

EFFECTOS CRÓNICOS DE LA EXPOSICIÓN OCUPACIONAL A LOS
INHIBIDORES DE COLINESTERASAS

Santiago Alejandro Cuartas Restrepo

Juliana Espinal Marín

Gloria Elena Ocampo Giraldo

Asesor

Juan Alberto Toro García. MD

Médico Especialista en Salud Ocupacional

Universidad CES

Facultad de Medicina

División de Salud Pública

Medellín

2013

EFFECTOS CRÓNICOS DE LA EXPOSICIÓN OCUPACIONAL A LOS
INHIBIDORES DE COLINESTERASAS

Santiago Alejandro Cuartas Restrepo

Juliana Espinal Marín

Gloria Elena Ocampo Giraldo

Trabajo de Grado para optar al título de
Especialista en Salud Ocupacional

Asesor

Juan Alberto Toro García. MD

Médico Especialista en Salud Ocupacional

Universidad CES

Facultad de Medicina

División de Salud Pública

Medellín

2013

Con toda gratitud a todas las personas que
contribuyeron al éxito de este trabajo

TABLA DE CONTENIDO

	Pág
Resumen	5
Abstract	6
1. Formulación del problema	7
1.1 Planteamiento del problema y justificación de la propuesta	7
2. Marco teórico	11
2.1 Historia	11
2.2 Conceptualización	12
2.3 Mecanismo de acción y metabolismo	14
2.4 Tipos de exposición	15
2.5 Vías de absorción	17
2.6 Dosis tóxica	17
3. Objetivos	18
3.1 General	18
3.2 Específicos	18
4. Metodología	19
5. Consideraciones éticas	21
6. Resultados	22
7. Conclusiones	27
Agradecimientos	30
Referencias bibliográficas	31

RESUMEN

El presente trabajo de grado, es un proyecto de elaboración de un artículo de revisión, que trata sobre los efectos crónicos de la exposición ocupacional a los inhibidores de colinesterasas, va orientado a describir a partir de fuentes secundarias de información (artículos de revista, libros, archivos, meta análisis, monografías y revisiones encontradas en bases de datos) los efectos crónicos de ésta exposición en trabajadores del sector agrícola. Se realizó una búsqueda activa de artículos en bases de datos, libros y revistas relacionadas con el tema; de los cuales se hizo selección, al evaluar su calidad y pertinencia para el proyecto. Posteriormente se realizó el análisis de la información y luego la descripción de los efectos crónicos, en un documento de revisión de tema. Se hallaron efectos principalmente a nivel del sistema reproductivo y sistema neuropsiquiátrico, además otros tales como un aumento en el DNA circulante en plasma asociado a una mayor predisposición al desarrollo de cáncer y otras condiciones como rinitis, conjuntivitis y dermatitis de contacto.

Palabras claves: inhibidores de colinesterasas, trabajadores del sector agrícola, efectos crónicos.

ABSTRACT

This degree work is a development project review article dealing with the chronic effects of occupational exposure to cholinesterase inhibitors, is aimed to identify from secondary sources (journal articles, books, files , meta-analysis, case studies and reviews found in databases) the chronic effects of this exposure in agricultural workers. We conducted an active search for articles in databases, books and journals related to the topic, of which selection was made, to assess their quality and relevance to the project. Then performed the data analysis and then the description of the chronic effects found in a review document subject. Effects were found mainly at the neuropsychiatric system reproductive system and also others such as an increase in circulating plasma DNA associated with an increased susceptibility to cancer and other conditions such as rhinitis, conjunctivitis and contact dermatitis.

Key words: cholinesterase inhibitors, agricultural workers, chronic effects.

1. FORMULACION DEL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema y justificación de la propuesta:

Colombia es el tercer país, después de Brasil y México, en el consumo de plaguicidas en América Latina. La agricultura ocupa el 40% de la fuerza laboral y representa el 50% de las divisas (1). La floricultura por su parte representa un gran porcentaje de esta franja de la economía, además de otras actividades como el cultivo de frutas, café, banano y hortalizas. Los agricultores se ven expuestos a muchas sustancias peligrosas, entre estas los pesticidas, además el agro en Colombia a seguido los parámetros internacionales en cuanto al aumento en el uso de los plaguicidas y por ende al incremento en los casos de intoxicaciones, con departamentos críticos como son el Putumayo y el Meta (2. 4)(5,6).

La utilización de plaguicidas en Colombia inicia con el uso de compuestos diferentes a los actuales como el sulfuro inorgánico, el arsénico, el arsenato de plomo entre otros, luego se empezaron a usar organoclorados junto a los plaguicidas arsenicales, posteriormente en los 60's empezaron a usarse organofosforados los fenoxiacetatos y ditiocarbamatos; en la década de los 80's por el aumento en el cultivo de flores y banano se incrementó el uso de fungicidas y herbicidas (5).

El uso de plaguicidas en nuestro país superó los 28 millones de kilogramos de los cuales el 97% correspondieron a insecticidas (organofosforados y carbamatos principalmente), herbicidas y fungicidas (1); la mayoría de los trabajadores y empleadores del agro se exponen a sus efectos en algunas ocasiones por falta de disponibilidad de un adecuado programa de salud ocupacional en las empresas, en otras simplemente porque desconocen y/o hacen caso omiso a las indicaciones y precauciones que requiere el manejo de éstos (7); Esta situación también es problemática para algunas de las empresas que podrían considerarse como bien estructuradas formalmente, sin embargo no hacen el control de los niveles de las colinesterasas en todos sus trabajadores, razón de más para considerar este un problema de importancia en el ámbito de la medicina ocupacional (7).

El uso a nivel mundial de plaguicidas hace que se presente una contaminación global por los mismos lo que traduce en exposiciones aun involuntarias a los inhibidores de colinesterasas, con los organofosforados como la clase de

pesticidas más usada a nivel mundial, directamente relacionada con la mayoría de las intoxicaciones (8).

Dado el enorme interés epidemiológico y clínico de las intoxicaciones por productos agrícolas y su impacto en salud pública, es necesario el trabajo interdisciplinario entre los profesionales de salud y los profesionales de las áreas agrícola, pecuaria y ambiental, llevando a cabo la implementación de la notificación obligatoria de los casos y fortificando así el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Plaguicidas que viene adelantando el Instituto Nacional de Salud de Colombia y algunas Seccionales de Salud como la Dirección Seccional de Salud de Antioquia con el fin de disminuir el subregistro y obtener estadísticas nacionales confiables que permitan promover adecuadas medidas de prevención y promoción en salud que lleven a disminuir los factores de riesgo de contaminación a todo nivel y a minimizar los casos de intoxicación por organofosforados (1).

