

## ARTÍCULOS ORIGINALES

---

### Un análisis comparativo cualitativo de signos y síntomas de intoxicación con mezclas a base de heptacloro

#### A qualitative comparative analysis of signs and symptoms of heptachlor-based mixtures poisoning

Sánchez-Infante, Clara I.<sup>1\*</sup>; Palma, Marien<sup>2</sup>; Carmona, Sandra P.<sup>1</sup>; Idrovo, Alvaro J.<sup>3</sup>; Ramírez, José E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Programa de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Cundinamarca. Carrera 19 No. 24-209, Girardot, Cundinamarca, Colombia. <sup>2</sup>Grupo de Salud Ocupacional y del Ambiente, Instituto Nacional de Salud. Bogotá, D.C., Colombia.

<sup>3</sup>Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Santander, Colombia.

klaynez04@yahoo.com

Recibido: 5 de febrero de 2014

Aceptado: 12 de mayo de 2016

**Resumen.** Las mezclas químicas o la presencia conjunta de signos y síntomas de intoxicación crónica son dos de los principales desafíos para el estudio toxicológico y epidemiológico de la exposición a plaguicidas. En este estudio fue explorada la aplicabilidad del análisis cualitativo comparativo con conjuntos nítidos (csQCA) para superar estas dificultades. Los datos de síntomas y signos clínicos de intoxicación de 43 trabajadores del cultivo de arroz en Guamo y Espinal (Tolima, Colombia) fueron recolectados, y se midió la presencia de heptacloro en sangre total con cromatografía de gases con detector de captura de electrones. Se realizaron tablas de verdad con las principales configuraciones (presencia conjunta de signos y síntomas), y se evaluó su consistencia y cobertura. En 90,70 % de los trabajadores se detectó heptacloro. Cuarenta y nueve signos y síntomas fueron reportados, siendo los más frecuentes las alteraciones del sueño, el mareo y la visión borrosa. Cinco configuraciones resultaron asociadas con la detección de heptacloro en sangre (cobertura: 0,872 y consistencia: 0,971), aunque sólo tres resultan útiles para la práctica clínica. Este procedimiento permitió diseñar un listado de tamizaje para detección de individuos con exposición a heptacloro. La experiencia mostró uno de los potenciales uso de csQCA en toxicología. Futuros estudios podrán explorar mejor el valor predictivo de estos hallazgos en diversas poblaciones.

**Palabras clave:** Organoclorados; Intoxicación con plaguicida; Exposición crónica; Colombia.

**Abstract.** Chemical mixtures or the conjoint presence of signs and symptoms of chronic poisoning are two of the main challenges to the toxicologic and epidemiologic study of exposure to pesticides. In this study was explored the applicability of crisp-sets qualitative comparative analysis (csQCA) to overcome these difficulties. Data on symptoms and signs of poisoning from 43 agricultural workers living in Guamo or Espinal (Cundinamarca, Colombia) were collected, and the presence of heptachlor was measured in total blood with gas chromatography with electron capture detector. Truth tables with main configurations were performed, and consistence and coverage were estimated. Heptachlor was detected among 90.70% of workers. Forty-nine symptoms and signs were reported, being the most frequent sleep disorders, dizziness and blurred vision. Five configurations were associated with the detection of heptachlor in blood (coverage: 0.872 and consistence: 0.971), although only three are useful for clinical practice. This procedure allowed the design of a list of screening for detection of individuals with exposure to heptachlor. This experience showed one of the potential uses of csQCA in toxicology. Future studies may further explore the predictive value of these findings in different populations.

**Key words:** Organochlorine; Pesticide poisoning; Chronic exposure; Colombia.

### Introducción

Los contaminantes orgánicos persistentes (COPs), entre ellos varios plaguicidas que fueron muy utilizados en Colombia, son sustancias químicas orgánicas de origen sintético. Son resistentes a la degradación, se bio-

acumulan, permanecen en el ambiente, y se transportan a grandes distancias. Son muy tóxicos y responsables de impactos negativos en el ambiente en general y en la salud de poblaciones expuestas (Mrema y col. 2013).

