



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

NEUROTOXICIDAD EN PLAGUICIDAS EN EL SECTOR AGRICULTURA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRA EN
MEDICINA OCUPACIONAL Y MEDIO
AMBIENTE

GISSELLE EVELYN MORE YUPANQUI

LIMA – PERÚ

2025

ASESOR

Mg. Jonh Maximiliano Astete Cornejo

CO ASESOR

Mg. Miguel Angel Burgos Flores

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Mg. Jesús Arturo Santiani Acosta

PRESIDENTE

Mg. Martha Rocio Lucero Perez

VOCAL

Mg. William Michael Avila Bastidas

SECRETARIO (A)

DEDICATORIA.

A mis padres por su apoyo incondicional.

A mi hermana que siempre me impulsa a ser mejor.

A Letizia, porque me hizo recordar que todos los días es una nueva oportunidad.

AGRADECIMIENTOS.

Carolina Delgado por el apoyo metodológico

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Este trabajo será financiado por el Programa Nacional de Investigación Científica y Estudios Avanzados, PROCIENCIA - CONCYTEC en el marco de la convocatoria Proyectos de Investigación Básica E041-2023-01 [Contrato N° PE501083171-2023-PROCIENCIA]. Participando como tesista

DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	24	MARZO	2025
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	GISSELLE EVELYN MORE YUPANQUI		
PROGRAMA DE POSGRADO	MAESTRÍA EN MEDICINA OCUPACIONAL Y MEDIO AMBIENTE		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS	2013		
TÍTULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	NEUROTOXICIDAD EN PLAGUICIDAS EN EL SECTOR AGRICULTURA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA		
MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO	Trabajo de Investigación		
Declaración del Autor El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.			
Teléfono de contacto (fijo / móvil)	981675004		
E-mail	gisselle.more@gmail.com		



Firma del Egresado
DNI 43623280



NEUROTOXICIDAD EN PLAGUICIDAS EN EL SECTOR AGRICULTURA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRA EN
MEDICINA OCUPACIONAL Y MEDIO
AMBIENTE

GISSELLE EVELYN MORE YUPANQUI

Intorme estándar

Informe en inglés no disponible Más información

7% Similitud estándar

1 Exclusión

Fuentes

Mostrar las fuentes solapadas

1 Internet

cdn.www.gob.pe

5 bloques de texto

156 palabra que coinciden

<1%

2 Internet

dspace.umh.es

2 bloques de texto

140 palabra que coinciden

<1%

3 Internet

hdl.handle.net

5 bloques de texto

121 palabra que coinciden

<1%

4 Internet

duict.upch.edu.pe

<1%

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	OBJETIVOS	3
III.	MATERIALES Y MÉTODOS	3
IV.	DESARROLLO DEL ESTUDIO	6
V.	CONCLUSIONES	46
VI.	RECOMENDACIONES	48
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	50

ANEXOS

ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

ANEXO 2. RESUMEN DE ESTUDIOS ARTÍCULOS REVISADOS

ANEXO 3. FACTORES EPIDEMIOLOGICOS O DE EXPOSICIÓN
A PLAGUICIDAS

ANEXO 4. EFECTOS NEUROTÓXICOS ASOCIADOS A
EXPOSICIÓN DE PLAGUICIDAS

ANEXO 5 . EFECTOS NEUROTÓXICOS SEGÚN TIPO DE
PESTICIDA

RESUMEN

La relación de los plaguicidas y agricultura viene en el marco de la prevención, y control de pestes que pueden afectar la producción hasta la comercialización de los productos agrarios. Esstudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre la exposición a plaguicidas y trastornos neurológicos que incluyen enfermedades crónicas y neurodegenerativas como el Alzheimer y Parkinson, así como neuroconductuales y neuropsiquiátricos como la depresión, intento de suicidio, ansiedad.

El presente estudio busca determinar los efectos neurotóxicos a los distintos plaguicidas en trabajadores agrícolas. Se realizó la búsqueda sistemática en las bases de datos de PubMed y Lilacs de revisiones primarias bajo la metodología PRISMA de estudios primarios publicados entre 1995 y 2024, que contaban con diversos diseños que incluyen transversales, longitudinales, de cohorte y observacionales comparativos. Se excluyeron revisiones sistemáticas, trabajos que consideraban población no trabajadora, gestantes expuestas, niños y estudios de teratogenicidad.

Se revisaron un total de 25 estudios. Se encontró que los riesgos de presentar trastornos afectivos se incrementan entre 2 y 5 veces en los grupos de expuestos, siendo los órganos fosforados los involucrados en la mayoría de los estudios y se asocian a trastornos afectivos por la inhibición de la colinesterasa que producen. En cuanto a síntomas neurocognitivos, los trabajadores expuestos a Clorifós aumentan hasta en 5.27 los síntomas de déficit cognitivo en comparación de los no expuestos al usar su cuestionario Q16 y Q16 modificado ($p < 0.001$). En cuanto a la disfunción motora o sensorial se encontró asociación significativa en estudios

electrofisiológicos de conducción nerviosa en latencias y amplitudes de valor- $p = 0.03$ y valor- $p = 0.024$, respectivamente. Asimismo, se halló una asociación con la sensibilidad vibratoria asociada a la exposición con valor $p = 0.00$ (mano dominante) y valor $p = 0.04$ (no dominante). Adicionalmente se reportó que los trabajadores expuestos a herbicidas y acaricidas tenían 2.62 veces mas probabilidades de reportar parestesias en comparación a las no expuestas. En cuanto a síntomas subclínicos reportados, se encontró la miosis como síntoma subclínico de intoxicación por pesticida con una asociación significativa del tamaño pupilar: $\text{valor } p < 0.003$, la prueba Q16: valor- $p \leq 0.0001$ y el nivel de AChE: valor $p = 0.008$, lo que muestra una asociación muy sólida.

Se encontró una síntomas extrapiramidales y temblor con la exposición a Plaguicidas mediante un umbral de vibración significativamente mayor en manos de aplicadores vs. controles ($p < 0.05$) y se reportó que 18% de los expuestos (solo en hombres) presentó características clínicas y electrofisiológicas compatibles con síndrome del túnel carpiano (CTS) atípico.

Este estudio ha permitido establecer la necesidad de integrar biomarcadores, neuroimagen y seguimiento longitudinal con la finalidad de aplicar protocolos estandarizados que sean costoefectivos, ya que esta problemática se da sobretudo en países en desarrollo donde la informalidad laboral aun prevalece. La implementación de tamizajes neuroconductuales, una anamnesis y evaluación clínica integral en trabajadores agrícolas podría contribuir a reducir la incidencia de neurotoxicidad crónica.

PALABRAS CLAVES

Plaguicidas, Neurotoxicidad, Trabajadores agrícolas, exposición ocupacional

ABSTRACT

The relationship between pesticides and agriculture comes within the framework of prevention and control of pests that can affect production and even the marketing of agricultural products. Epidemiological studies have demonstrated an association between exposure to pesticides and neurological disorders, including chronic and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's, as well as neurobehavioral and neuropsychiatric disorders such as depression, suicide attempts, and anxiety.

A systematic search was conducted in the PubMed and Lilacs databases for primary reviews using the PRISMA methodology. Studies published between 1995 and 2024 featured diverse designs, including cross-sectional, longitudinal, cohort, and comparative observational studies. Systematic reviews, studies that included non-working populations, exposed pregnant women, children, and teratogenicity studies were excluded.

A total of 25 studies were reviewed. The risk of developing affective disorders was found to increase by 2- to 5-fold in exposed groups, with phosphate-containing organs being implicated in the majority of studies and associated with affective disorders due to the cholinesterase inhibition they produce. Regarding neurocognitive symptoms, workers exposed to chlorophys had up to 5.27 times more symptoms of cognitive impairment compared to unexposed workers when using the Q16 and modified Q16 questionnaires ($p < 0.001$). Regarding motor or sensory dysfunction, a significant association was found in electrophysiological studies of nerve conduction in latencies and amplitudes with a p-value of 0.03 and

p-value of 0.024, respectively. Likewise, an association was found with vibration sensitivity associated with exposure, with a p-value of 0.00 (dominant hand) and a p-value of 0.04 (non-dominant hand). Additionally, it was reported that workers exposed to herbicides and acaricides were 2.62 times more likely to report paresthesias compared to those not exposed. Regarding reported subclinical symptoms, miosis was found as a subclinical symptom of pesticide poisoning, with a significant association between pupil size (p-value < 0.003), the Q16 test (p-value $\leq$ 0.0001), and AChE level (p-value = 0.008), demonstrating a very strong association.

Extrapyramidal symptoms and tremor were found with pesticide exposure, with a significantly higher vibration threshold in the hands of applicators compared to controls ($p < 0.05$). It was reported that 18% of those exposed (men only) presented clinical and electrophysiological characteristics compatible with atypical carpal tunnel syndrome (CTS).

This study has established the need to integrate biomarkers, neuroimaging, and longitudinal follow-up to implement cost-effective standardized protocols, as this problem is particularly prevalent in developing countries where labor informality is still prevalent. The implementation of neurobehavioral screening, anamnesis, and comprehensive clinical evaluation in agricultural workers could contribute to reducing the incidence of chronic neurotoxicity.

KEY WORDS

Pesticides, Neurotoxicity, Agricultural Workers, Occupational Exposure

I. INTRODUCCIÓN

Se señala que la relación de los plaguicidas y agricultura viene en el marco de la prevención, destrucción o control de plagas que pueden afectar la producción, elaboración, almacenamiento o comercialización de los productos agrarios (1). Desde principios del siglo XX , se desarrollan diversas sustancias químicas de alta agresividad producidas para destruir organismos dañinos que amenazan a los alimentos y otros productos agrícolas, pero que además ocasionan efectos adversos al hombre y su ecosistema (2). La Agencia de Protección Ambiental (EPA) de los Estados Unidos en 1998 tenía registrado más de 600 sustancias que eran materia prima para la formulación de más de 20 mil productos usados como plaguicidas o plaguicidas (3).

Los plaguicidas se pueden clasificar por sus componentes químicos en orgánicos e inorgánicos. Asimismo, se puede definir un tipo de plaguicidas según el organismo al que ataca, por lo que diferenciamos a los insecticidas, fungicidas, acaricidas, raticidas y herbicidas(4) Finalmente, se refiere que los plaguicidas se pueden diferenciar por tipo de uso, mecanismo de acción, presentación comercial y concentración (5) .