El uso indiscriminado de los plaguicidas en la agricultura y en la lucha antivectorial, implican riesgos para los seres vivos y el ambiente. Debido a la falta de implementación de Buenas Prácticas Agrícolas, los fumigadores incurren en los errores de contaminar al medio ambiente y sin saber que esto afecta a todos los ecosistemas que rodean el área en la cual se están aplicando, contaminando la superficie terrestre, los ríos, lagunas, embalses, mares, entre otros, también logran producir transformaciones microbianas, químicas y todo lo que tiene contacto con los plaguicidas (9).

Todos los plaguicidas se manejan de forma diferente, además sus efectos clínicos no son los mismos pues algunos pueden ser más tóxicos que otros, es por esto que adquiere importancia conocer sus efectos y el manejo que estos requieran para evitar intoxicaciones (2). En Colombia estudios del Instituto Nacional de salud han demostrado que la mayoría de los pesticidas utilizados tienen categorías I y II de toxicidad (3,7).

La guía de atención integral en salud ocupacional para trabajadores expuestos a plaguicidas inhibidores de colinesterasas (organofosforados y carbamatos) (10) del Ministerio de la Protección Social y la Universidad Javeriana, presenta un vacío en su planteamiento ya que no tienen en cuenta los efectos crónicos de la intoxicación por organofosforados y carbamatos; lo que se convierte en un problema importante a la hora de abordar estos pacientes, pues estas guías son las directrices existentes en el país para del manejo en salud ocupacional de la intoxicación por inhibidores de colinesterasas. De igual manera el protocolo de vigilancia y control de intoxicaciones por plaguicidas del Instituto Nacional de Salud está enfocado a la vigilancia y notificación de intoxicaciones agudas (2).

Ya que se presenta este fallo, la revisión bibliográfica realizada cobra valor como una fuente de información para aportar al conocimiento del cuadro clínico de pacientes crónicamente expuestos.

La organización mundial de la salud estima más de 750 mil casos de personas con síntomas de exposición crónica a plaguicidas, principalmente de tipo nervioso, las cuales se dan en tres etapas: intoxicación aguda, polineuropatía retardada y por último manifestaciones retardadas neuropsiquiátricas conocidas como desorden neuropsiquiátrico crónico; muchas veces las intoxicaciones pasan desapercibidas pues los trabajadores están expuestos a bajas dosis del tóxico y tiene poca sintomatología (11).

Aunque la mayor parte de los casos se dan en trabajadores directamente expuestos sin diferenciación de sexos entre los 18 y los 40 años, también se han encontrado signos de intoxicación en pacientes menores de edad y adultos de más de 60 años, intoxicación que probablemente se presentan por falta de cumplimiento en normas de seguridad, exposición indirecta al tóxico y consumo de alimentos sin las medidas adecuadas, con alimentos en los que se ha encontrado concentraciones mayores a los valores permitidos, aun así las dosis con concentraciones bajas en los alimentos son frecuentes (7,8)

El potencial peligro que se tiene con la inadecuada manipulación de plaguicidas, es una de las principales causas de intoxicación a nivel ocupacional. Ciertas condiciones incrementan el riesgo de intoxicación tales como: realizar aplicación de plaguicidas bajo altas temperaturas pues se incrementa la absorción dérmica, la aspersión a favor del viento y/o en espacios cerrados lo cual facilita la intoxicación por vía respiratoria, también influye el nivel de educación y de conocimiento bajo de los trabajadores (10,12).

Las razones anteriormente expuestas sustentan en buena parte la decisión de abordar como tema de trabajo esta revisión, cuyos resultados irán dirigidos a principalmente a todos los empleados y empleadores del sector agrícola que a diario usan y tienen contacto con este tipo de plaguicidas; también para los profesionales del área de la salud y fabricantes de éste tipo de productos.

La recolección, revisión y análisis de la información, está orientada a realizar recomendaciones para el buen uso de éstos, desarrollar sistemas de control de la exposición a plaguicidas y vigilancia de sintomatología en trabajadores del agro para lograr identificar los efectos crónicos que generan los inhibidores de colinesterasas.

Es por esto que es importante hacer una revisión de la información existente y dar a conocer de forma coherente y clara, en un documento, los efectos crónicos que los inhibidores de colinesterasas pueden producir en los trabajadores expuestos de forma repetida y prolongada a éste tipo de plaguicidas.

También es importante abordar esta temática desde la especialización en Salud Ocupacional, dado que puede abrir un campo de estudio que ha sido poco explorado desde las consecuencias crónicas de la exposición ocupacional en el sector agrícola.

¿Cuáles son los efectos crónicos de la exposición a inhibidores de colinesterasas según la información disponible en los últimos 20 años, en trabajadores del sector agrícola?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Historia

Los pesticidas son la principal causa de muerte por intoxicación aguda alrededor del mundo. Los organofosforados, carbamatos y otros inhibidores de colinesterasas son los insecticidas más usados a nivel mundial y por lo tanto son los que más intoxicaciones y muertes causan cada año en comparación con cualquier otra clase de pesticida. En el 2004, se reportaron en los centros de intoxicaciones de los Estados Unidos 10.994 exposiciones a organofosforados y carbamatos, 70 (0.6%) resultaron en intoxicación severa y 3 (0.3%) en muerte.

El primer insecticida tipo organofosforado que se sintetizó fue el tetraetilpirofosfato en 1854, pero fue sólo luego de la Segunda Guerra Mundial, que estos compuestos comenzaron a ser utilizados como insecticidas.

En 1990, la OMS estimó que anualmente ocurrían 3 millones de intoxicaciones severas por pesticidas y se asociaban con más de 200.000 muertes (13).

En 1920 con el descubrimiento del diclorodifenil-tricloroetano y otros organoaldehidos por parte de Mueller, se inició un uso más amplio de los insecticidas a nivel mundial (14).