En 2001, como respuesta a las inquietudes que generaban los COPs, más de 100 países firmaron el Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes, el cual nació de la preocupación de proteger la salud humana y el ambiente de los compuestos orgánicos persistentes (Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente. PNUMA. Convenio de Estocolmo). Así mismo como una respuesta a la necesidad de crear un instrumento internacional jurídicamente vinculante, encaminado a mitigar los impactos negativos que producen tales sustancias. Todos los países se comprometieron a reducir o eliminar la producción, el uso y la liberación de los 12 contaminantes que son motivo de máxima preocupación (Jennings y Li 2015). El heptacloro, uno de estos 12 contaminantes, es un insecticida organoclorado que fue muy utilizado en muchos países tropicales en el control de la malaria. Su uso fue restringido en el mundo cuando se incluyó en la lista de los 12 contaminantes que debían eliminarse. Sin embargo, en algunos estudios recientes en Colombia se ha evidenciado su presencia en zonas rurales (Varona y col. 2010).

Las intoxicaciones agudas por altas dosis de plaguicidas específicos tienen cuadros clínicos relativamente bien conocidos (Thundiyil y col. 2008). Si bien este conocimiento permite hacer diagnósticos y definir acciones clínicas de los casos más severos de intoxicación, esto contrasta con las exposiciones y efectos que se observan en las exposiciones crónicas a bajas dosis de mezclas químicas, donde los efectos adversos en la salud suelen ser inespecíficos. En estos casos no hay lineamientos estándar de cómo debe evaluarse la exposición y los posibles efectos tóxicos. Una experiencia reciente, por ejemplo, construyó una batería de evaluación de bajo costo mediante el uso de análisis discriminante canónico (Breilh y col. 2012) pero, infortunadamente la sensibilidad y la especificidad no resultaron adecuadas para la práctica cotidiana.

Más complejo aún resulta el abordaje de las mezclas de plaguicidas, que resulta ser la forma más común de exposición en la vida real (Laetz y col. 2009; Coalova y col. 2013). Para su estudio se han usado algunas técnicas estadísticas multivariadas como el análisis de componentes principales (Schilman y col. 2010), los biplots (Varona y col. 2010) y el uso de índices de peligro basados en exposiciones acumulativas (Ragas y col. 2011). Dadas

las dificultades metodológicas de abordar el estudio de efectos sutiles por exposición crónica a bajas dosis de mezclas de plaguicidas, una opción interesante de explorar es usar análisis comparativo cualitativo, QCA por sus siglas en inglés (Ragin 1987).

Este tipo de análisis, originario de las ciencias sociales, combina las aproximaciones cualitativa y cuantitativa basándose en conceptos de la teoría de conjuntos (Ragin 1987). En años recientes ha empezado a usarse en estudios epidemiológicos y de salud pública para explorar si la combinación de una o varias combinaciones de variables se asocia con algún evento de interés (Ragin 1987; Rihoux y Ragin 2009). A diferencia de la aproximación estadística convencional, con QCA es posible explorar varias rutas causales e incluir los valores extremos (outliers) (Rihoux y Ragin 2009). La interpretación de sus resultados es fácil e intuitiva entre profesionales de la salud, dado que sigue una lógica similar a la del concepto epidemiológico de causa suficiente (Rothman 1976; Susser 1991; Idrovo y col. 2011).

El objetivo de este estudio fue identificar las configuraciones (presencia conjunta de características) de signos y síntomas que se asocian con la detección de heptacloro en sangre.

El heptacloro es un organoclorado con acción insecticida, que estudios recientes en Colombia han evidenciado su presencia en zonas rurales, pese a su prohibición (Varona y col. 2010) que siguió políticas de varios países en contra de la “docena sucia” de plaguicidas. La importancia de estudiar las mezclas a base de heptacloro es porque éste es un insecticida de amplio uso, que ha sido asociado con la ocurrencia de cáncer de mama (Khanjani y col. 2007), diabetes tipo 2 (Son y col. 2010) e hipotiroidismo (Goldner y col. 2013).