La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), proyectaba para el 2001 que el 21% de los plaguicidas serían usados en países no desarrollados lo que equivale a US\$ 33 000 millones de dólares, y cuyo uso genera consecuencias muchas veces irreversibles en no solo el ambiente sino en la salud de la población (6). Por otra parte, se hace referencia a que entre 2008 y 2018, la Base Mundial de datos sobre el Uso y el Comercio de Plaguicidas

(GloPUT) reportó un incremento del 153% en los países de bajos ingresos, lo que pone de relieve una subestimación sustancial en los datos de la FAO debido a la información deficiente sobre plaguicidas de en países en desarrollo (7). Pese a ello, se cuantificó el impacto que implicaría el no uso de plaguicidas, señalando que produciría aumento de precios al consumidor consecuente de la escasez de alimentos por la pérdida de los cultivos (8).

Es sabido que los plaguicidas perjudican los hábitat naturales y la biodiversidad a través de la escorrentía y lixiviación. Asimismo, luego de su evaporación éstos son transferidos a la atmósfera y luego a zonas alejadas mediante el viento, siendo factores muy contaminantes (9).

Otro estudio hace referencia que para el ser humano expuesto, la contaminación por plaguicidas ocasiona complicaciones agudas y crónicas que incluyen problemas hormonales, hematológicos, dermatológicos, neurológicos, renales, respiratorios y hepáticos (10). De ese modo, se refiere que según la Organización Mundial de la Salud (OMS) anualmente se presentan cerca de 3 millones de intoxicaciones agudas, de las cuales más de 200 mil ocasionan muerte en la persona (11). Estas muertes, en su mayoría se asocian a complicaciones agudas como trastornos ácido base, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca y fallo multiorgánico, según estadísticas publicadas (12).

El presente estudio busca determinar los efectos neurotóxicos a los distintos plaguicidas en trabajadores agrícolas. El resultado de los hallazgos de 25 estudios primarios ofrece un conocimiento general de los plaguicidas más frecuentes, mecanismos de identificación para medir su exposición y métodos para caracterizar

la neurotoxicidad en la población agrícola expuesta a estas sustancias. Este estudio aportará conocimiento a los médicos ocupacionales del país para establecer líneas de base y protocolos de actuación según los riesgos a la que su población ocupacional está expuesta.

II. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión sistemática de la evidencia científica para determinar los efectos neurotóxicos a los distintos plaguicidas en trabajadores agrícolas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los tipos de plaguicidas con mayor efecto neurotóxico en el sector agrícola y brindar sus características de evaluación.
- Identificar los métodos para la evaluación de neurotoxicidad asociados a Plaguicidas.
- Evaluar otros efectos clínicos reportados en poblaciones expuestas.

III. MATERIAL Y MÉTODO

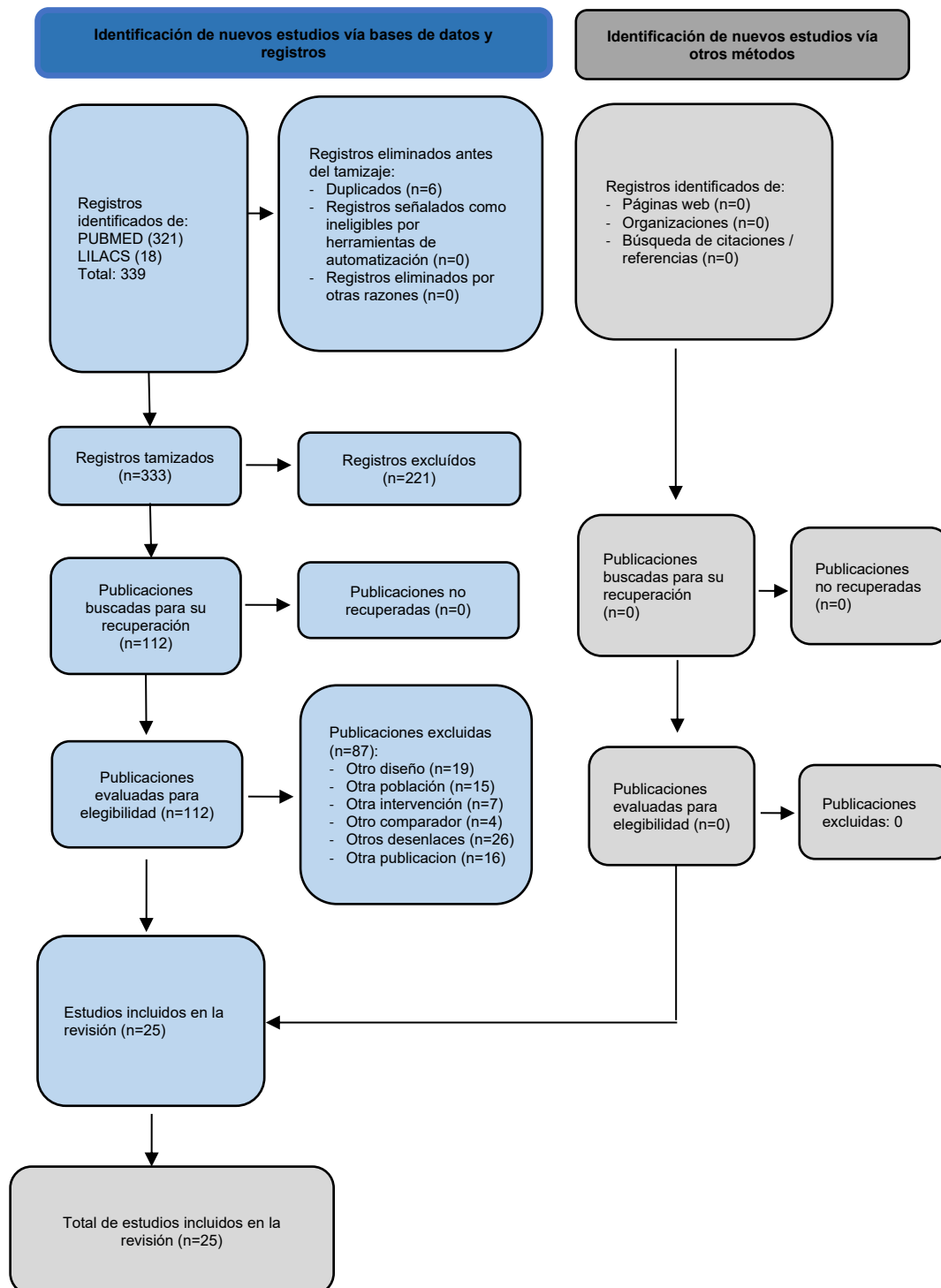
Se llevó a cabo una revisión sistemática cualitativa de la evidencia, aplicándose la metodología de PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) para certificar su rigor y transparencia. Adicionalmente, este protocolo fue inscrito en la plataforma de PROSPERO. Se incluyeron estudios primarios y estudios epidemiológicos que analizaron la relación entre la exposición a plaguicidas y consecuencias neurológicas en los trabajadores del sector agrícola. La pregunta de investigación se puede ver en en la **Tabla 1**.

Tabla 1 Pregunta investigación y estrategia general de búsqueda de evidencia

PREGUNTA	¿Cuáles son los efectos neurotóxicos asociados a la exposición a plaguicidas en trabajadores sector agrícola, según la evidencia disponible en la literatura científica?
POBLACIÓN	Trabajadores del sector agrícola
INTERVENCIÓN	Uso de Plaguicidas
COMPARACIÓN	No Plaguicidas
RESULTADOS	Efectos neurotóxicos

Se realizó la búsqueda sistemática en las bases de datos de PubMed y Lilacs. Bajo la metodología PRISMA (13)(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis) se revisaron un total de 25 estudios primarios publicados entre 1995 y 2024, que contaban con diversos diseños. La selección se basó en criterios de relevancia, disponibilidad de datos sobre exposición, y mediciones objetivas o subjetivas de efectos neuropsicológicos o neurofisiológicos. extrajeron datos sobre autores, año, país, diseño metodológico, población, tipo de plaguicida, biomarcadores utilizados, instrumentos de evaluación neuroconductual y principales resultados. Los estudios incluyen diseños transversales, longitudinales, de cohorte y observacionales comparativos. Se excluyeron revisiones sistemáticas, trabajos que consideraban población no trabajadora, gestantes expuestas, niños y estudios de teratogenicidad. El proceso de identificación, selección y evaluación según metodología aplicada se puede apreciar en el **Gráfico 1**.

Grafico 1. Flujograma del proceso de selección de estudios según PRISMA



IV. DESARROLLO DEL ESTUDIO

4.1 MARCO TEÓRICO

4.1.1 PLAGUICIDAS

El Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) (14) clasifica a los plaguicidas o también denominados pesticidas atendiendo distintos aspectos que se pueden identificar en la Tabla 2.

Tabla 2. Clasificación de los Plaguicidas, según NTP 143 del INSHT.

CLASIFICACIÓN	
Destino de Aplicación	Plaguicidas de uso fitosanitario o productos fitosanitario
	Plaguicidas de uso ganadero
	Plaguicidas de uso en la industria alimentaria
	Plaguicidas de uso en la industria alimentaria
	Plaguicidas de uso en higiene persona
	Plaguicidas de uso doméstico
Accion específica	Insecticidas
	Acaricidas
	Fungicidas
	Nematocidas
	Fitorreguladores y productos afines
	Molusquicidas, rodenticidas y varios
	Específicos post cosechas y simientes
	Protectores de maderas fibras y derivados
	Plaguicidas específicos varios
Formulación de su presentación	Gases o gases licuados
	Fumigantes y aerosoles

	Polvos con diámetro de partícula inferior de 50u
	Sólidos, excepto los cebos y los preparados en forma de tabletas
	Líquidos
	Cebos y tabletas
Constitución Química	Arsenicales
	Carbanatos
	Derivados de la cumarina
	Derivados de Urea
	Denitrocompuestos
	Organoclorados
	Organosforforado
	Organometálicos
	Piretroides
	Tiocarbamatos
	Triazinas
Toxicidad	Baja peligrosidad
	Nocivos
	Tóxicos
	Muy Tóxicos
Efectos	Corrosivos
	Irritantes
	Facilmente inflamables
	Explosivos

Desde su clasificación química, los plaguicidas o plaguicidas mas usados según la literatura son los organoclorados, organofosforados, carbamatos y piretroides (15).