Un acontecimiento importante en la toxicología que ocurrió durante la Segunda Guerra Mundial, fue el descubrimiento de los organofosforados inhibidores de colinesterasas, los cuales fueron descubiertos por Willy Lange y Gerhard Schrader. Esto cobró especial importancia en los 60's, cuando empezaron a reemplazar insecticidas como el tetraetilpirofosfato y los organoclorados por su amplia distribución, persistencia ambiental, capacidad de acumularse en la cadena alimentaria y por los efectos deletéreos de dicha acumulación en los diferentes ecosistemas (14,15).

La utilización de plaguicidas en Colombia inicia con el uso de compuestos diferentes a los actuales como el sulfuro inorgánico, el arsénico, el arsenato de plomo entre otros, luego se empezaron a usar organoclorados junto a los plaguicidas arsenicales, posteriormente en los 60's empezaron a usarse organofosforados los fenoxiacetatos y ditiocarbamatos; en la década de los 80's por el aumento en el cultivo de flores y banano se incrementó el uso de fungicidas y herbicidas (5).

2.2 Conceptualización

Pesticida es un nombre genérico para numerosas sustancias químicas que incluyen insecticidas, herbicidas, rodenticidas, fungicidas y fumigantes. Estas sustancias son usadas tanto en la industria como en ambiente doméstico y en labores agrícolas, que pueden llegar a producir intoxicaciones agudas y crónicas (2,13,16).

Según su naturaleza pueden clasificarse así:

2.2.1 Pesticidas biológicos: seres vivos o sus productos eficaces contra agentes nocivos, en fase de experimentación.

2.2.2 Pesticidas químicos:

2.2.2.1 Naturales: extractos de plantas de tipo alcaloide (estricnina, nicotina) o no alcaloide (piretrina, rotenona). Su uso ha disminuido siendo desplazados por los sintéticos.

2.2.2.2 Sintéticos: son los más utilizados actualmente y tenemos :

- Compuestos inorgánicos y organometálicos, entre los que están los derivados del arsénico, plata, tantalio, plomo, fosforo y mercurio como los más importantes por su toxicidad.
- Compuestos organoclorados: derivados del cloroetano, cuyo principal representante es el diclorodifeniltricloroetano(DDT)
- Compuestos organofosforados y carbamatos: inhibidores de la colinesterasas, son unos de los productos más extensamente utilizados.
- Compuestos nitrofenólicos: grupo de fenoles sustituidos : monodinitrofenoles, dinitrofenoles y halofenoles.
- Piretroides de síntesis: están los de función éster y los piretroides fotoestables.
- Derivados dipiridinicos: paraquat
- Derivados dicumaínicos (17).

En Colombia según el Ministerio de la Protección Social;

Organofosforado: plaguicida compuesto químicamente por derivados éster del ácido fosfórico cuya función es inhibir la enzima acetilcolinesterasa de manera irreversible. Carbamato: plaguicida éster derivado del ácido carbónico que ejerce un efecto inhibitor de la colinesterasa de tipo reversible. Ambos se usan principalmente como insecticidas (10).

Los inhibidores de colinesterasas son sustancias con diferentes características físicas y químicas y de acuerdo a su dosis letal 50 (DL₅₀) se pueden clasificar en diferentes categorías toxicológicas (10).

Cuadro 1. Categoría toxicológica de los plaguicidas

Color etiqueta	Categoría toxicológica	Clasificación OMS	DL ₅₀ oral mg/Kg	Característica
Rojo	I	IA	<50	Extremadamente toxico
Amarillo	II	IB	50 a 500	Altamente toxico
Azul	III	II	500 a 5000	Medianamente toxico
Verde	IV	III	>5000	Ligeramente toxico

Fuente: Guía de atención integral de salud ocupacional basada en la evidencia para trabajadores expuestos a plaguicidas inhibidores de la colinesterasas (organofosforados y carbamatos).

Esta clasificación es muy útil en la identificación de los riesgos de envenenamiento agudo, el cual es un gran problema en los países en desarrollo. Sin embargo, si el producto activo causa daños irreversibles, efectos acumulativos o es encontrado en observaciones posteriores, llegan a ser peligrosos o altamente alérgicos al hombre, su clasificación se ajustara mediante la colocación del compuesto en la clase más peligrosa (18).

Los humanos pueden exponerse a estos por: intentos suicidas, accidentes de trabajo durante actividades agrícolas, ingreso a lugares recién fumigados, por el consumo de alimentos contaminados y también han sido utilizados como armas químicas (15).

2.3 Mecanismo de acción y metabolismo:

La capacidad de transmitir la excitabilidad de una célula a otra es llamada conductibilidad; para esto las neuronas liberan sustancias químicas, conocidas como neurotransmisores. Los neurotransmisores se liberan en la superficie pre sináptica y se ligan a receptores postsinápticos produciendo un cambio en el potencial de acción postsináptico (19).

La acetilcolina es el neurotransmisor de las sinapsis neuromusculares del sistema nervioso somático, así como neurotransmisor pre sináptico del sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático) y neurotransmisor postsináptico del parasimpático de los órganos efectores y las fibras postganglionares simpáticas a las glándulas sudoríparas (17,19).

Los organofosforados y carbamatos producen toxicidad uniéndose al sitio activo de la serina e inhibiendo la acción de la acetilcolinesterasa (enzima que degrada la acetilcolina). La acetilcolina se acumula en las terminaciones nerviosas; en condiciones normales la acetilcolinesterasa hidroliza la acetilcolina en dos fragmentos, ácido acético y colina, disminuyendo el efecto postsináptico y la neurotransmisión, además genera receptación y resíntesis de colina (13). Cuando la acetilcolinesterasa es inhibida se evita el efecto de ésta sobre la acetilcolina lo que lleva a una excitación postsináptica seguida de la inactivación de la sinapsis (13). No obstante, los organofosforados y carbamatos inhiben la enzima de manera distinta. Los organofosforados lo hacen de forma irreversible al fosforilarla

(en 24-72 horas), mientras que los carbamatos lo hacen de forma reversible. De tal manera que para que el organismo recupere la degradación del neurotransmisor por el efecto de organofosforados, es por la síntesis de nuevas enzimas y por efectos de carbamatos la enzima recupera su actividad luego de un tiempo (15).

La inhibición de la acetilcolinesterasa implica aumentar la biodisponibilidad de la acetilcolina en todas aquellas neuronas en las que actúa como neurotransmisor, produciendo estimulación excesiva de sus receptores (nicotínicos y muscarínicos) (15).