### Métodos

Este estudio usó datos obtenidos de trabajadores agrícolas vinculados al cultivo de arroz de los municipios de Espinal y Guamo (Tolima, Colombia), y que hicieron parte de un estudio multi-métodos de exploración de determinantes sociales de las intoxicaciones entre agricultores (Varona y col. en prensa). Para los análisis aquí presentados se establecieron como criterios de inclusión: ser mayor de 18 años de edad, vivir y trabajar en las zonas de estudio, estar vinculado al proceso pro-

ductivo del arroz en cualquiera de sus etapas (desde hace mínimo 6 meses) o haber trabajado en el proceso (con máximo un año de retiro o desvinculación de esta actividad), y presentar concentraciones de plaguicidas organoclorados en sangre total igual o mayor de 30,0 ug/l. Pese a que a todos los trabajadores agrícolas se les tomaron muestras para cuantificación de plaguicidas en sangre, en la revisión de este último criterio se buscó asegurar que hubiese exposición, para que los análisis posteriores se enfocaran a identificar diferencias entre los expuestos a heptacloro y los expuestos a otros plaguicidas.

Para la muestra biológica, a cada uno de los participantes se le tomó 5 ml de sangre, que fue colocada en tubos con anticoagulantes. Luego las muestras fueron centrifugadas y cuantificadas mediante microextracción en fase sólida (SPME) y cromatografía de gases con detector de captura de electrones (GC/ECD) (US EPA, 1996). Estos análisis fueron realizados en el Instituto Nacional de Salud de Colombia (Varona-Urbe y col, en prensa). Los sujetos de estudio fueron abordados en sus sitios de trabajo o vivienda. Con el apoyo de los líderes comunales, se realizaron visitas domiciliarias donde a partir de la valoración se identificaron los signos y síntomas tanto de tipo agudo como crónicos. Se incluyeron síntomas dermatológicos, neurológicos, oculares, cardiorrespiratorios y digestivos potencialmente asociados con exposición aguda, así como síntomas dérmicos y neurológicos por intoxicación crónica.

Debido el alto número de signos y síntomas, se realizó una exploración general para buscar su prevalencia. Esto permitió identificar los que tenían una prevalencia superior a 30 %, y que fueron incluidos en los análisis posteriores. Los signos y síntomas de menor prevalencia fueron excluidos dado que no aportarían mucha información y si ampliarían los perfiles de manera exponencial sin mayores aportes.

Dado el tamaño de muestra pequeño y el interés de evaluar la presencia conjunta de signos y síntomas potencialmente asociados con la detección de heptacloro y otros plaguicidas organoclorados, se decidió realizar un análisis comparativo cualitativo con conjuntos nítidos (*crisp-sets Qualitative Comparative Analysis - csQCA*). Un csQCA inicia con la calibración, que consiste en convertir las variables a conjuntos (denominados con letras mayúsculas). En este caso todas las varia-

bles eran dicotómicas, por lo que la conversión buscó que quienes tuvieran el atributo se les asignará una completa membrecía al conjunto (expresada con el valor uno) y quienes no lo tuvieran, una no membrecía al conjunto (expresada con el valor cero). De esta manera se constituyeron los conjuntos: P= heptacloro presente; B= cefalea; C= alteración del sueño; D= cambios de carácter; E= sudoración; F= mareo; G= temblor; H= visión borrosa. Por el contrario, cuando no hubo presencia se denotaron con letras minúsculas.

Con estos datos luego se construyeron tablas de verdad para expresar los diferentes perfiles de membrecía y no membrecía (denominados configuraciones). Luego se procedió a estimar la consistencia y cobertura de cada una de las configuraciones. La consistencia permite evaluar el grado en el cual los casos que comparten una misma configuración presentan el evento de interés. La cobertura evalúa el grado en el cual una o varias configuraciones presentan el evento de interés (Ragin, 2006).