Siendo sus aspectos mas resaltante los siguiente:

- a) **Organoclorados:** Su mecanismo de acción es la alteracion de transmisiòn nerviosa interfiriendo con los canales de sodio. En este grupo se encuentra: DDT, lindano, aldrina, dieldrina, heptacloro, endrina. Si bien cuenta con moderada alta toxicidad, presenta alta persistencia ambiental y bioacumulaciòn en los tejidos grasos. Su uso actual es muy limitado (16).
- b) **Organofosforados:** Inhiben la enzima colinesterasa provocando acumulaciòn de acetilcolina y generando hiperestimulaciòn nerviosa. Si bien tiene alta toxicidad presenta poca persistencia ambiental y menor acumulaciòn en tejido graso. Se ha encontrado que el *Aedes aegypti* presenta resistencia mediante elevaciòn de esterasas lo que genera un gran problema para el control de este tipo de vectores (17).
- c) **Carbamatos:** Su mecanismo de acciòn esta en la inhibiciòn irreversible de la colinesterasa, lo que impide degradar la Acetilcolina. Entre este grupo se puede identificar el Carbaril, metomilo, carbofurano y Temik. Es de toxicidad intermedia y pueden actuar como fungicida, herbicida, nematicida y acaricida.
- d) **Piretroides:** Alteran los canales de sodio de los axones por lo que genera una parálisis. Son de baja toxicidad en mamíferos presentando una excreciòn rápida (18). En este grupo encontramos a la permetrina, cipermetrina, deltametrina y fenvalerato.

La agricultura, actividad realizada para la extracción de productos de origen vegetal y que se ha ido incrementando de forma exponencial y consecuente del crecimiento poblacional, trae impacto ambiental como pérdida de fertilidad de la tierra, ecosistemas contaminados, epidemias, pérdida de diversidad genética, entre otros (19). Entre los impactos negativos mas significativos señalados por la literatura(20) se encuentran:

1. **Contaminación de Ecosistemas:** En las que se incluye la acumulación en suelos y aguas que afectan a animales y seres humanos. Esta acumulación ha sido estudiada y es dependiente de la degradación eficiente que pueden permitir su transformación metabólica a sustancias muchos mas tóxicas, esos procesos involucran a la fotodegradación, hidrólisis química y biodegradación(21).
2. **Pérdida de Biodiversidad:** Que incluye la toxicidad en abejas y depredadores naturales de plagas. Un ejemplo del impacto en el medio ambiente es la disminución de abejas polinizadoras como consecuencia del uso de plaguicidas, llegando hasta una reducción el 45% en los últimos 60 años (22). Adicionalmente, se reporta reducción de poblaciones de especies sensibles como el salmón.
3. **Alteración de Cadenas Tróficas:** Se hace referencia a la bioacumulación en tejidos de los organismos, impactando en depredadores superiores. Un estudio realizado en la Península de Yucatán mostró toxicidad aguda en aves y peces y entre los efectos crónicos demostrados se evidencian disrupción hormonal en las especies y bioacumulación en aquellas que son consumidas por el hombre lo que genera un gran riesgo al ser humano (23).

4. **Resistencia en Plagas:** Se hace referencia del uso excesivo en insectos, requiriendo de dosis mayores que traen mayor impacto ambiental. Se ha comentado anteriormente que el *Aedes aegypti* presenta resistencia mediante elevación de esteroides lo que genera un gran problema para el control de este tipo de vectores de enfermedades como Dengue, Chikungunya, Zika y Fiebre Amarilla; representando un gran problema de Salud Pública(16,24).
5. **Efectos en la Salud Humana:** Hay una **exposición** crónica vinculada a daño celular, efectos teratogénicos, problemas hormonales, cáncer y daño neurológico. Se atribuye el 22% de la carga mundial de enfermedades y 23% de las muertes a la contaminación ambiental por plaguicidas (25). Un estudio en México mostró una gran incidencia en cáncer en adultos que manipularon estos productos toda su vida (26).

Como se ha manifestado, los plaguicidas generan un impacto en la salud de la población expuesta. Para evaluar la exposición de riesgo de plaguicidas se debe seguir la siguiente metodología:

1. **Caracterizar el lugar y población expuesta:** Identificando condiciones del suelo, dirección del viento, hidrología, humedad etc (27).
2. **Identificar las vías de exposición:** Pudiendo ser inhalación de partículas volátiles, contacto dérmico por exposición directa con piel o ropa contaminada e ingestión por contacto mano-boca o a través de alimentos (28).
3. **Calcular la exposición:** Se utilizan las siguientes ecuaciones (27).
 - **Inhalación** (V.R: Tasa de inhalación = 1.3-7.1 m³/hr

$$\text{Ingreso (mg/kg-día)} = \frac{\text{Concentración en aire (mg/m}^3\text{)} \times \text{Tasa inhalación (m}^3\text{/hora)} \times \text{Tiempo de exposición}}{\text{Peso corporal}}$$

- **Contacto dérmico:** Se usa Adherencia de suelo = 1.45-2.77 mg(cm³)

$$\text{Dosis absorbida} = \frac{\text{Concentración en suelo(mg/kg)} \times \text{Área de piel expuesta(cm}^2\text{)} \times \text{Adherencia(mg/cm}^2\text{)} \times \text{Absorción dérmica}}{\text{Peso corporal}}$$

- **Ingestión accidental:** Ingestión de suelo = 50-200mg/día (niños y adultos)

$$\text{Ingreso} = \frac{\text{Concentración en suelo/agua} \times \text{Tasa de ingestión} \times \text{Frecuencia de exposición}}{\text{Peso corporal}}$$

4. **Evaluar la toxicidad:** Se debe utilizar bases de datos como el Integrated Risk Information System (IRIS) de la Environmental Protection Agency (EPA) para obtener dosis de referencia (RfD) y factores de inclinación carcinogénica (27).

Existen estudios que exploran el uso de biomarcadores en la evaluación de riesgos para la salud humana, que miden alteraciones bioquímicas, fisiológicas o comportamiento asociadas a enfermedades relacionadas a la exposición de plaguicidas (29).

1. **Colinesterasa (AChe y BChe):** Se miden en sangre y usualmente utilizado en exposición de organofosforados y carbamatos ya que su disminución indica exposición reciente (29, 30).
2. **Dialquifosfatos (DAPS):** Se mide en orina como metabolito en la evaluación de exposición a organofosforados (29, 31).
3. **3-fenoxibenzil ácido (3-PBA):** Es un metabolito de piretroides que aparece en la orina luego una exposición a dicho pesticida (29, 32).
4. **Ácido 2,4-D:** Se mide en la orina como indicador de exposición al herbicida 2,4-D.(29, 33)
5. **Comet assay:** Es un biomarcador de efecto(daño al ADN) que muestra cambio biológico temprano causado por la exposición a organoclorados y organofosforados. Es evaluado en linfocitos de sangre periférica (29).

6. Micronúcleos: Son masa de cromatina que son cuantificadas como medidas de daño cromosómico en linfocitos que puede predecir riesgo de cáncer y efectos sobre la fertilidad (34).

4.1.2 NEUROTOXICIDAD

El INSHT señala que el 21% de las sustancias industriales poseen propiedades que podrían causar neurotoxicidad, los cuales pueden manifestarse en cambios en el comportamiento, cambios neuroquímicos, cambios electrofisiológicos y neuropatológica (35). Pese a ello, la literatura señala dificultades en la evaluación de las sustancias neurotóxicas por la exposición a distintos químicos ambientales muchas veces desconocidos que aumentan el riesgo de desarrollo de enfermedades neurodegenerativas a largo plazo (36).

Se intenta definir a la neurotoxicidad como “la capacidad de causar daño en el sistema nervioso central, periférico o los órganos de los sentidos (37)”. La neurotoxicidad se manifiesta de forma aguda, subaguda y crónica. La forma aguda esta asociada a una dosis única muy grande que puede terminar en una atención en emergencia. La forma crónica suele darse a dosis moderadas y repetidas que ocasionan necrosis celular.(38)

Tabla 3. Efectos Neurotóxicos según Clasificación de Simonsen *et al.* (37).

Nivel	Grupo	Efectos neurotóxicos
6	Alteraciones morfológicas	Muerte celular, axonopatía y alteraciones morfológicas subcelulares
5	Alteraciones neurológicas	Hallazgos anómalos en exploraciones neurológicas en seres humanos
4	Alteraciones fisiológicas o del comportamiento	Hallazgos experimentales en animales o seres humanos (por ejemplo, variaciones en los potenciales evocados o electroencefalograma o alteraciones en pruebas psicológicas y del comportamiento)
3	Alteraciones bioquímicas	Alteraciones de parámetros bioquímicos importantes (por ejemplo, en el nivel del transmisor, el contenido de proteína-AFG o en actividades enzimáticas)
2	Síntomas subjetivos irreversibles	Síntomas subjetivos. Ausencia de indicios de anomalías en las exploraciones neurológica, psicológica o cualquier otra exploración médica
1	Síntomas subjetivos reversibles	Síntomas subjetivos. Ausencia de indicios de anomalías en las exploraciones neurológica, psicológica o cualquier otra exploración médica

La asociación de neurotoxicidad con la exposición a plaguicidas ha sido estudiada. En aquellos realizados para evaluar su impacto en animales y seres humanos, se concluyó que una cuarta parte de los problemas en el desarrollo neurológico como

el autismo, retraso en el desarrollo y discapacidad intelectual podrían relacionarse a exposiciones ambientales y su predisposición genética (39). Por otro lado, hay estudios epidemiológicos que señalan una asociación entre la exposición crónica y trastornos neurológicos que incluyen enfermedades crónicas y neurodegenerativas como el Alzheimer y Parkinson, así como neuroconductuales y neuropsiquiátricos como la depresión, intento de suicidio, ansiedad(40).

En cuanto a la asociación de la exposición ocupacional a plaguicidas se han realizado múltiples revisiones sistemáticas. Una revisión sobre trabajadores en espacios verdes mostró que su exposición estaba asociada a un riesgo elevado de cáncer y enfermedad de Parkinson (41). Otra revisión sistemática encontró una relación entre exposición e incidencia de síntomas de depresión del 78% (42). En cuanto a depresión y otros trastornos psiquiátricos, una revisión sistemática encontró razones de probabilidades estadísticamente significativas que van del 2.08 al 5.95 (43).

En Perú, se realizó un estudio sobre el impacto de plaguicidas en la salud en 435 agricultores de las provincias de Chupaca y Concepción, de los cuales 58% reportó haber sufrido malestar luego de aplicación de dichas sustancias, informando que entre los síntomas mas comunes se encontraba dolor de cabeza, mareos, náuseas y visión borrosa (44). Otro estudio realizado a trabajadores que se desempeñaban como fumigadores mostró que el 12.9% de ellos presentaron valores disminuidos de colinesterasa plasmática en comparación a los trabajadores no expuestos (45).

4.1.3 NORMATIVIDAD Y PROTOCOLOS OCUPACIONALES EN EL MARCO DE LA EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS

En el marco de este estudio, es importante analizar el marco normativo de la Seguridad y Salud en el Trabajo en relación a la exposición ocupacional a los plaguicidas y su consecuente riesgo a la salud de los trabajadores del sector agrícola.