Algunos efectos de esta inhibición en la placa motora en fase aguda son espasmos, debilidad, parálisis y puede llegar a producir fallo respiratorio y hasta la muerte. Otros efectos se deben a la inhibición del sistema nervioso autónomo, los cuales dependen de la dosis y la vía de exposición y generaran 3 diferentes síndromes: muscarínico, nicotínico y/o síndrome de compromiso del sistema nervioso central (10,20).

Tardíamente algunos pacientes que presentan signos de mejoría terminan desarrollando un síndrome intermedio el cual aparece 24 a 96 horas después de la crisis colinérgica, se origina por efecto de la acumulación de acetilcolina en los receptores nicotínicos y se caracteriza por inicio progresivo de debilidad en los músculos proximales de las extremidades, cuello y posteriormente los respiratorios llevando a falla respiratoria en el caso de no realizar una intervención (10,13,21).

Dentro de los efectos crónicos secundarios a la exposición repetida a este tipo de plaguicidas, se encuentran la neuropatía retardada inducida por organofosforados, parkinsonismo, entre otros (10).

2.4 Tipos de exposición:

La exposición a plaguicidas puede darse de diferentes formas según el Grupo de vigilancia y control de factores de riesgo ambiental del Instituto Nacional de Salud, de Colombia, así:

2.4.1 Exposición aguda:

2.4.1.1 Ocupacional: exposición a plaguicidas durante las actividades de producción y uso (procesos laborales de formulación, almacenamiento, transporte, mezcla, aplicación y disposición final); comprende principalmente a los grupos de edad laboralmente activos (15 a 60 años de edad).

2.4.1.2 Accidental: exposición a plaguicidas de manera no intencional e inesperada, e incluye las intoxicaciones alimentarias (alimentos contaminados con plaguicidas). Puede presentarse en todos los grupos de edad y los accidentes en menores de edad son más frecuentes.

2.4.1.3 Intencional: exposición a plaguicidas que se produce con el propósito de causar daño; incluye los intentos de suicidio, el acto suicida y el homicidio.

2.4.2 Exposición crónica:

2.4.2.1 Ocupacional: por la exposición repetida a dosis bajas por periodos de tiempo largos en relación con procesos productivos y uso (procesos laborales de formulación, almacenamiento, transporte, mezcla, aplicación y disposición final).

2.4.2.2 Medioambiental: cuando la población en general se expone a plaguicidas por diferentes vías o rutas de exposición (agua, aire, alimentos contaminados, aplicación domiciliaria) crónica y aguda. La exposición medioambiental puede ser secundaria a procesos laborales (agrícolas y/o pecuarios), accidentales (accidentes industriales, derrames y vertimientos en fuentes de agua, secundarios a procesos de lixiviados de plaguicidas) y de tipo intencional (desechos industriales de plaguicidas o residuos de plaguicidas vertidos en fuentes de agua o lixiviados o vertimientos en suelos) (2).

2.5 Vías de absorción

Por ser sustancias liposolubles, los organofosforados y carbamatos, pueden absorberse por todas las vías: digestiva, respiratoria y cutánea. La absorción por piel es lenta, pero es facilitada por lesiones dérmicas y temperaturas cálidas (17,22,23).

La propiedad de atravesar la barrera hematoencefálica y la capacidad de inhibición de la colinesterasa depende de la toxicidad del compuesto, dándose principalmente en organofosforados (17,22).

2.6 Dosis tóxica

Esta dosis es variable y dependiente del compuesto.

Sustancias ligeramente tóxicas: dosis letal 50 mayor a 1gr/kg (malatión, temefos, carbaril).

Sustancias moderadamente tóxicas: dosis letal 50 entre 50 -1000 mg/kg (clorpirifos, diazinon, fosmet, dimetoato, entre otros).

Sustancias altamente tóxicas: dosis letal 50 menor a 50 mg/kg (metamidofos, paratión, terbufos, aldicarb, oximilo, carbofurán, entre otros) (15)

3. OBJETIVOS

3.1 General:

Describir a partir de fuentes secundarias de información (artículos de revista libros, archivos, meta análisis, monografías y revisiones encontradas en bases de datos) los efectos crónicos de la exposición a inhibidores de colinesterasas en trabajadores del sector agrícola. 2012-2013.

3.2 Específicos:

- 3.2.1 Diseñar una estrategia de búsqueda sistemática que permita la revisión, organización, depuración y análisis de las fuentes secundarias que serán utilizadas para el artículo.
- 3.2.2 Identificar cuáles son los principales efectos crónicos por la exposición ocupacional a inhibidores de colinesterasas (organofosforados y carbamatos).
- 3.2.3 Proponer con base en las fuentes secundarias estudiadas los posibles mecanismos de prevención y control que podrían adoptarse para la población laboralmente expuesta en el sector floricultor del departamento de Antioquia.
- 3.2.4 Elaborar un documento en forma de artículo de revisión que de cuenta de una forma ordenada, clara y coherente sobre los efectos crónicos de la exposición a los inhibidores de colinesterasas.

4. METODOLOGÍA

Para la localización de los documentos bibliográficos se ejecutó una búsqueda activa en varias fuentes documentales: artículos en bases de datos, libros y revistas relacionadas con el tema (documentos primarios, secundarios y terciarios).

Se realizó una búsqueda bibliográfica en septiembre de 2012, usando las bases de datos que pone a disposición la universidad CES entre las que están: PubMed, Lilacs, Medline Complete, SciELO, MdConsult, utilizando variables de búsqueda como inhibidores de colinesterasas, efectos toxicos, efectos adversos, efectos crónicos, trabajadores del sector agrícola entre otros.

Un ejemplo de la estrategia de búsqueda fue la siguiente:

- a. Buscar (enfermedad laboral) o (enfermedad profesional) or (occupational disease).
- b. Búsqueda (%efectos crónicos inhibidores de colinesterasas+) or (%efectos adversos inhibidores colinesterasas+) o (%inhibidores de colinesterasas) o inhibidores de colinesterasas y/o trabajadores agrícolas+) o (%trabajadores del campo %[todos los campos] , (%efectos toxicos pesticidas+) etc.
- c. Búsqueda (%cholinesterase inhibitors+), (%poisoning+), (chronic effect+), (%farmer+), (%farmer worker+) [all fields] etc.
- d. Términos meSH (%trabajadores, agrícolas+) (%colinesterasas+), (%crónicos+) etc.
- e. Combinacion a+b o a+c o se combino varios términos en la misma búsqueda.
Limites : Humanos .