Las configuraciones fueron sometidas a dos pruebas posteriormente. Primero se evaluó la consistencia versus no consistencia, donde se consideró que había cumplimiento cuando la consistencia de cada configuración (y) es mayor que la correspondiente a la configuración complementaria (1-y). La segunda prueba evaluó si la consistencia de cada configuración excedía un valor fijo predeterminado de 0,7. Las configuraciones que cumplieron ambas pruebas fueron reconocidas y se procedió a identificar la configuración más parsimoniosa posible mediante el algoritmo de Quine-McCluskey. Todos los análisis se hicieron con el programa estadístico Stata 13 (Stata Corporation, College Station, USA) usando el macro *fuzzy* desarrollado por Longest y Vaisey (Longest y col. 2008).

## Resultados

Hubo 43 trabajadores agrícolas en los que se detectó algún plaguicida organoclorado. En 39 (90,70 %) agricultores se pudo cuantificar heptacloro en suero; los 4 que no tuvieron heptacloro sirvieron de grupo de comparación en los análisis. En la *tabla 1* se observa la prevalencia de signos y síntomas. Las alteraciones del sueño, el mareo y la visión borrosa fueron los únicos que se presentaron en más de la mitad de los casos. Con prevalencias menores, pero superiores al 30 %

se observaron los cambios de carácter, la cefalea, la sudoración, el temblor ocasional, el lagrimeo (como signo y como síntoma), el dolor abdominal, la conjuntivitis y la disnea. Los

otros 37 signos y síntomas reportados son evidencia de la heterogeneidad clínica entre los expuestos crónicamente a bajas dosis de plaguicidas.

**Tabla 1.** Prevalencia de signos y síntomas de intoxicación observados entre los agricultores participantes en el estudio (n=43).

| Signo o síntoma          | %     | Signo o síntoma                 | %     | Signo o síntoma                                     | %    |
|--------------------------|-------|---------------------------------|-------|---|------|
| Alteración del sueño     | 53,49 | Palpitaciones                   | 23,26 | Conciencia alterada                                 | 4,65 |
| Mareo                    | 51,16 | Dolor torácico                  | 23,26 | Palidez   | 4,65 |
| Visión borrosa           | 51,16 | Nauseas                         | 23,26 | Perdida de la sensibilidad en pies                  | 4,65 |
| Cambios de carácter      | 48,84 | Estreñimiento                   | 23,26 | Miosis  | 4,65 |
| Cefalea                  | 46,51 | Nerviosismo                     | 18,6  | Roncus  | 4,65 |
| Sudoración               | 46,51 | Molestias en faringe            | 18,6  | Sibilancias   | 4,65 |
| Temblor ocasional        | 46,51 | Temblor frecuente               | 16,28 | Sialorrea   | 4,65 |
| Lagrimeo                 | 34,88 | Rigidez del cuello              | 16,28 | Depresión   | 2,33 |
| Dolor abdominal          | 32,56 | Vómito                          | 16,28 | Perdida de la sensibilidad en índice mano derecha   | 2,33 |
| Lagrimeo                 | 30,23 | Impotencia                      | 13,95 | Perdida de la sensibilidad en dedos brazo izquierdo | 2,33 |
| Conjuntivitis            | 30,23 | Perdida sensibilidad            | 13,95 | Perdida de la sensibilidad en manos y cuello        | 2,33 |
| Disnea                   | 30,23 | Pérdida de fuerza generalizada  | 9,3   | Perdida de la sensibilidad en dedos de pies         | 2,33 |
| Disminución de la libido | 27,91 | Pérdida de memoria              | 9,3   | Midriasis   | 2,33 |
| Prurito                  | 27,91 | Dermatitis                      | 6,98  | Temblor   | 2,33 |
| Diarrea                  | 27,91 | Pérdida de fuerza brazo derecho | 6,98  | Pérdida de fuerza brazo izquierdo                   | 2,32 |
| Perdida de la fuerza     | 25,58 | Pérdida de fuerza ambos brazos  | 6,98  |   |      |
| Tos                      | 25,58 | Expectoración                   | 6,98  |   |      |

Las configuraciones con los signos y síntomas más frecuentes se encuentran en la *tabla 2*.

