoholismo, hábitos de humo, estilo de vida, fatiga en el trabajo, el consumo de drogas, todos los factores que afectan al sistema inmune, estrés, etc.

Finalmente, el sistema inmune humano es una red muy compleja y el efecto observado es el resultado final de algunos procesos no conocidos perfectamente. En consecuencia, un gran número de variables deben ser investigadas. Por lo que se recomienda estudios multidisciplinarios epidemiológicos de seguimiento para detectar alteraciones que conlleven a enfermedades a futuro.

BIBLIOGRAFÍA

Abbas, A. K., & Lichtman, A. H. (2004). *Inmunología Celular y Molecular* (Sexta ed.). Madrid, España: Elsevier.

Banerjee, B. D. (1999). The influence of various factors on immune toxicity assessment of pesticide chemicals. *Toxicology Letters* 107., 21-31.

Beard, J. (2006). DDT and human health. *Science of the total Environment*, 78-89.

Blanco, G. A. (2011). Immune Response to Environmental Exposure. En S. o. *Biochemistry*, IDEHU National Research Council (págs. 141-154). Argentina: Elsevier.

- Christin, M. S., Ménard, L., Gendron, A. D., Ruby, S., Cyr, D., Marcogliese, D., y otros. (2004). Aquatic effects of agricultural pesticides on the immune system of *Xenopus laevis* and *Rana pipiens*. *Toxicology* 67, 33-43.
- Colosio, C., Birindelli, S., Corsini, E., Galli, C., & Maroni, M. (2005). Low level exposure to chemicals and immune system. *Toxicology and Applied Pharmacology*, S320-S328.
- Colosio, C., Corsini, E., Barcellini, W., & Maroni, M. (1999). Immune parameters in biological monitoring of pesticide exposure: current knowledge and perspectives. *Toxicology Letters* 108, 285-295.
- Corsini E., S. M. (2012). Pesticide induced immunotoxicity in humans: A comprehensive review of the existing evidence. *Toxicology*, 1-13.
- Corsini, E., Liesivuori, J., Vergieva, T., Van Loveren, H., & Colosio, C. (2008). Effects of pesticide exposure on the human immune system. *Human Experimental Toxicology*, 671-680.
- Dandliker, W. B., Hicks, A. N., Levison, S. A., Kris, S., & Braw, R. J. (1980). Effects of Pesticides on the Immune Response. *Environmental Science and Technology*, 204-210.
- Foà, V.A. (1998). *Enciclopedia de Salud y Seguridad en el trabajo* (Vol. 1). Madrid, España: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.
- Gagnaire, B., Gay, M., Huvet, A., Jean-Yves, D., Saulnier, D., & Renault, T. (2007). Combination of a pesticide exposure and a bacterial challenge in vivo effects on immune response of pacific oyster, *Crassostrea gigas* (Thunberg). *Aquatic Toxicology*, 92-102.
- Garg Umesh, K., Pal Asim, K., Jha Gautam, J., & Jadhao Sanjay, B. (2004). Haematobiochemical and immuno-pathophysiological effects of chronic toxicity with synthetic pyrethroid, organophosphate and chlorinated pesticides in broiler chicks. *International immunopharmacology*, 1709-1722.
- Hoet, P. L. (1998). *Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo* (Vol. 1). Madrid, España: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.
- Peña Martínez, J., & Cabello, A. (13 de octubre de 2000). *Curso Virtual de Inmunología Básica*. Obtenido de *Curso Virtual de Inmunología Básica* : <http://clasev.net/v2/mod/resource/view.php?id=15300>
- Sharma, R. (2006). Organophosphates, Carbamates and the Immune system. En O. Toxicity, *Toxicology of Organophosphate and Carbamate Compounds* (págs. 495-507). Toronto: Elsevier.
- Singhal, L. K., Bagga, S., Kumar, R., & Chauhan, R. (2003). Down regulation of humoral immunity in chickens due to carbendazim. *Toxicology in vitro*, 687-692.
- Stiller-Winkler, R., Hadnagy, E., Lemg, G., Straube, E., & Idel, H. (1999). Immunological parameters in humans exposed to pesticides in the agricultural environment. *Toxicology Letters* 107, 219-224.
- Street, J., & Sharma, R. (1975). Alteration of Induced Cellular and Humoral Immune Responses by Pesticides and Chemicals of Environmental Concern: Quantitative Studies of Immunosuppression by DDT, Aroclor 1254, Carbaryl, Carbofuran y Methyl Parathion. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 587-602.