En tal sentido, debemos recordar que la Constitución Política del Perú (46), que todaa persona tiene derecho a la vida, su identidad, integridad moral, psíquica y física y a su libre desarrollo y bienestar. Asimismo, en el Artículo 7 se resalta que todos tienen derecho a la protección de su salud, la del medio familiar y a la de la comunidad, así como el deber de contribuir a su promoción y defensa. En tal sentido, el Estado es el que debe garantizar la protección tanto de la vida como la salud de los trabajadores, dados que son sujeto de derecho constitucional.

En consecuencia, la Ley 29783 (47) es aprobada basada en principios como la prevención, responsabilidad, protección y atención integral de la salud con la finalidad de garantizar que los empleadores de todo el territorio nacional establezcan medios y condiciones que protejan la vida, salud y bienestar de los trabajadores ya impuesta como derecho. Asimismo, se señala que debe considerarse la implementación de un Sistema de Gestión de Seguridad y Salud en el Trabajo a fin de que se identifique y evalúe los riesgos que afectan la salud en el lugar de trabajo, se vigile los factores ambientales y de práctica y se desarrollen programas para el mejoramiento continuo que incluyen la vigilancia de la salud de los trabajadores.

Adicionalmente, mediante el Reglamento de la Ley de Seguridad y Salud en el Trabajo aprobado por Decreto Supremo 005-2012-TR (48), se especifica que las empresas deben contar con vigilancia de la salud de los trabajadores que incluyen monitoreos de riesgos ocupacionales. Para ello, en su Anexo 5 se señalan los Valores Límites Permisibles y criterios de evaluación para agentes químicos. Si bien este anexo no incluye una lista específica de pesticidas por nombre comercial o sustancia activa, incluye parámetros de evaluación médica y vigilancia biológica aplicables a trabajadores expuestos a pesticidas como es la medición de colinesterasa plasmática y eritrocitaria que como se ha expresado anteriormente, es utilizado como biomarcador de exposición a organofosforados y carbamatos.

Adicionalmente, nuestro país cuenta con el Reglamento sobre Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola, aprobado mediante Decreto Supremo 001-2015-MINAGRI, que regula el registro, la comercialización y uso de plaguicidas para el sector agricultura. Asimismo, establece lineamientos para el etiquetado, almacenamiento y uso adecuado de estas sustancias. Es importante recalcar que esta norma establece la obligación del empleador de capacitar a los trabajadores en el manejo seguro y uso de sus Equipos de Protección Personal (49).

Finalmente, la Resolución Ministerial 649-2014/MINSA, que aprueba la NTS 109-MINSA/DGE. V01 Norma Técnica de Salud que establece la Vigilancia Epidemiológica en Salud Pública del Riesgo de Exposición e Intoxicación por plaguicidas, define protocolos de evaluación clínica que incluye la notificación obligatoria, investigación epidemiológica de las personas expuestas y la realización

de pruebas de laboratorio en muestras biológicas (sangre, orina y otros). En su Anexo 4 de la Ficha de Investigación Epidemiológica se hace referencia a las pruebas de colinesterasa (50).

En este mundo globalizado y de libre mercado, nuestro país se abre a la agroindustria internacional, por lo que se requiere implementar requerimientos especiales existentes en normas internacionales que también deben ser consideradas en la evaluación.

El Convenio 170 de la Organización Internacional del Trabajo sobre Seguridad en el Uso de Productos Químicos en el Trabajo, establece medidas para proteger a los trabajadores expuestos a químicos, incluyendo pesticidas. Perú ratificó este convenio en 1998, obligando mediante las normativas ya expuestas a garantizar información, formación y evaluación periódica de riesgos tanto como exámenes medico ocupacionales como de monitoreos ambientales (51).

El Convenio de Rotterdam, regula el comercio internacional de productos químicos peligrosos mediante un mecanismo de consentimiento previo. En tal sentido requiere la presentación de alertas y prohibiciones sobre este tipo de sustancias. Perú suscribió este convenio en 1998, con el objetivo de promover la responsabilidad compartida y esfuerzos conjuntos a fin de proteger la salud de la población y el medio ambiente (52).

Otro documento de referencia para la promoción de buenas prácticas en la formulación, distribución y uso de plaguicidas es el Código Internacional de Conducta para la Gestión de Plaguicidas de la FAO/OMS, cuyo objetivo es establecer normas de conducta de carácter voluntario para entidades públicas y privadas que intervienen en el manejo de plaguicidas (53).

Las Directrices de la OMS para la Clasificación de Plaguicidas según su Peligrosidad proporciona un marco de trabajo para el sector agrícola a fin de clasificar los Plaguicidas por su toxicidad. Este documento es útil en la regulación del riesgo ocupacional y es un manual de constante consulta en la gestión de la Seguridad y Salud en el Trabajo del sector agrícola (54).

El Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes (COPS) es un tratado internacional cuyo objeto es proteger la salud humana y medio ambiente de contaminantes orgánicos que incluyen los plaguicidas altamente tóxicos, persistentes y bioacumulables. Este tratado obliga a los países firmantes a prohibir, restringir o reducir el uso de sustancias peligrosas. Además existe gestión ambiental que asegura la eliminación de existencias obsoletas de estos pesticidas. Perú firmó este convenio en el 2001 y lo ratificó en el 2005 mediante Decreto Supremo N° 067-2005-RE (55).

Finalmente, el Convenio sobre el control de los movimientos transfronterizos de desechos peligrosos y su eliminación (Convenio de Basilea) fue adoptado por Perú en 1989 y ratificado en 1993. Este Convenio exige a los países que garanticen la

identificación, almacenamiento y disposición segura de los residuos peligrosos, la prohibición de exportación/importación sin consentimiento previo y promover la tecnología limpia. Con este convenio, Peru se comprometía a regular y controlar el movimiento de desechos peligrosos, incluyendo los residuos de plaguicidas (56).

4.2 RESULTADOS

Se revisaron un total de 25 estudios primarios, de los cuales el 72% (18) fueron estudios transversales, el 16% (4) estudios longitudinales, 8% (2) estudios de cohorte y el 4%(1) fue un estudio epidemiológico observacional con controles. El resumen de los estudios se encuentran en el **Anexo 2**.

Tabla 4. Resumen de Tipos de Estudios revisados

Tipo de estudio	Número de estudios
Transversal	18
Longitudinal	4
Cohorte	2
Observacional con controles	1

Las poblaciones estudiadas en los artículos revisados mostraron participantes que incluyeron aplicadores, jornaleros y formuladores de plaguicidas del sector agrario, algunos incluyeron poblaciones vulnerables como mujeres no gestantes como Motsoeneng & Dalvie (2015) y adolescentes aplicadores Khan et al. (2014). Los estudios provinieron en gran parte de Latinoamérica, Asia y África, esto pudiera deberse a la alta tasa de uso de plaguicidas debido a la poca regulación laboral.

En cuanto a factores que influenciarían en la aparición de neurotoxicidad por la Exposición a plaguicidas reportados podemos señalar que se encuentran :

- a) Tipo de trabajo: Entre los estudios que reportaron aplicación directa o mezcla manual de plaguicidas sin medidas de seguridad, se encuentra Hutter et al (2018) en República Dominicana, donde encontró los peores puntajes de MMSE ($p < 0.02$). Por su parte, Khan et al (2014) en Egipto reportó aumento de síntomas neuroconductuales en temporada alta de ciclos de fumigación en aplicación directa de plaguicidas por adolescentes. En este marco, se debe considerar que estos puestos tienen alta exposición dérmica, inhalatoria y acumulativa que se ve aumentada en ausencia de Equipos de Protección Personal. El uso de EPP se evaluará mas adelante.
- b) Duración de la exposición: La duración de exposición a plaguicidas es un factor importante para entender su implicancia en la salud de los trabajadores. En los estudios evaluados, más de la mitad de los estudios implicaron exposición prolongada (mayor a 5 años), entre ellos Stokes et al. (1995) que reportó un promedio de 14 años de exposición a organofosforados reportaba umbral de vibración significativamente mayor en manos de aplicadores vs. controles ($p < 0.05$). y dolores de cabeza frecuentes que fueron significativamente más reportados(OR=6.0, IC 95%: 1.01–77.6).
- c) Condiciones laborales: El 83.3% de los trabajadores agrícolas reportados por Hoshino et al. (2008) en Brasil laboraban mas de 10 horas sin equipos de protección personal (EPP), lo que podría haber impactado en la alta

prevalencia de Síndrome Vestibular (88.8%) y Deterioro auditivo(38.8% hipopacusia neurosensorial).

- d) Mezcla de Plaguicidas: Andrew et al. (2021) encontró un mayor riesgo de desarrollo de Enfermedad Lateral Amiotrófica en el uso de mezclas que incluían permetrina (OR=2.14) y Hymexazol (OR=2.22).

4.2.1 CARACTERIZACIÓN DE LOS PLAGUICIDAS Y MÉTODOS PARA MEDIR SU EXPOSICIÓN REPORTADOS EN LOS ESTUDIOS EVALUADOS

En los 25 estudios revisados, se encontró que los Plaguicidas más frecuentemente estudiados fueron los Organofosforados utilizados tanto en formulación industrial como en aplicaciones rurales. También se reportó exposición a piretroides (cypermethrin, deltamethrin), carbamatos (carbosulfan, methomyl), y en menor medida herbicidas (paraquat) y órganos clorados ampliamente usados en la región Latinoamericana. Cabe indicar que, algunos estudios no especificaron los plaguicidas utilizados, pero se centran en trabajadores agrícolas que usan múltiples soluciones.

Tabla 5. Tipo de plaguicida y estudios en las que se evaluó (n=25).

Tipo de plaguicida o grupo	Número de estudios	Autores	País
Organofosforados	6	Stokes et al., Stephens & Sreenivasan, Rashidi et al., Serrano-Medina et al.	EE.UU., Reino Unido, Irán, México
Clorpirifos	3	Steenland et al., Khan et al., Anger et al., Jimenez-Barbosa et al.	EE.UU., Egipto, Colombia
Piretroides	3	Motsoeneng & Dalvie, Campos et al., Fuhrimann et al.	Sudáfrica, Brasil, Uganda
Herbicidas	2	Weisskopf et al., Koh et al.	Francia, Corea del Sur
Glyphosate	2	Fuhrimann et al., Andrew et al.	Uganda, EE.UU.
Carbamatos	1	Ophir et al., Campos et al.	Israel, Brasil
Mancozeb	1	Fuhrimann et al., Andrew et al.	Uganda, EE.UU.