**Tabla 2.** Tabla de verdad de los perfiles de signos y síntomas de intoxicación más frecuentes.

| Configuración* | N | %    |
|----------------|---|------|
| B*C*d*e*f*G*h  | 3 | 6,98 |
| B*C*D*E*f*G*H  | 2 | 4,65 |
| B*C*D*e*f*G*H  | 2 | 4,65 |
| B*c*d*e*f*G*h  | 2 | 4,65 |
| B*C*D*E*f*g*H  | 2 | 4,65 |
| B*C*d*E*f*g*h  | 2 | 4,65 |
| B*c*D*E*f*g*H  | 2 | 4,65 |
| B*c*D*e*f*g*h  | 2 | 4,65 |
| B*c*d*E*f*g*h  | 2 | 4,65 |
| b*c*d*e*f*g*h  | 2 | 4,65 |
| B*C*D*E*f*G*H  | 1 | 2,33 |
| B*C*D*E*f*G*h  | 1 | 2,33 |
| B*C*d*E*f*G*H  | 1 | 2,33 |
| B*C*d*e*f*G*H  | 1 | 2,33 |
| B*C*d*e*f*G*h  | 1 | 2,33 |
| B*c*D*E*f*G*H  | 1 | 2,33 |
| B*c*D*e*f*G*H  | 1 | 2,33 |
| B*c*d*E*f*G*H  | 1 | 2,33 |
| B*c*d*e*f*G*H  | 1 | 2,33 |
| B*c*d*e*f*G*h  | 1 | 2,33 |
| b*C*D*E*f*g*H  | 1 | 2,33 |
| b*C*D*E*f*g*H  | 1 | 2,33 |
| b*c*D*E*f*g*H  | 1 | 2,33 |
| b*c*d*E*f*g*H  | 1 | 2,33 |
| b*c*d*e*f*g*H  | 1 | 2,33 |
| b*c*D*E*f*g*H  | 1 | 2,33 |
| b*c*d*E*f*g*H  | 1 | 2,33 |
| b*c*d*e*f*g*H  | 1 | 2,33 |
| b*c*D*E*f*g*H  | 1 | 2,33 |
| b*c*d*E*f*g*H  | 1 | 2,33 |
| b*c*d*e*f*g*H  | 1 | 2,33 |

\*B= cefalea; C= alteración del sueño; D= cambios de carácter; E= sudoración; F= mareo; G= temblor; H= visión borrosa. Las mayúsculas indican membresía y las minúsculas no membresía a cada uno de los conjuntos.

Como se puede apreciar, existe una muy amplia variedad de configuraciones (n=32) siendo la más frecuente BCdeFGh (n=3) que se caracteriza por presencia de cefalea, alteraciones del sueño, mareo y temblor, junto a ausencia de cambios de carácter, sudoración y visión borrosa; sin embargo, hubo nueve configuraciones con solo dos individuos y 22 configuraciones con solo un trabajador.

Durante la realización de las pruebas de consistencia se observaron doce configuraciones que cumplieron ambas (valor  $p < 0,05$  en pruebas de Wald); estas fueron: cdeh, cdeH, cdEh, cDeh, cDeH, cDEh, cDEH, Cdeh, CdeH, CdeH, CDEh y CDEH. Al realizar la reducción buscando parsimonia se observaron las cinco configuraciones descritas en la *tabla 3*; entre todas hubo una cobertura total de 0,872 y una consistencia de 0,971. Gráficamente estos hallazgos se resumen en la *figura 1*. Como se puede apreciar hubo tres configuraciones conformadas por dos conjuntos y dos configuraciones con tres conjuntos. Resaltan dos configuraciones que son contrarias en relación a la presencia (D\*E) o no presencia (d\*e) de los mismos signos y síntomas (cambios de carácter y sudoración), y llevan a indicar la presencia de heptacloro.