Se hizo una búsqueda adicional en internet, mediante el buscador %google académico+con los mismos términos.

Se encontraron 56 artículos , a los cuales se les hizo una lectura del resumen para conocer si cumplían con los requisitos determinados por los investigadores, a saber: artículos publicados en los últimos 20 años (1992-2012) escritos en español e inglés, relacionados con inhibidores de colinesterasas, trabajadores del sector agrícola, efectos crónicos de la exposición (neuropatías, desorden neuropsiquiatrico crónico, trastornos endocrinos, entre otros) y que hubieran cumplido con los descriptores: colinesterasas, inhibidores, impacto, agricultura, exposición, plaguicidas, pesticidas, salud, exposición ocupacional, efectos

crónicos además conectores como: or, and, y , o, usados en la búsqueda como se describió adelante. Se excluyeron los que no cumplían tales criterios quedando en el repertorio 27 artículos.

A ésta bibliografía seleccionada se le realizó una lectura completa del documento, teniendo en cuenta el resultado y las conclusiones para hacer una evaluación crítica.

Después de la revisión del texto de cada uno de los artículos, se implementó una medida de inclusión adicional, pensando en ajustar más los resultados al medio y que éstos estuvieran más acordes a la población donde se llevó a cabo el estudio. Tal criterio de inclusión consistió en seleccionar artículos solo realizados en población latina. Cumplieron los criterios de inclusión y exclusión 8 artículos, cuya calidad fue evaluada por el asesor y fueron éstos finalmente los seleccionados para el estudio.

Se realizó lectura crítica de estos artículos, analizando la información, la cual se organizó y con la cual se hizo una descripción de los efectos crónicos de la exposición a inhibidores de colinesterasas dando como resultado un documento de revisión de tema de tipo descriptivo.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

En el presente documento de revisión de tema de tipo descriptivo se siguieron los lineamientos éticos básicos de objetividad, honestidad y respeto de los derechos de autor; esto último se garantizará haciendo la adecuada citación y referenciación en el texto.

Se hizo un adecuado uso del lenguaje para evitar hacer juicios de valor y aseveraciones incorrectas que vayan más allá de los resultados encontrados en la revisión bibliográfica.

6. RESULTADOS

En la lectura de los artículos que cumplieron los criterios de inclusión, se seleccionaron ocho; sin embargo, dos de ellos, se excluyeron finalmente porque, uno era una investigación en productores de organofosforados y no en trabajadores del agro dedicados al uso de estos productos, siendo este el principal criterio de selección de esta revisión(11); el segundo excluido fue debido a que incluía población no latina dentro del grupo de referencia (24).

Quedaron 6 artículos, 2 artículos originales (25,26), un artículo de revisión(27) y 3 investigaciones, 2 de tipo longitudinal (28,29) y una de tipo transversal (30), todos fueron en trabajadores agrícolas con exposición crónica a inhibidores de colinesterasas, realizados en: dos en México (28,30), uno en Perú (27), uno en Costa Rica (25), uno en Colombia (26) y uno en Estados Unidos, que se ejecutó en población latina (29). Tres de los artículos describen los efectos sobre el sistema reproductivo (26, 28), dos los efectos en el sistema neuropsiquiátrico (25,29) y uno efectos a nivel de varios sistemas (30), que incluye efectos en el sistema reproductivo, como los tres artículos previamente anotados.

Los pesticidas que se citan en los estudios como los posibles causantes de los efectos adversos y a los cuales hubo exposición, fueron: clorpirifos, terbufos, metamidofos, atrazine, carbafuron, toxafen (30); metilparation, metamidofos, endosulfan , dimetoato y diazinon (28); terbufos, feniamifos, etoprofos, cadusafos, carbofuran y oxamyl (25); captan, propineb, mancozeb, corotalonil, benomyl, zineb, dienoclor, oxicarboxin, tetradilon y dicofol (26); paratión , paraoxón, malation, feniltrotion y metamidofos (27); diazinon, metilparation, clorpirifos, malation, fosmet, azinfos metil (29).

Entre los sesgos introducidos en la realización del artículo se encuentra un sesgo por el idioma, ya que muchos artículos hallados estaban en portugués e italiano, incluso algunos eran referenciados en la bibliografía de los artículos revisados y contenían información que podría haber aportado a este estudio, además es poca la bibliografía disponible en español que cumpliera con los criterios de selección, por ultimo aunque manejamos el idioma inglés, ninguno de los realizadores de la revisión es bilingüe.

Otro sesgo que aparece en el desarrollo de la revisión es que no se disponen de datos actualizados ni registros en la región, sobre exposición crónica y uso de los inhibidores de colinesterasas; no se encontraron datos ni en las empresas

organizadas ni en los estamentos gubernamentales que regulan el uso de estos productos.

También es claro que si la revisión de artículos intentaba evaluar el efecto crónico de los inhibidores de colinesterasas, la mayoría de los agroquímicos usados y reportados en los estudios eran organofosforados y la información disponible sobre carbamatos es pobre. Cualquier revisión de literatura está sujeta a sesgos de publicación.

Los 6 estudios seleccionados utilizaron diferentes métodos para evidenciar las exposiciones de los trabajadores a los inhibidores de colinesterasas así: Payan y colaboradores hicieron un examen médico completo con registro de sintomatología, historia laboral de la exposición a plaguicidas, empleo de equipos de protección personal, instalaciones de almacenamiento del agroquímico, así como cualquier otro factor que tenía impacto en problemas de salud, incluyendo exámenes de laboratorio, para correlacionarlos con los hallazgos de sintomatología y examen físico (30), Rothlein, Rohlman y Lasarev realizaron un cuestionario y recaudaron muestras de polvo de las casas de los trabajadores reclutados para el estudio, se realizó un test de pruebas neuro-comportamentales, se revisaron las muestras de polvo para detectar agroquímicos y así hacer una correlación entre los residuos de plaguicidas y el rendimiento en las pruebas realizadas (29), Restrepo y colaboradores usaron un cuestionario con información demográfica, historia reproductiva de las trabajadoras y las parejas de los trabajadores hombres, orientada a establecer el número de embarazos de cada mujer y el resultado de dicho embarazo, además registraba el periodo de tiempo trabajando en floricultura y la labor que desempeñaban dentro de los cultivos, también se realizaron entrevistas a los trabajadores (26), Wesseling y Wendel usaron una vieja investigación de 1994 que ellos mismos habían realizado en trabajadores de bananeras en Costa Rica, tomando los resultados de un test corto de síntomas (BSI) para definir la prevalencia de la sintomatología y la ideación suicida en estos trabajadores (25), Recio y colaboradores hicieron una investigación longitudinal en trabajadores de agricultura de Villa Juárez; durante un año de producción tomaron muestras de sangre y orina, en tres periodos diferentes del año, para determinar niveles de hormonas reproductivas y compararlas con niveles de metabolitos de inhibidores de colinesterasas en la orina (28).