2,4-D	1	Andrew et al.	EE.UU.
Permethrin	1	Andrew et al.	EE.UU.
Carbaryl	1	Andrew et al.	EE.UU.
Methamidofos	1	Jimenez-Barbosa et al.	Colombia
Fungicidas	1	Andrew et al.	EE.UU.
Sulfonilureas	1	Campos et al.	Brasil
Dinitroanilinas	1	Campos et al.	Brasil

La exposición a plaguicidas se midió de distintas formas, pudiendose revisar en forma general en el **Anexo 3**, donde se encuentra el resumen de evaluación de exposición:

- **Biomarcadores:** En algunos estudios como los de Steenland et al. (2000), Serrano-Medina et al. (2019), Rashidi et al. (2022) y Motsoeneng & Dalvie (2015), se utilizaron biomarcadores en orina como el TCPY (metabolito de clorpirifós), DMTP (Dimethylthiophosphate), o mediciones enzimáticas como la actividad de colinesterasa en sangre.

Steenland et al. (2000), reporta niveles urinarios del metabolito TCPY (específico de clorpirifós) en expuestos versus no expuestos encontrando que aquellos expuestos de actividad reciente presentaron una de TCPY= 629.5 µg/L vs. 4.5 µg/L en población general.

Motsoeneng & Dalvie (2015) realizó medición de metabolitos urinarios de organofosforados (DAPs, TCPY) y piretroides (cis/trans-DCCA, DBCA, etc.) encontrando una asociados con ($p < 0.05$) con exposición Organofosforados (OPs) clorpirifós (TCPY) y síntomas neurológicos como dolor de cabeza, visión borrosa, ansiedad. Asimismo, encontró significancia con resultados de Piretroides: permethrin, cyfluthrin, deltamethrin (3PBA, cis/trans-DCCA, DBCA) asociado a Mareos, Temblor de manos y confusión ($p < 0.05$).

Serrano-Medina et al. (2019), utilizó la determinación de actividad de AChE en sangre total mediante el método colorimétrico de Ellman modificado por Worek, clasificandolo por % de inhibición, encontrando entre sus resultados que 31.4% de expuestos tuvo diagnóstico de depresión mayor con riesgo suicida (vs. 8% en no expuestos).

Finalmente, Rashidi et al. (2022) reporta Historia ocupacional, tipo de trabajo, rotación entre áreas (formulación, empaque, etc.). Análisis de sangre y orina, pruebas de función hepática, renal y respiratoria (espirometría), sin embargo no encuentra diferencias significativas.

- **Cuestionarios de autoinforme y exposición ocupacional:** En el Anexo 2 se puede ver que algunos estudios como Lucero et al. (2019), Hutter et al.

(2018), Koh et al. (2017), y Jiménez-Barbosa et al. (2023) aplicaron este tipo de encuestas donde se estimó la exposición según puesto de trabajo, frecuencia y tipo de sustancias utilizadas.

Lucero et al. (2019), reporta que realizó cuestionarios que solicitaban historia ocupacional ≥ 2 años en agricultura, autoinforme sobre intoxicación, uso de EPP, aplicación de plaguicidas (tipo, duración, frecuencia). Por su lado, Hutter et al (2018) elaboró un cuestionario sobre historia laboral detallada, tipo y frecuencia de uso de plaguicidas, medidas de protección, manejo de residuos, y proximidad a zonas tratadas. Koh et al (2017) utilizó una encuesta sobre historia de intoxicación evaluada por autoinforme evaluando factores como el Índice de exposición acumulativa ($CEI = intensidad \times años \times días \text{ por año}$), intensidad basada en mezcla, aplicación, reparación de equipos y uso de EPP. Finalmente, Jiménez-Barbosa et al. (2023) realizó la evaluación con cuestionario de uso de plaguicidas y lo asoció con niveles de colinesterasa (AChE) y sustancia P en lágrimas.

- **Modelos geoespaciales:** Andrew et al. (2021) utilizó georreferenciación para estimar exposición ambiental a 423 plaguicidas y su relación con enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad Lateral Amiotrófica (ELA). Para ello usaron datos del Servicio Geológico de Estados Unidos (USGS) entre los 2002–2012 vinculadas a lugar de residencia de código postal de 3 dígitos (ZIP3).

- **Entrevistas y observación directa:** Otros trabajos como los de Fuhrmann et al. (2021) y Starks et al. (2012), realizaron entrevistas estructuradas y la observación para documentar uso de Equipos de Protección Personal (EPP), manejo de plaguicidas, y prácticas inseguras.

Fuhrmann et al. (2021) realizó entrevistas estructuradas que consultaban sobre índices de intensidad de exposición (EIS) a 14 ingredientes activos (IA) de plaguicidas, considerando prácticas de mezcla, aplicación, uso de EPP, higiene post-aplicación.

Por su parte, Starks et al. (2012), consideraban días de vida acumulados de uso de 16 plaguicidas OP (autoinformado en múltiples fases del Agricultural Health Study (AHS) y cuestionario sobre cambios neuroconductuales). Se evaluó tanto el uso “alguna vez” como días de uso acumulado. En ese sentido, es importante señalar que el AHS, es un estudio prospectivo de colaboración entre el Instituto Nacional de Cancer de los Estados Unidos, el Instituto Nacional de Ciencias Ambientales y el Instituto de Seguridad y salud Ocupacional (NIOSH) sobre aplicadores de pesticidas con Licencia.

4.2.2 MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA NEUROTOXICIDAD ASOCIADA A PLAGUICIDAS EN LOS ESTUDIOS REPORTADOS

La evaluación de la neurotoxicidad se realizó mediante diversas herramientas y enfoques metodológicos, pudiendo ser revisado en los **Anexos 2**, según tipo de estudio:

- **Cuestionarios neuroconductuales:** Hutter et al. (2018) evaluó la presencia de neurotoxicidad mediante el Q16 modificado, el Neurotoxic Symptom Questionnaire (NSQ) fue utilizado por Lucero et al. (2019), y escalas derivadas aplicadas por Khan et al. (2014) y Fuhrmann et al. (2021). Lucero et al. (2019) validaron una herramienta breve de tamizaje neuroconductual con buena correlación con la Escala de Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS-IV).
- **Pruebas neuropsicológicas:** herramientas estandarizadas como el Mini-Mental State Examination (MMSE), Digit Span Test (DST) y Stroop Color Word Test (SCWT) fueron aplicadas en Rashidi et al. (2022), Ophir et al. (2014) y Anger et al. (2020), detectando deterioro cognitivo leve y dificultades en atención y memoria de trabajo.
- **Exámenes neurológicos clínicos:** utilizados en campo por equipos médicos en estudios como los de Li et al. (2014), Stephens & Sreenivasan (2004), y Berent et al. (2014), los cuales incluyeron evaluación motora, sensibilidad periférica y reflejos.
- **Instrumentación especializada:** por ejemplo, VENG (videonistagmografía) y audiometría en Hoshino et al. (2008) para evaluar el sistema vestibular y auditivo; Vibratron II para evaluar sensibilidad vibratoria en Stokes et al. (1995); y pupilometría automatizada en Jiménez-Barbosa et al. (2024).
- **Evaluaciones psiquiátricas:** el MINI y criterios DSM-IV fueron empleados por Serrano-Medina et al. (2019) para diagnóstico de depresión y ansiedad, y asociación con inhibición colinesterásica.

4.2.3 SINTOMAS Y SIGNOS DE NEUROTOXIDAD REPORTADA POR LOS ESTUDIOS EVALUADOS

Los 25 estudios evaluados no reportaron homogeneidad en los desenlaces de Neurotoxicidad asociadas a uso de Plaguicidas. Sin embargo, se ha agrupado estos desenlaces en los siguientes grupos:

- a) Neurotoxicidad subclínica:** Estudios como los de Stokes et al. (1995), Stephens & Sreenivasan (2004), y Jiménez-Barbosa et al. (2023) encontraron alteraciones en pruebas de vibración, función cognitiva, atención, equilibrio y procesamiento visual incluso sin diagnóstico clínico.

Si bien, en el siguiente capítulo se analizará mas las asociaciones encontradas, el estudio de Stokes et al. (1995), evaluó síntomas agudos reportados (22 ítems) en temporada de exposición y fuera de ella, Umbral de vibración significativamente mayor en manos de aplicadores vs. controles ($p < 0.05$).

- b) Síntomas subjetivos neuropsiquiátricos:** Múltiples estudios (Steenland et al. 2000; Hutter et al. 2018) reportaron mayor frecuencia de fatiga, irritabilidad, cefaleas, mareos, problemas de memoria y ansiedad en trabajadores expuestos.

Hutter et al 2018 encontró que entre los Síntomas con mayor OR se encontraba la salivación excesiva (OR = 15.14), mareos (OR = 8.19), dolor estomacal (OR = 7.38), arritmia (OR = 6.05), fatiga (OR = 4.91).

c) Asociaciones con depresión y riesgo suicida: Weisskopf et al. (2013), Campos et al. (2016); Serrano-Medina et al. 2019 y Koh et al. (2017) encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre exposición a herbicidas, insecticidas o intoxicación previa y mayor prevalencia de depresión.

En el caso de, por ejemplo, Serrano-Medina et al. 2019 se reportó que el 31.4% de expuestos tuvo diagnóstico de depresión mayor con riesgo suicida en comparación con un 8% en no expuestos. Koh et al. (2017) encontró asociación significativa entre exposición a plaguicidas y síntomas depresivos con unOR ajustado = 2.33 (IC 95%: 1.40–3.88) para alta exposición. Weisskopf et al. (2013), por su parte, reportó que los participantes con enfermedad de Parkinson reportaron un incremento del riesgo de depresión con el uso de herbicidas tipo dinitrofenol (HR:3.35 , IC95% 1.47-7.65).

d) Afectación sensorial: Hoshino et al. (2008) documentaron hipoacusia y síndromes vestibulares en trabajadores expuestos ya que el (88.8%) mostraron síndrome vestibular periférico irritativo (alteraciones en nistagmo y prueba calórica). Adicionalmente, el 77.8% de los que no usaban EPP presentaron alteraciones vestibulares.

Por su parte Jiménez-Barbosa et al. (2024) reportó disminución del tamaño pupilar como potencial biomarcador de neurotoxicidad ($p<0.003$).

- e) **Riesgo de enfermedades neurodegenerativas:** Andrew et al. (2021) identificó asociaciones entre el uso de múltiples plaguicidas (glyphosate, clorpirifós, carbaryl) y mayor riesgo de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en EE.UU.