### Discusión

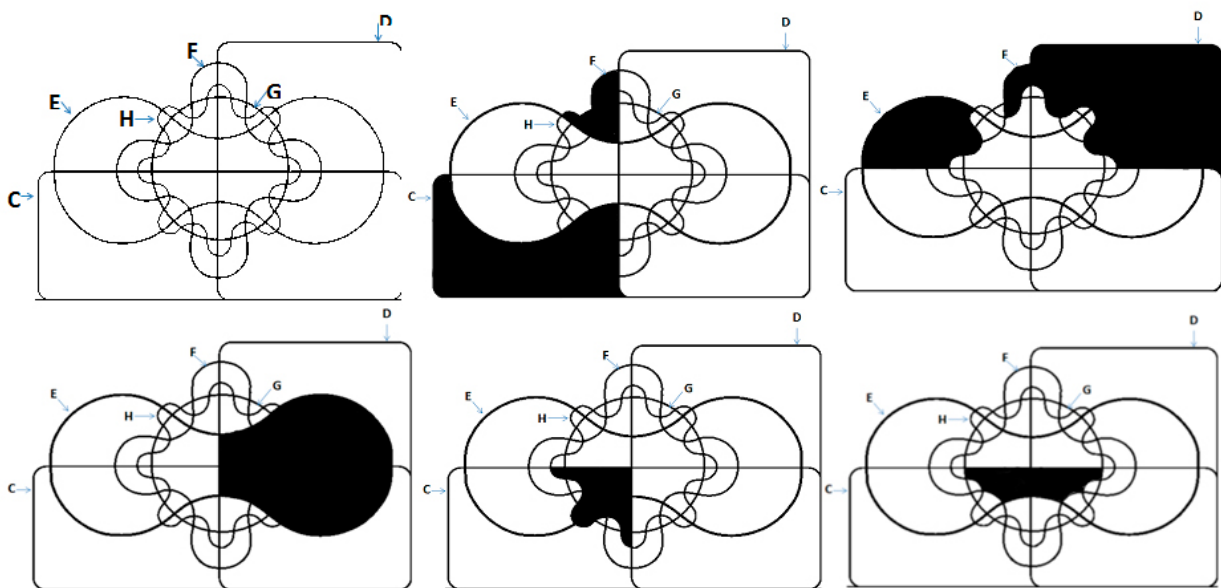
Hasta donde conocemos, este es el primer csQCA realizado en toxicología. La experiencia mostró los beneficios de un tipo de análisis que permite tener más de una "causa suficiente" relacionada con un evento de interés. De esta manera se identificaron cinco configuraciones que se asociaron con la presencia de heptacloro con concentraciones superiores al límite de detección. Las configuraciones fueron: no cambios de carácter + no sudoración (d\*e), no alteraciones del sueño + no visión borrosa (c\*h), si cambios de carácter + si sudoración (D\*E), si alteraciones del sueño + no cambios de carácter + si visión borrosa (C\*d\*H) y si alteraciones del sueño + si sudoración + si visión borrosa (C\*E\*H).

Nótese que aunque parecen contrarias las configuraciones d\*e y D\*E debe quedar claro que no lo son porque  $d\bar{n}e$  es igual que  $\sim D\bar{n}\sim E$ , que es diferente de  $D\bar{n}E$ . Estas si bien fueron identificadas mediante el algoritmo matemático para buscar configuraciones parsimoniosas, es preferible entenderlas como parte de configuraciones no reducidas como B\*C\*d\*e\*f\*G\*h, B\*c\*d\*e\*f\*G\*h, en el

**Tabla 3.** Consistencia y cobertura de las configuraciones que cumplieron las pruebas de consistencia.

| Configuración | Cobertura |       | Consistencia |
|---------------|-----------|-------|--------------|
|               | cruda     | única |              |
| d*e           | 0,359     | 0,205 | 0,933        |
| c*h           | 0,256     | 0,128 | 0,909        |
| D*E           | 0,333     | 0,154 | 1            |
| C*d*H         | 0,103     | 0     | 1            |
| C*E*H         | 0,205     | 0     | 1            |

\*C= alteración del sueño; D= cambios de carácter; E= sudoración; F= mareo; G= temblor; H= visión borrosa. Las mayúsculas indican membresía y las minúsculas no membresía a cada uno de los conjuntos.