La evaluación de la exposición a los agroquímicos se llevó a cabo en diferentes grupos, siendo estos los grupos de estudio: Payan uso una población de 25

hombres expuestos a pesticidas y un grupo de control de 21 no expuestos habitantes de Nextipac que habían estado en contacto durante la época de cosecha de maíz, la edad promedio de los expuestos era de 43 años y los no expuestos de 45 años, el promedio de exposición fue de 19 años (30), Rothlein uso un grupo de 96 trabajadores expuestos y un grupo de control de 45 no expuestos, todos los expuestos eran inmigrantes de México y los controles eran hispanos, habían diferencias significativas en la edad de los dos grupos, el primer grupo entre 20-52 años de edad, los segundos entre 9-48 años (29), Restrepo uso un grupo de 8867 trabajadores 33% hombres, 67% mujeres con edad media de 29.2 años y 27 años respectivamente, la mayoría de los trabajadores tenían solo la educación primaria o no tenían educación, el promedio de embarazos del grupo fue de 2.9 y el tiempo medio de trabajo en floricultura fue de 3 años (26), Wesseling uso un grupo de 78 trabajadores que habían presentado intoxicaciones agudas en los 3 años previos, 54 se habían expuesto a organofosforados y 24 a carbamatos, se seleccionaron aleatoriamente 130 trabajadores para el grupo control, que trabajaron durante al menos un año en plantaciones de banano con edades entre 15-50 años de edad, el periodo de tiempo promedio de la última intoxicación fue de 27 meses (25), Recio uso 64 hombres trabajadores seleccionados aleatoriamente residentes en la zona los últimos 15 años (28).

Tres de los 6 artículos describen los efectos de la exposición a inhibidores de colinesterasas sobre el aparato reproductivo, Yucra y col. Describen que los organofosforados producen un incremento en la morfología anormal de los espermatozoides y también incrementan el porcentaje de espermatozoides con reacción acrosomal y decondensación de la cromatina+ (26) y en el estudio de Payan y col. Encontraron hallazgos similares, manifestando que el semen de las personas expuestas a los plaguicidas muestran un conteo bajo de espermatozoides, la motilidad baja de estos y un menor porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales causando subfertilidad en la pareja+ (30). En el estudio de Yucra puntualizan que los agropesticidas, organofosforados son tóxicos testiculares que causan alteraciones citotóxicas y citocinéticas reversibles en las células germinales+(27).

El aumento en la tasa de abortos espontáneos y el incremento en la aparición de malformaciones congénitas fueron resultados en dos de los artículos, los cuales fueron realizados por payan y col. Y yucra y col., además en éste último se demostró aumento en el riesgo de prematuridad por la exposición ocupacional a inhibidores de colinesterasas (26,27).

Rogelio Recio en su estudio describe que los niveles de LH y FSH tienen una relación inversamente proporcional con los niveles de metabolitos de organofosforados en orina, encontrando que cuando los niveles de metabolitos de pesticidas están altos, la LH y la FSH se ven disminuidas, lo que se ve representado en una mala función testicular (28). El estradiol, la testosterona y la prolactina no tuvieron alteraciones significativas en relación con los niveles de metabolitos de organofosforados en orina (28).

Wessling y col demostraron en su estudio que los pacientes expuestos a organofosforados presentaban mayor prevalencia de síntomas depresivos y de ideación suicida representados como pensamiento suicida, y que estos se podían relacionar con la dosis de inhibidores de colinesterasas ya que las intoxicaciones únicas con carbamatos no presentaban aumento de la sintomatología con respecto a la población de control, en cambio las intoxicaciones por organofosforados tenían más relación con ésta, además los pacientes expuestos a carbamatos que presentaban aumento en las ideas de muerte y la ideación suicida, generalmente tenían asociadas otras intoxicaciones por inhibidores de colinesterasas (25).

Otros efectos en el sistema neuropsiquiátrico, lo describe Joan Rothlein y col. en su estudio, quienes encontraron que la contaminación ambiental indicaba exposición a los pesticidas y observaron que los expuestos, tenían un peor patrón de rendimiento en la mayoría de batería de pruebas. Las medidas de rendimiento que se encuentran asociadas con trabajo agrícola y que demostró asociación con exposición crónica a plaguicidas incluían: bajo nivel sostenido de atención, proceso de información y baja velocidad y coordinación motora (29).

Otras patologías que se pueden presentar por la exposición crónica a organofosforados, los describe Payan y col en su estudio, tales como conjuntivitis, rinitis crónica y dermatitis de contacto (30).

Payan y col. hicieron un hallazgo sorprendente, mayores valores de DNA circulante y lipoperoxidación en plasma en el grupo expuesto en comparación con el no expuesto, esto probablemente debido a la fragmentación celular. Tal hallazgo se ha asociado a una mayor predisposición al desarrollo de cáncer o metástasis, probablemente sobre células susceptibles.

En resumen, en los 6 estudios se demostró que existen efectos de la exposición crónica a inhibidores de colinesterasas sobre varios sistemas, afectando la salud de los trabajadores. Se encontró que el 50% de los artículos de la revisión hablan de la afección del sistema reproductor.

7. CONCLUSIONES

El objetivo de esta revisión era describir a partir de fuentes secundarias de información, los efectos crónicos de la exposición a inhibidores de colinesterasas en trabajadores del sector agrícola. Los estudios fueron seleccionados inicialmente teniendo en cuenta que las variables de búsqueda estuvieran incluidas en el título de éstos; luego se realizó la lectura del resumen eligiendo los que cumplieran los criterios de inclusión previamente establecidos y finalmente solo se incluyeron los artículos realizados en Latinoamérica y/o población latina, intentando que la población estudiada en los artículos, fuera la más similar posible a los trabajadores del sector agrícola colombiano.