4.2.4 ESTUDIOS QUE EVALUARON POBLACIONES VULNERABLES

Si bien, entre los criterios de exclusión se tenía a niños y mujeres gestantes. Se evaluaron dos estudios que incluyeron algunas poblaciones vulnerables que no cumplían los criterios de exclusión, encontrándose los siguientes resultados:

Impacto en adolescentes: Khan et al. (2014) demostró que aplicadores adolescentes de CPF presentaban síntomas neurológicos que aumentaban durante la temporada de aspersión y estaban relacionados con niveles de TCPy y BChE. Jiménez-Barbosa et al. (2024) también destacó el valor del tamaño pupilar como biomarcador neurotóxico en jóvenes trabajadores rurales.

Exposición en mujeres rurales: Motsoeneng & Dalvie (2015) estudiaron a mujeres trabajadoras agrícolas sudafricanas y hallaron mayor prevalencia de síntomas neurotóxicos asociados a piretroides. Lucero et al. (2019) incluyeron población femenina en Chile y validaron herramientas que mostraron deterioro cognitivo en trabajadoras expuestas. Campos et al. (2016) señalaron que mujeres reportaban menor uso de EPP y mayor carga de exposición.

La evidencia sobre mujeres y menores de edad muestra que estas poblaciones podrían estar expuestas a riesgos diferenciados, con mayores barreras para la prevención y el tratamiento adecuado.

4.2.5 REPORTE DE USO DE EQUIPOS DE PROTECCIÓN PERSONAL (EPP) Y RESULTADOS DE EXPOSICIÓN EN LOS ESTUDIOS EVALUADOS

Para el análisis de la asociación de Uso de Equipos de Protección Personal y Resultados de exposición, se elaboró la **Tabla 6** donde se muestra los estudios que reportaron uso de EPP según tipo de formulación. Además en el **Anexo 2 y 3** se puede encontrar un resumen general de la evaluación de exposición, efectos y principales resultados de los estudios evaluados.

Se encontró que el bajo uso de EPP o su uso incorrecto se relaciona con mayor presencia de síntomas neurotóxicos, visuales y cognitivos según los estudios evaluados. La baja adherencia al uso de EPP esta reportado por Campos et al (2016) quien reporta que sólo el 14% de los trabajadores usaban EPP completo para soluciones líquidas en Brasil y de ellos el 23% presentaron sintomatología de trastornos mentales y 21% depresión. Para ese tipo de formulación Anger et al (2020) reporta bajo y no estandarizado uso en Egipto en aplicadores, asociandolo con mayor déficit en rendimiento en atención y función ejecutiva, comparado con ingenieros que contaban con mejores controles.

Por otro lado, Jiménez Barbosa et al. (2023) sólo reporta baja adherencia de uso de EPP exigido por Ley para uso de mezclas múltiples en Colombia pero no reporta porcentaje de adherencia. En tal sentido, el grupo de expuestos presentó mas síntomas neurotóxicos que los no expuestos (Q16: 40.5 vs. 28.6, $p<0.0001$). Mientras que Li et al. (2014) reporta una adherencia de 14.2% y 12.4% en China, asociandolo a un riesgo significativamente mayor de presentar hormigueo o entumecimiento en grupos de alta exposición (OR=2.62; IC95%: 1.08–6.36). En ambos casos no reportan capacitación formal. Para formulaciones de polvo, Serrano-Medina et al. (2019) reportó que >95% no usaban EPP; sin capacitación reportada.

Cabe indicar que Mac Crawford et al. (2008) por ejemplo señala que los aplicadores expuestos se encontraban certificados con licencia para plaguicidas restringidos; sin embargo, no especifica dicha capacitación o si contaban con EPP completo, por lo que no se consideraron en la Tabla 6. Pese a ello, encontró un OR a la exposición de 1.19 (IC95%: 1.04–1.35) para insecticidas y 1.17 (IC95%: 1.03–1.31) para organofosforados. De igual manera, en el caso de Andrew et al. (2021) que evaluó plaguicidas en gases fumigantes no reportó ni uso de EPP ni capacitación, sin embargo 84 plaguicidas mostraron asociación positiva significativa con ELA en ambas cohortes.

Consideramos que la falta de uso de EPP asociado a la falta de capacitación conduce a un mal uso de los pesticidas e incrementando los riesgos de efectos adversos en los trabajadores. Esto ya se ha documentado en otro estudio (57) en los que se

demostró que los agricultores que siguen las recomendaciones de forma correcta tenían un riesgo significativamente menor de tener altos niveles de biomarcados de plaguicidas en sangre.

Tabla 6. Reporte de uso de EPP

Tipo de formulación	Estudios	Tipo de Pesticida	Uso de EPP
Líquidos / soluciones	Anger et al. (2020), Campos et al. (2016), Rashidi et al. (2022)	Organofosforados, Glifosato, Piretroides, Mancozeb	Mencionado en todos
Aerosoles	Stokes et al. (1995), Hutter et al. (2018), Jimenez-Barbosa et al. (2023, 2024)	Organofosforados, Piretroides, Herbicidas, Fungicidas	Mencionado baja adherencia
Polvos / partículas	Lucero et al. (2019), Serrano-Medina et al. (2019)	OPs, Piretroides, Mezclas (clorpirifos, methamidofos, malation)	Generalmente bajo o nulo
Mezclas múltiples	Li et al. (2014), Jimenez-Barbosa et al. (2023)	Glifosato, Clorpirifos, Methamidofos, 2,4-D, Carbamatos, Piretroides	Mencionado baja adherencia

4.2.6 EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN DE NEUROTOXICIDAD A PLAGUICIDAS EN LOS 25 ESTUDIOS SELECCIONADOS

Los hallazgos de los 25 estudios coinciden en que la exposición a plaguicidas, sobretudo los organofosforados y piretroides, se relaciona a una amplia gama de signos y síntomas subclínicos y clínicos del sistema nervioso. Para analizar estas asociaciones, se realizaron dos cuadros en los que se identificaron los plaguicidas y efectos neurotóxicos reportados en **Anexo 4** Adicionalmente, se intentó diferenciar según tipo de plaguicida en el **Anexo 5**.

La mayoría de los estudios detectaron alteraciones sin signos o síntomas de intoxicaciones agudas, lo que sugiere un daño acumulativo crónico. Algunos estudios mostraron efectos reversibles tras suspender exposición (Khan et al.), mientras que otros detectaron daños persistentes (Anger et al., 2020). Otros estudios no concluyeron una asociación estadísticamente significativa por lo que no han sido considerados en este análisis.

A) Asociación de Trastornos afectivos con exposición a Plaguicidas:

Se encontraron 6 estudios que demostraron asociaciones estadísticamente significativas entre la exposición a organofosforados, piretroides o herbicidas con mayor riesgo de depresión, ansiedad o riesgo suicida. Dichos estudios se pueden ver en la **Tabla 7**, donde se comprueba que los valores de significancia (valor- $p < 0.05$) y los riesgos relativos (OR/HR) evidencian que estas asociaciones no son fortuitas, sino coherentes entre diferentes tipos de plaguicidas. En dicha tabla se muestra que los riesgos de presentar trastornos afectivos se incrementan entre 2 y 5 veces en los distintos grupos de expuestos.

Los órganos fosforados se encuentran involucrados en la mayoría de los estudios y se asocian a trastornos afectivos por la inhibición de la colinesterasa que producen, Serrano-Medina et al. (2019) encuentra OR = 5.32 para riesgo suicida con mayor inhibición de colinesterasa.

El estudio de Campos et al. (2016), es bastante significativo ya que encontró una prevalencia: 23% para trastornos mentales comunes (OR = 2.63) , 21% para depresión (OR = 2.62), tras sentirse enfermo al usar plaguicidas. Además encontró una asociación significativa entre la prevalencia de depresión con el inicio de exposición ≤ 15 años (OR = 1.73). Finalmente, encontró asociación significativas entre síntomas de transtornos afectivos con exposición a alcoholes alifáticos (OR = 6.90 y 1.99), piretroides (OR = 1.80) Exposición prolongada a sulfonilureas (OR = 4.95) y dinitroanilinas (OR = 2.20).

Weisskopf et al. (2013), en Francia, encontró en los análisis de tendencias, que el cociente de riesgo para 10 años de exposición a herbicidas fue de 1,34 (IC del 95 %: 1,01; 1,76) y para 100 horas de exposición a herbicidas fue de 1,25 (IC del 95 %: 1,00; 1,55).

Por su parte, Koh et al. (2017), reporta que las personas con alta exposición a pesticidas tienen 2.33 veces mas riesgo de presentar síntomas depresivos en

comparación a los no expuestos. Adicionalmente, este riesgo se incrementa hasta en 5.83 veces en aquellos que presentaron una intoxicación previa.

Motsoeneng & Dalvie (2015) reporta alteraciones en el estado de ánimo, irritabilidad, fatiga, visión borrosa; síntomas neurológicos subclínicos asociados a mayor excreción urinaria de metabolitos asociados a organofosforados y clorpirifos ($p < 0.05$).

Tabla 7. Asociación entre trastornos afectivos y plaguicidas reportados.

Estudio	País	Plaguicidas	Trastorno reportado	Efecto relativo IC 95%
Weisskopf et al. (2013)	Francia	Herbicidas (carbamato, dinitrofenol)	Depresión	HR = 3.35 (IC 95%: 1.47- 7.65)
Koh et al. (2017)	Corea	Organofosforados, Piretroides	Síntomas depresivos	OR = 2.33 (IC 95%: 1.40- 3.88); OR=5.83 (IC 95%: 1.80- 18.86) con intoxicación
Campos et al. (2016)	Brasil	Glifosato, Organofosforados, Piretroides	Trastornos mentales comunes	OR = 2.63 (IC 95%: 1.62- 4.25); valor- $p < 0.001$

Serrano-Medina et al. (2019)	México	Organofosforados (mezclas)	Depresión, ansiedad, riesgo suicida	OR = 5.32 (IC 95%: 2.37-11.93)
Motsoeneng & Dalvie (2015)	Sudáfrica	Organofosforados y Piretroides	Ansiedad, confusión	Valor-p < 0.05
Hutter et al. (2018)	República Dominicana	Mezclas: Paraquat, glifosato, cypermethrin, methomyl	Síntomas afectivos, deterioro cognitivo	Q16: valor-p= 0.007 MMSE: valor-p=0.02

Esta alta asociación estadísticamente significativa entre Depresión- Suicidio con la exposición a Plaguicida ya ha sido reportado en distintos estudios. Por ejemplo, un caso clínico del 2024 en Brasil (58), sugiere una asociación plausible entre exposición crónica a Deltametrina, Pnedimetalina y Metalaxil-M y el desarrollo de trastorno depresivo. Asimismo, una revisión sistemática del 2023 (59) reportó que de 27 artículos evaluados, el 78% indicó relación entre la exposición a plaguicidas con síntomas de depresión.