**Figura 1.** Diagramas de Venn de Edward con las configuraciones que constituyeron causa suficiente para tener concentraciones detectables de heptacloro.

primer caso, y  $B^*c^*d^*e^*F^*G^*h$ ,  $B^*c^*D^*e^*f^*g^*h$ ,  $B^*c^*d^*E^*f^*g^*h$ , en el segundo. Nótese que en estos casos hacen parte de complejas presentaciones clínicas donde siempre hay signos o síntomas presentes. La configuración  $b^*c^*d^*e^*f^*g^*h$ , que no tiene ninguno de los signos con prevalencia mayor a 30% indica que existe un grupo con heptacloro que tiene configuraciones no identificadas con el método usado.

En este estudio no era factible usar análisis de componentes principales o análisis de correspondencias múltiples debido al pequeño tamaño de muestra; es bien sabido que este tipo de análisis requiere tamaños de muestra grandes a menos que tengan altas communalidades (McCallun y col. 2001), lo cual no sucede con estos datos. Tampoco el uso de índices de peligro basados en exposiciones acumulativas, pues al estar bajo la lógica de

la estadística clásica requiere tamaños de muestra grandes. En el caso de los biplots no hay problema con el tamaño de muestra, pero requiere de datos cuantitativos, lo cual hizo inviable su aplicación.

La interpretación de estos hallazgos debe considerar las limitaciones propias del estudio. La que podría pensarse como más importante es el pequeño tamaño de muestra. Sin embargo, el análisis cualitativo comparativo tiene como característica el poder hacer análisis desde  $n=4$  o muestras mayores (Rihoux y Ragin 2009), sin perder capacidad para hacer inferencias causales (Savolainen 1994). En este estudio el total de participantes fue muy superior y el grupo de comparación de  $n=4$  fue suficiente para los análisis. Si bien el método puede incorporar muchos signos y síntomas; sin embargo, en la práctica no resulta útil y es preferible incluir sólo los que sean más prevalentes. Por ello es posible que no se hayan incluido configuraciones que incluían signos o síntomas de baja prevalencia que se asocien con la presencia de heptacloro. Sin embargo, la decisión tomada permite tener una mayor cobertura de los cuadros clínicos que se observan en la práctica. Además, dado que los análisis se basaron en signos y síntomas, que resultan de expresiones socioculturales concretas (Nessa 1996), los hallazgos son aplicables exclusivamente a los participantes en el estudio, aunque el método si es aplicable universalmente.

En conclusión, la evidencia aportada por este estudio muestra las potencialidades de hacer análisis de datos toxicológicos con QCA, así como algunas de sus limitaciones. En este caso se optó por explorar configuraciones de signos y síntomas y su asociación con la presencia o no de un plaguicida, pero el mismo método puede usarse para explorar configuraciones de mezclas de plaguicidas, tal como se hizo en otro estudio (Varona-Urbe y col. en prensa). Futuras experiencias podrán incorporar métodos más complejos como el QCA basado en conjuntos difusos (fsQCA) o multivalores (mvQCA).

### Bibliografía citada

Breilh J., Pagliccia N., Yassi A. Chronic pesticide poisoning from persistent low-dose exposures in Ecuadorean floriculture workers: toward validating a low-cost test battery. *Int J Occup Environ Health*. 2012;18(1):7-21.

Coalova I., Mencacci S., Fassiano A.V. Genotoxicidad de mezclas de pesticidas: ¿algo más que la suma de las partes? *Acta Toxicol Argent*. 2013;21(1):5-14.

Goldner W.S., Sandler D.P., Yu F., Shostrom V., Hoppin J.A., Kamel F., LeVan T.D. Hypothyroidism and pesticide use among male private pesticide applicators in the agricultural health study. *J Occup Environ Med*. 2013;55(10):1171-1178.

Idrovo A.J., Albavera-Hernández C., Rodríguez J.M. Social epidemiology of a large-outbreak of chickenpox in the Colombian sugar cane producer region: a set theory-based analysis. *Cad. Saúde. Pública*. 2011;27(7):1393-1402.

Jennings A.A., Li Z. Residential surface soil guidance applied worldwide to the pesticides added to the Stockholm Convention in 2009 and 2011. *J Environ Manage*. 2015;160:226-240.