Los potenciales sesgos de la presente revisión son los sesgos propios de cada uno de los documentos revisados, además que los estudios seleccionados solo estaban en idioma inglés y español, ya que se hallaron estudios en otros idiomas como portugués e italiano.

Un importante sesgo encontrado al realizar esta revisión, es la falta de conocimiento sobre cuán extrapolable son los resultados hallados a la población colombiana debido a la poca investigación en este campo a nivel nacional.

Durante la recolección de la información no se hallaron datos estadísticos de intoxicaciones agudas y/o crónicas en trabajadores de agricultura colombianos, encontrando sólo registros de medición de acetilcolina plasmática más no los efectos de la exposición a inhibidores de la colinesterasas.

Dentro de los pesticidas implicados en los efectos crónicos encontrados en la revisión, predominan los pertenecientes al grupo de los organofosforados, solo dos están en el grupo de carbamatos. La mayoría corresponde a categoría de toxicidad IA y IB según la clasificación de la OMS.

Dentro de los efectos crónicos a la exposición a inhibidores de colinesterasas, encontramos predominantemente efectos sobre el sistema reproductivo, ya que 3 de los artículos de la revisión hablaban de los mismos, además el artículo más grande de esta revisión, el realizado en Colombia, tenía la muestra poblacional más extensa de todas (26); llama la atención que aunque concuerdan con hallazgos planteados por otros autores en la literatura (28), la mayoría de los efectos expuestos en otros artículos, que no cumplieron los criterios de selección, son efectos del sistema nervioso central, con deterioro crónico de las funciones

mentales mayores y no efectos en sistema reproductivo como los que encontramos al hacer esta revisión; lo cual consideramos está relacionado directamente con el tamaño de la muestra y la limitación que encontramos al buscar artículos realizados en Latinoamérica o población latina, sin poder tener en cuenta artículos en portugués por la limitación del idioma, por lo cual sería importante realizar revisiones más extensas teniendo en cuenta otros idiomas.

Los resultados encontrados en el sistema reproductivo son concordantes entre sí, demostrando mala función gonadal; además del deterioro en la calidad de las células germinales, por daños complejos a nivel del ADN celular (26. 28), también se encuentran alteraciones de las hormonas reproductivas relacionadas con los niveles de metabolitos de organofosforados en sangre lo que podría significar una relación directa entre estos últimos y el daño en la función reproductiva. El hecho de que los resultados sean similares fortalece dichos hallazgos y la veracidad de estos artículos.

Aunque los resultados encontrados en sistema nervioso central no son los predominantes en esta revisión resultan ser concordantes con muchos hallazgos descritos en la literatura (24), demostrando deterioro de las funciones cognitivas, con menor rendimiento y velocidad para resolver tests neuropsicológicos, además de aumento en la ideación suicida y las ideas de muerte en los grupos de trabajadores expuestos crónicamente a los inhibidores de colinesterasas (25).

El hallazgo de DNA circulante y lipoperoxidación en plasma se ha relacionado con una mayor predisposición al desarrollo de cáncer o metástasis sin embargo también pueden encontrarse en una pequeña cantidad de población aparentemente sana (30).

Los efectos mencionados a nivel del sistema respiratorio como: conjuntivitis, rinitis, otitis y faringitis, además la dermatitis de contacto, no fueron descritos de forma amplia, por lo que es necesario hacer una mayor investigación sobre estas condiciones patológicas para la adecuada correlación entre éstos y la exposición crónica a los inhibidores de colinesterasas (30).

Con respecto a los hallazgos en la población colombiana es importante aclarar que no se encontraron bases de datos de las exposiciones a inhibidores de colinesterasas en la región o a nivel nacional, aunque existe normatividad, al parecer la misma o no se cumple o no se usan los mecanismos adecuados de control del uso de estos productos; se requiere intervención del gobierno para establecer si las fallas están en las empresas o falta control por parte de el mismo.

Por parte de los estamentos gubernamentales se deben definir los mecanismos de control y empezar a usarlos de manera adecuada.

Además es pobre la información disponible sobre la cantidad de plaguicidas usados y sus tipos, con el agravante que si las grandes empresas de agricultura no llevan registro mucho menos lo hacen los trabajadores que se dedican a labores informales. Se requiere compromiso por parte de los empleadores para llevar control del uso de los inhibidores de colinesterasas y permitir realizar los registros del mismo.

También es necesario intervenir a los campesinos, con programas de capacitación para enseñar el uso de estos productos, los cuidados requeridos para este uso, las formas para evitar la intoxicación y la exposición crónica, exposición a familiares, manejo de ropas, frecuencia de aplicación, además del uso de elementos de protección personal.

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor JUAN ALBERTO TORO, Médico Especialista en Salud Ocupacional, Asesor del presente Trabajo de Grado, porque con sus conocimientos, asesoría y disponibilidad permitió que nuestra labor fuera más fácil de realizar.

A la Docente MARÍA OSLEY GARZÓN, quien siempre estuvo dispuesta a colaborarnos.