B) Asociación de Exposición a Plaguicidas con Deterioro Cognitivo

Se encontraron 5 estudios que reportaron déficit cognitivo asociado a la exposición a plaguicidas. Sin embargo, entre los hallazgos claves se encuentran los estudios realizados por Khan et al (2014), Hutter et al. (2028) y Jimenez-Barbosa et al. (2023) que muestran alta significancia como se puede observar en la **Tabla 8**.

Khan et al (2014) reporta que los trabajadores expuestos a Clorifós aumentan en 5.27 los síntomas de déficit cognitivo en comparación de los no expuestos al usar su cuestionario Q16 modificado ($p < 0.001$). Jimenez-Barbosa et al. (2023) mostró que el grupo de expuestos a mezclas de Clorpirifos, methamidofos y carbamatos presentan significativamente mas síntomas neurotóxicos que los no expuestos(Q16: 40.5 vs. 28.6, $p < 0.0001$).

Además, Hutter et al. (2018) encontró una afectación en la cognición global con la aplicación Mini-Mental State Examination (MMSE) ($p = 0.02$) y al aplicar el Cuestionario Q16 ($p = 0.007$). Sin embargo no se determinó cual era el plaguicida principal responsable ya que se evaluaron exposición a mezclas. Además, hace referencia de los síntomas con mayor OR: salivación excesiva (OR = 15.14), mareos (OR = 8.19), dolor estomacal (OR = 7.38), arritmia (OR = 6.05), fatiga (OR = 4.91). Estos resultados concuerdan con otros artículos encontrados como uno realizado en Egipto donde se proporciona evidencia preliminar de una asociación ocupacional entre clorpirifos y el Trastorno de Déficit de Atención (60).

Algunos estudios como Anger et al. (2020) y Lucero et al. (2019) documentaron deterioros consistentes pero no reportaron valores exactos de valor-p, por lo que, no se consideraron en la Tabla 8.

Tabla 8. Asociación déficit cognitivo y plaguicidas.

Estudio	Plaguicidas	Dominio afectado	Instrumento	Significancia estadística
Khan et al (2014)	Clorpirifós	Cognitivo	Cuestionario modificado Q16	Q16: Cognitivos: $\beta = 5.27$, $p < 0.001$
Hutter et al. (2018)	Paraquat, glifosato, methomyl, cypermethrin	Cognición global	Q16, MMSE	Q16: valor-p = 0.007 MMSE: valor-p = 0.02
Jimenez-Barbosa et al. (2023)	Clorpirifos, methamidofos, carbamatos	Síntomas cognitivos, atención	Q16, pupilas, AChE	Q16: valor-p < 0.0001

DST: Instrumento detección dislexia. Q16: Cuestionario que evalúa neurotoxicidad. MMSE: Mini-mental State Examination. SCWT: Test de colores y palabras de Stroop

C) Asociación de Disfunción Motora y Sensorial con Exposición a Plaguicidas

Se encontraron 6 estudios que reportaron disfunción motora y sensorial; sin embargo, en la **Tabla 9** no se consideran los estudios de Crawford et al. (2008) y Steenland et al. (2000) pues no obtuvieron significancia estadística.

En ese sentido, debemos resaltar Ophir et al. (2014) tiene una asociación significativa en estudios electrofisiológicos de conducción nerviosa en

latencias y amplitudes de valor- $p = 0.03$ y valor- $p = 0.024$, respectivamente. Al respecto, se debe precisar que la latencia se refiere al tiempo que tarda un impulso nervioso en viajar através de un nervio.

Un cambio en la latencia en estudios electrofisiológicos como potenciales evocados o conducción nerviosa puede indicar alteración en la velocidad de conducción, posiblemente por neurotoxicidad, neuropatía periférica (daño axonal o desmielinización) o condiciones fisiológicas (fatiga, temperatura o medicamentos). Por otro lado, un cambio en la amplitud de onda, suele indicar cambio en la cantidad de fibras nerviosas funcionales o la integridad el impulso nervioso, lo cual se relacionaría a un daño crónico asociado a la exposición de plaguicidas. Estos resultados están descritos en un estudio de Tailandia (61) que reportó que la exposición a pesticidas Organofosforados puede causar un déficit en la conducción nerviosa en los agricultores.

Otro estudio evaluado, Stokes et al. (1995), encuentra una asociación con la sensibilidad vibratoria asociada a la exposición con valor- $p = 0.00$ (mano dominante) y valor- $p = 0.04$ (no dominante). En este estudio se utilizó Vibratron II, una herramienta que mide sensibilidad vibratoria y cuyos valores más altos reflejan peor percepción vibratoria. Esta prueba es sensible a alteraciones neurológicas tempranas por exposición a neurotóxicos como pesticidas, por afectaciones probables a los corpúsculos de Pacini (responsables de la detección de vibración de alta frecuencia) y corpúsculos de Meissner (para vibraciones de baja frecuencia y tacto fino), probablemente

ocasionados por la acumulación de acetilcolina en sinapsis periféricas y centrales, hiperestimulación con consecuente agotamiento neuronal, entre otros.

Pese a lo encontrado por Stokes et al. (1995), existen otros estudios que no encontraron relación estadísticamente significativa entre intoxicación y afectación de sensibilidad vibracional. Un estudio (62) que evaluó la sensibilidad a la vibración y temblor en trabajadores agrícolas con exposición crónica a Organofosforados encontró a través de un modelo de regresión lineal múltiple que la intensidad del temblor en la mano dominante, fue un predictor significativo (coeficiente de correlación parcial = 0,04) en exposiciones menores de 10 años mas no en las más crónicas. Otro estudio (63) que evaluó la relación entre intoxicación aguda y umbral de vibración táctil concluyó que el deterioro del umbral de vibración táctil solo es consistente con intoxicaciones graves por Organofosforados.

Li et al. (2014) encontró que los trabajadores expuestos a herbicidas y acaricidas tenían 2.62 veces mas probabilidades de reportar parestesias en comparación a las no expuestas. Este tipo de efecto puede ser un signo temprano de neurotoxicidad periférica inducida por plaguicidas. Este resultado se relaciona a lo encontrado en Nepal (64) donde el 9.8% de los expuestos a plaguicidas, reportaron haber presentado parestesias a las 48 horas de su exposición.

Finalmente, Hoshino et al.(2008) encontró que el 88.8% de los expuestos presentaban síndrome vestibular y 38.8% hipoacusia, pese a que no reportó una significancia estadística. Sin embargo, la evidencia apoya la asociación de ototoxicidad con uso de pesticidas en distintos estudios, entre ellas una tesis colombiana (65) en la que encontró que los grupos en comparación con el grupo control reportaron problemas auditivos y tinnitus con tono alto, con una mayor incidencia ($p < 0,05$). Otros estudios (66,67) demostraron una sinergia entre la exposición al ruido y el uso de pesticidas como factores asociados a la aparición de hipoacusia en este tipo de población.

Tabla 9. Asociación de disfunción motora y sensorial con exposición.

Estudio	Plaguicidas	Dominio afectado	Instrumento	Significancia estadística / Efecto relativo
Ophir et al. (2014)	Organofosforados	Reflejos, conducción nerviosa periférica	Estudios electrofisiológicos	Valor-p = 0.03 (latencias), valor-p = 0.024 (amplitudes)
Li et al. (2014)	Herbicidas, acaricidas	Reflejos, fuerza muscular	Examen neurológico físico	OR = 2.62 para parestesias
Hoshino et al. (2008)	Folidol, Tamaron, Gramoxone, Manzate	Audición, equilibrio	VENG, audiometría	88.8% con Síndrome Vestibular

Stokes et al. (1995)	Azinfos-metil, clorpirifos, fosmet	Sensibilidad vibratoria, cefalea	Vibratron II, metabolitos urinarios	Valor-p = 0.00 (mano dominante) y valor-p = 0.04 (no dominante)
----------------------------	--	--	---	---

VENG: Video electronistagmografía

D) Síntomas Subclínicos reportados asociados a exposición a plaguicidas.

Algunos estudios como Jiménez-Barbosa et al. (2024) encontró la miosis como síntoma subclínico de intoxicación por pesticida con una asociación significativa del tamaño pupilar: valor-p < 0.003, la prueba Q16: valor-p ≤ 0.0001 y el nivel de AChE: valor-p = 0.008, lo que muestra una asociación muy sólida. Por otro lado, recalcar que el autoinforme de hipoacusia reportada por Crawford et al. (2008) y las pruebas objetivas de equilibrio, reflejos y coordinación reportadas por Steenland et al. (2000) si bien no contaron con un valor-p reportado de significancia, están apoyados por evidencia clínica.

Esto refuerza el valor de la evaluación clínica integral y anamnesis por parte del Médico Ocupacional sobre todo de la evaluación pupilar, pruebas de equilibrio, reflejos y coordinación como biomarcadores tempranos de daño neurológico ya que las manifestaciones de exposición a sustancias neurotóxicas como los plaguicidas deben diferenciarse de los trastornos neurológicos no neurotóxicos (68).

Un estudio transversal realizado en agricultores de la industria azucarera de Perú encontró en un modelo multivariable ajustado que el recuento de los sintomatología relacionada a salud mental en los expuestos fue el doble que en los no expuestos (β : 2,11; IC del 95%: 1,48 a 3,01)(69).

E) Riesgo de enfermedades neurodegenerativas asociados a Exposición a Plaguicidas

La asociación entre síntomas extrapiramidales y temblor con la exposición a Plaguicidas fue reportado por Stokes et al. (1995) quien encontró un umbral de vibración significativamente mayor en manos de aplicadores vs. controles ($p < 0.05$). Por su parte, Li et al. (2014), reporta tendencia a mayor alteración en coordinación y sensibilidad a vibración, aunque no siempre significativa. Estos resultados podrían asociarse a síntomas subclínicos de Parkinson cuya asociación con uso de pesticidas y su generación de estrés oxidativo ya ha sido documentado (70,71).

En cuanto a la aparición de Neuropatías periféricas asociadas a exposición a Plaguicidas. Starks et al. (2012) mostró que el uso de ethoprop y malathion se asoció con peor desempeño en escaneo visual y velocidad (Digit-Symbol). La prueba de sustitución de dígitos y símbolos (DSST ó Digit-Symbol) es una prueba neuropsicológica sensible al daño cerebral por demencia, edad y depresión. Estos resultados ya han sido reportados por estudios sistemáticos que asocian la exposición y la disfunción cognitiva, la demencia y la enfermedad de Alzheimer (72,73).

Por otro lado, Ophir et al. (2014), señala que el 18% de los expuestos (solo en hombres) presentó características clínicas y electrofisiológicas compatibles con síndrome del túnel carpiano (CTS) atípico.