Khanjani N., Hoving J.L., Forbes A.B., Sim M.R. Systematic review and meta-analysis of cyclodiene insecticides and breast cancer. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2007;25(1):23-52.

Laetz C.A., Baldwin D.H., Collier T.K., Herbert V., Stark J.D., Scholz N.L. The synergistic toxicity of pesticide mixtures: implications for risk assessment and the conservation of endangered Pacific salmon. *Environ Health Perspect*. 2009; 117(3):348-353.

Longest K.C., Vaisey S. fuzzy: A program for performing qualitative comparative analyses (QCA) in Stata. *Stata J*. 2008;8:79-104.

McCallun R.C., Widaman K.F., Preacher K.J., Hong S. Sample size in factor analysis: the role of model error. *Multiv Behav Res*. 2001;36(4):611-637.

Mrema E.J., Rubino F.M., Brambilla G., Moretto A., Tsatsakis A.M., Colosio C. Persistent organochlorinated pesticides and mechanisms of their toxicity. *Toxicology*. 2013;307:74-88.

Nessa J. About signs and symptoms: Can semiotics expand the view of clinical medicine? *Theor. Med*. 1996;17(4):363-377.

Ragas A.M., Oldenkamp R., Preeker N.L., Wernicke J., Schlink U. Cumulative risk assessment of chemical exposures in urban environments. *Environ Int.* 2011;37(5):872-881.

Ragin C.C. Set relations in social research: evaluating their consistency and coverage. *Pol Anal.* 2006;14(3):291-310.

Ragin C.C. *The comparative method: moving beyond qualitative and quantitative.* Berkeley: University of California Press, 1987.

Rihoux B., Ragin C.C. *Configurational comparative methods: qualitative comparative analysis (QCA) and related techniques.* Thousand Oaks, CA: Sage Publications: 2009.

Rothman K.J. *Causes.* Am J Epidemiol. 1976;104:587-592.

Savolainen J. The rationality of drawing big conclusions based on small samples: in defense of Mill's methods. *Social Forces.* 1994;72(4):1217-24.

Schilmann A., Lacasaña M., Blanco-Muñoz J., Aguilar-Garduño C., Salinas-Rodríguez A., Flores-Aldana M., Cebrián M.E. Identifying pesticide use patterns among flower growers to assess occupational exposure to mixtures. *Occup Environ Med.* 2010;67(5):323-329.

Son H.K., Kim S.A., Kang J.H., Chang Y.S., Park S.K., Lee S.K., Jacobs D.R.Jr., Lee D.H. Strong associations between low-dose organochlorine pesticides and type 2 diabetes in Korea. *Environ Int.* 2010;36(5):410-414.

Susser M. What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology. *Am J Epidemiol.* 1991;133:635-648.

Thundiyil J.G., Stober J., Besbelli N., Pronczuk J. Acute pesticide poisoning: a proposed classification tool. *Bull World Health Organ.* 2008;86(3):205-209.

US Environmental Protection Agency. Method 8081A, Organochlorine Pesticides by Gas Chromatography. Revision 1; 1996.

Varona M.E., Díaz S.M., Briceño L., Sánchez-Infante C.I., Torres C.H., Palma M., Groot H., Idrovo A.J. Determinantes sociales de la intoxicación por plaguicidas entre cultivadores de arroz en Colombia. *Rev Salud Pública.* 2016 (en prensa).

Varona M.E., Díaz-Criollo S.M., Lancheros-Bernal A.R., Murcia-Orjuela A.M., Henao-Londoño G.L., Idrovo A.J. Organochlorine pesticide exposure among agricultural workers in Colombian regions with illegal crops: an exploration in a hidden and dangerous world. *Int J Environ Health Res.* 2010;20(6):407-414.

Varona-Uribe M.E., Torres-Rey C.H., Díaz S., Palma M., Narvárez D.M., Carmona S., Briceño L., Idrovo A.J. Pesticide mixture exposure and DNA damage among farmers working in rice crops. *Arch Environ Occup Health.* 2016;71(1):3-9.