A todas y cada una de las personas que de una y otra forma contribuyeron para que este trabajo se hiciera realidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carlos Mauricio Hurtado Clavijo, Myriam Gutiérrez de Salazar. ENFOQUE DEL PACIENTE CON INTOXICACIÓN AGUDA POR PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS. Rev. Fac. Med. Univ. Nac. Colomb. octubre de 2005;53(4):44-58.
2. Grupo Factores de Riesgo Ambiental, Equipo Funcional Intoxicaciones Química. Grupo de vigilancia y control de factores de riesgo ambiental. Protocolo de vigilancia y control de intoxicaciones por plaguicidas. 2010. 2010.
3. Cárdenas O, Silva E, Ortiz JE. [The use of acetylcholinesterase inhibitors pesticides in eleven local health institutions, Colombia, 2002-2005]. Biomédica Rev. Inst. Nac. Salud. marzo de 2010;30(1):95-106.
4. Varona M, Henao G, Lancheros A, Murcia A, Díaz S, Morato R, et al. [Organophosphorus and carbamate pesticide exposure in Putumayo Province, Colombia]. Biomédica Rev. Inst. Nac. Salud. septiembre de 2007;27(3):400-9.
5. Alvaro Javier Idrovo. Vigilancia de las Intoxicaciones con Plaguicidas en Colombia. Rev Salud Pública. marzo de 2000;2(1):36-46.
6. Blair A, Zahm SH. Agricultural exposures and cancer. Environ. Health Perspect. noviembre de 1995;103 Suppl 8:205-8.
7. Cárdenas O, Silva E, Morales L, Ortiz J. [Epidemiological study of organophosphate and carbamate pesticide exposure in 7 separated zones in Colombia]. Biomédica Rev. Inst. Nac. Salud. junio de 2005;25(2):170-80.
8. Kapka-Skrzypczak L, Cyranka M, Skrzypczak M, Kruszewski M. Biomonitoring and biomarkers of organophosphate pesticides exposure - state of the art. Ann. Agric. Environ. Med. Aaem. diciembre de 2011;18(2):294-303.
9. CESAR AUGUSTO BUITRAGO GÓMEZ, MARTHA LILIANA GÓMEZ GARCÍA. USO APARENTE DE PLAGUICIDAS EN COLOMBIA DURANTE LOS AÑOS 2004-2007 [Internet]. 2004. Recuperado a partir de: <http://cep.unep.org/repcar/informacion-de-paises/colombia-1/COL%20importacion%20y%20exportacion%202004-2007.pdf>
10. Colombia. Ministerio de la Protección Social. Guía de atención integral de salud ocupacional basada en la evidencia para trabajadores expuestos a plaguicidas inhibidores de la colinesterasa (Organofosforados y carbamatos) (Gatiso-Pic). v. 2. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2008.

11. Orozco-De Los Ríos I, Sánchez-Vizcaíno PM, González-Ramírez D, García-Piñón J. [Peripheral neuropathy and deterioration of the cognitive functions associated to chronic exposure to organophosphates]. Rev. Médica Inst. Mex. Seguro Soc. diciembre de 2005;43(6):479-86.
12. Ospina JM, Manrique-Abril FG, Ariza NE. [Educational intervention concerning knowledge and practices regarding work-related risks in potato farmers in Boyacá, Colombia]. Rev. Salud Pública Bogotá Colomb. abril de 2009;11(2):182-90.
13. Aaron CK. Organophosphates and carbamate. Haddad Winchesters Clin. Manag. Poisoning Drug Overdose. 4ª edición. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 1171-83.
14. Curtis D. Klaassen, editor. Casarett and Doull's toxicology The basic science of poisons. Casarett Doulls Toxicol. Basic Sci. Poisons. 7ª edición. Kansas City, Kansas: McGraw-Hill; 2008
15. Peña LM, Parra S, Rodriguez CA, Zuluaga ÁF, editores. GUÍA PARA EL MANEJO DEL PACIENTE INTOXICADO. 4º edición. Antioquia: Editorial Universidad de Antioquia; 2009.
16. Cynthia K. Aaron. Organophosphates and Carbamates. Haddad Winchesters Clin. Manag. Poisoning Drug Overdose. 4ª edición. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 1171-83.
17. Dufol AF. Intoxicación por plaguicidas. An. Sis San Navar. 2003;26(1):155-71.
18. Moretto A, Lotti M. Chapter 13 Toxicity of pesticides. En: Winder C, Stacey N, editores. Occup. Toxicol. 2ª edición. Boca Raton Florida: CRC; 2004. p. 336-63.
19. Segura T, Galindo MF, Rallo-Gutiérrez B, Ceña V, Jordán J. [Pharmacological targets in neurodegenerative diseases]. Rev. Neurol. 1 de junio de 2003;36(11):1047-57.
20. Sanz P, Repetto M. Implicaciones toxicológicas de las enzimas colinesterasas. Toxicología avanzada. Madrid, España: Ediciones Díaz de Santos, S.A; 1995. p. 117. 46
21. Lina M. Peña,, Sergio Parra, Roriguez CA, Zuluaga AF-, editores. GUÍA PARA EL MANEJO DEL PACIENTE INTOXICADO. 4ª edición. Medellín, Antioquia: Universidad de Antioquia; 2009.
22. Diez FM. Capitulo 10 ESTUDIO DE RIESGOS HIGIÉNICOS EN PROCESOS

ESPECÍFICOS: PLAGUICIDAS. Hig. Ind. Man. Para Form. Espec. 9ª edición. España: Lex Nova S.A; 2009. p. 455-500.

23. Cabrera Ortiz A, Varela Rodríguez W. Intoxicacion por organofosforados (Revision del Diagnostico y Manejo). 2009;(588):161-7.
24. Engel LS, Keifer MC, Checkoway H, Robinson LR, Vaughan TL. Neurophysiological function in farm workers exposed to organophosphate pesticides. Arch. Environ. Health. febrero de 1998;53(1):7-14.
25. Wesseling C, van Wendel de Joode B, Keifer M, London L, Mergler D, Stallones L. Symptoms of psychological distress and suicidal ideation among banana workers with a history of poisoning by organophosphate or n-methyl carbamate pesticides. Occup. Environ. Med. noviembre de 2010;67(11):778-84.
26. Restrepo M, Munoz N, Day NE, Parra JE, de Romero L, Nguyen-Dinh X. Prevalence of adverse reproductive outcomes in a population occupationally exposed to pesticides in Colombia. Scand. J. Work. Environ. Health. agosto de 1990;16(4):232-8.
27. Sandra Yucra, Manuel Gasco, Julio Rubio, Gustavo F. Gonzales. Exposición ocupacional a plomo y pesticidas órganofosforados: efecto sobre la salud reproductiva masculina. Rev Perú Med Exp Salud Publica Online. diciembre de 2008;25(4):394-402.
28. Recio R, Ocampo-Gómez G, Morán-Martínez J, Borja-Aburto V, López-Cervante M, Uribe M, et al. Pesticide exposure alters follicle-stimulating hormone levels in Mexican agricultural workers. Environ. Health Perspect. septiembre de 2005;113(9):1160-3.
29. Rothlein J, Rohlman D, Lasarev M, Phillips J, Muniz J, McCauley L. Organophosphate pesticide exposure and neurobehavioral performance in agricultural and non-agricultural Hispanic workers. Environ. Health Perspect. mayo de 2006;114(5):691-6.
30. Payán-Rentería R, Garibay-Chávez G, Rangel-Ascencio R, Preciado-Martínez V, Muñoz-Islas L, Beltrán-Miranda C, et al. Effect of chronic pesticide exposure in farm workers of a Mexico community. Arch. Environ. Occup. Health. 2012;67(1):22-30.