V. CONCLUSIONES

- Los 25 estudios revisados mostraron en su mayoría asociaciones estadísticamente significativas entre la exposición crónica a plaguicidas y deterioro de funciones neurológicas. Estos efectos adversos incluyen alteraciones en el equilibrio, temblores, disfunción vestibular, disminución del rendimiento cognitivo, cambios de estado de ánimo, y neurotoxicidad subclínica.
- Estos estudios evaluados confirman que existen factores que pueden tener impacto en la exposición a plaguicidas, aumentando el riesgo de neurotoxicidad. Entre estos factores tenemos el uso de EPP, condiciones laborales y duración de exposición. En ese sentido, existe la tendencia de efectos neurotóxicos más frecuentes y severos en trabajadores expuestos sin capacitación ni protección adecuada, con exposición acumulada durante años. Esto requiere de intervenciones preventivas en Seguridad y Salud en el Trabajo.
- La exposición en poblaciones vulnerables como adolescentes, mujeres trabajadoras debe ser especialmente vigilada.
- En formulaciones como gases/fumigantes, no se reporta uso de EPP, a pesar de observarse asociaciones con patologías severas como ELA.
- El riesgo de presentar trastornos afectivos se incrementan entre 2 y 5 veces en los grupos expuestos. En estos transtornos se encontró que la exposición a órganos fosforados presentan 5.32 mas riesgo suicida que los no expuestos.

- Se encontraron estudios que reportaron déficit cognitivo asociado a plaguicidas, sobretodo asociado a Mezclas. La afectación en la cognición global se evidenció en mezclas que incluía Paraquat, glifosato, methomyl, cypermethrin.
- Se encontró una asociación significativa en estudios electrofisiológicos de conducción nerviosa periférica en latencias y amplitudes en trabajadores expuestos a Órganofosforados.
- Se encontró que los trabajadores expuestos a herbicidas y acaricidas tenían 2.62 veces mas probabilidades de reportar parestesias en comparación a las no expuestas. Este tipo de efecto puede ser un signo temprano de neurotoxicidad periférica inducida por plaguicidas.
- Se encontró a la miosis como síntoma subclínico de intoxicación por pesticida con una asociación significativa del tamaño pupilar y el nivel de, lo que muestra una asociación muy sólida. Esto refuerza el valor de la evaluación clínica integral, sobre todo de la evaluación pupilar, como biomarcador temprano de daño neurológico.
- La aparición de Neuropatías periféricas asociadas a exposición a Plaguicidas mostró un peor desempeño en escaneo visual y velocidad (Digit-Symbol), prueba neuropsicológica sensible al daño cerebral por demencia, edad y depresión. Esto podría ser considerado con síntomas subclínico o de inicio de Alzheimer.

VI. RECOMENDACIONES

- Se requiere fortalecimiento en la legislación que obligue a las empresas agroindustriales en la capacitación del uso de plaguicidas, uso obligatorio de EPP. Asimismo, el fortalecimiento de políticas que incentiven a la vigilancia de salud ocupacional en este tipo de industrias podrían tener un gran impacto en la disminución de la incidencia de estas enfermedades.
- Futuras investigaciones deberán integrar biomarcadores, neuroimagen y seguimiento longitudinal con la finalidad de generar evidencia para aplicaciones de protocolos estandarizados que sean costoefectivos, ya que esta problemática se da sobretodo en países en desarrollo donde la informalidad laboral aun prevalece.
- La implementación de tamizajes neuroconductuales en zonas agrícolas mediante el uso de herramientas validadas y accesibles, podría contribuir a reducir la incidencia de neurotoxicidad crónica.
- Se recomienda enfatizar la elaboración de una anamnesis exhaustiva y la realización de una evaluación clínica integral que incluya sobre todo la evaluación pupilar, pruebas de equilibrio, reflejos y coordinación, como biomarcadores tempranos de daño neurológico en pacientes expuestos a plaguicidas..
- Se debe buscar la prohibición progresiva de plaguicidas altamente peligrosos como clorpirifós y paratión en el sector agrícola en el marco de

las normativas requeridas de la agroexportación, es una oportunidad para la búsqueda de alternativas ecológicas sostenibles.

- Se debe buscar la realización de estudios regionales y colaborativos interinstitucionales que consideren poblaciones vulnerables y otros factores asociados a la exposición que incrementen o disminuyan el riesgo de desarrollar neurotoxicidad.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García AM, Ramírez A, Lacasaña M. Prácticas de utilización de plaguicidas en agricultores. Gac Sanit. 2002;16:236–40. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112002000300007
2. Ferrer A. Intoxicación por plaguicidas. In: Anales del sistema sanitario de Navarra. Navarra: Gobierno de Navarra. Departamento de Salud; 2003. Vol. 26, p. 155–71. Disponible en: Ferrer A.. Intoxicación por plaguicidas. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2003 [citado 2025 Mar 27]; 26(Supl 1): 155-171. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272003000200009&lng=es.
3. Ramírez JA, Lacasaña M. Plaguicidas: clasificación, uso, toxicología y medición de la exposición. Arch Prev Riesgos Labor. 2001;4(2):67–75. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7444567>
4. Badii MH, Flores JL. Plaguicidas que afectan a la salud humana y la sustentabilidad. CULCyT. 2007;4(19):21–34. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7235924>
5. Karam MÁ, Ramírez G, Montes LPB, Galván JM. Plaguicidas y salud de la población. Cienc Ergo Sum. 2004;11(3):246–54. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/104/10411304.pdf>
6. García JE. Intoxicaciones agudas con plaguicidas: costos humanos y económicos. Rev Panam Salud Pública. 1998;4(6). Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/8553>

7. Shattuck A, Werner M, Mempel F, Dunivin Z, Galt R. Global pesticide use and trade database (GloPUT): New estimates show pesticide use trends in low-income countries substantially underestimated. *Glob Environ Change*. 2023;81:102693. Disponible en: <https://portalrecerca.uab.cat/en/publications/global-pesticide-use-and-trade-database-gloput-new-estimates-show>
8. March G. Agricultura y plaguicidas. Un análisis global. Río Cuarto: Fundación Agropecuaria para el Desarrollo de Argentina (FADA); 2014. Disponible en: <https://www.orooverdeservicios.com.ar/wp-content/uploads/2017/10/AAPRESID-2017-MARCH.pdf>
9. Leoci R, Ruberti M. Pesticides: An overview of the current health problems of their use. *J Geosci Environ Prot*. 2021;9(8):1–20. Disponible en: Leoci R, Ruberti M. Pesticides: An overview of the current health problems of their use. *J Geosci Environ Prot*. 2021;9(8):1–20.
10. de-Assis MP, Barcella RC, Padilha JC, Pohl HH, Krug SBF. Health problems in agricultural workers occupationally exposed to pesticides. *Rev Bras Med Trab*. 2021;18(3):352. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7879472/>
11. Morant RC. Plaguicidas en Bolivia: sus implicaciones en la salud, agricultura y medio ambiente. *Rev Virtual REDESMA*. 2010;1:1–12. Disponible en: <http://www.revistasbolivianas.ciencia.bo/pdf/rvr/v4n1/a04.pdf>
12. Cho NJ, Park S, Lyu J, Lee H, Hong M, Lee EY, et al. Prediction model of acute respiratory failure in patients with acute pesticide poisoning by intentional ingestion: PREP scores in cohort study. *J Clin Med*.

2022;11(4):1048.

Disponible

en:

https://www.researchgate.net/publication/358709363_Prediction_Model_of_Acute_Respiratory_Failure_in_Patients_with_Acute_Pesticide_Poisoning_by_Intentional_Ingestion_Prediction_of_Respiratory_Failure_in_Pesticide_Intoxication_PREP_Scores_in_Cohort_Study

13. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Loannidis JPA et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration BMJ 2009; 339 :b2700.

14. Sánchez JB, Subils MJB. NTP 143: Plaguicidas: clasificación y riesgos principales. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 1983. Disponible en:
https://www.prevencionintegral.com/sites/default/files/publicacion/field_publicacion_adjunto/ntp143_0.pdf

15. Isern MD. La química de los plaguicidas y su metodología analítica. Rosario: Universidad del Centro Educativo Latinoamericano (UCEL); 2002. (Colección Cuadernillos UCEL). Disponible en:
<https://usam.siabcloud.com/backendsiab/uploadsiab/9890.pdf>

16. Calva LG, Torres M. Plaguicidas organoclorados. ContactoS. 1998;(30):35–46. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Laura-Calva/publication/333732372_Plaguicidas_Organoclorados/links/5d0173eb4585157d15a69fbd/Plaguicidas-Organoclorados.pdf

17. Bisset Juan A., Rodríguez . María M., Molina Darjaniva, Díaz Cristina, Soca Lázaro A.. Esterasas elevadas como mecanismo de resistencia a insecticidas

- organofosforados en cepas de *Aedes aegypti*. *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. 2001 Abr [citado 2025 Mar 27]; 53(1): 37-43. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602001000100007&lng=es
18. Lafargue GL, Medina JMA, Acosta AL, Llanes YM. Piretrinas y piretroides [Internet]. *Rev Cienc Univ*. 2018 [citado 2025 Mar 26];16(1). Disponible en: <https://revistas.unah.edu.cu/index.php/cu/article/view/1023>
19. Álvarez MD. Plaguicidas y medioambiente. En: Congreso Galego de Protección Vexetal: Santiago de Compostela, 28 e 29 de novembro de 1991. Edicións do Castro; 1993. p. 33–40. Disponible en: https://scholar.google.com/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=plaguicidas+y+medio+ambiente&oq=plaguicidas+y#
20. Kaur R, Mavi GK, Raghav S, Khan I. Pesticides classification and its impact on environment. *Int J Curr Microbiol Appl Sci*. 2019;8(3):1889-1897. Disponible en: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/71913070/Rajveer_20Kaur__20et_20al-libre.pdf?1633717826=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DPesticides_Classification_and_its_Impact.pdf&Expires=1743102629&Signature=Fys6kzwFIzHV4tjiEOFY0JCjbCokGIRICeF1sXM-c6-7uGMuQJf~6MZb~dsGw2XmK0iU8I4jXruaCec2JdW~hwLKdADJFUwGgCy31ftf55KThBEUUcxaw2NqQj6jnmZZFrSQorbjc-4S2yb98fu8VStHQAQWtpUzLpWKGftSQ3o6GMgqUgkhAllVMJ8F~~jyemslqrOZs3P~4Kgt84reOh8NPoF9bq5fB8ienuiR2NkHMqTVehqs~PKYF3QU

zrX-bre-

RupjuobTO5g6y0l0GBDYJTNRXbVHJaiiL0heM3HgKvrT3uR4as9Av5JVX

2mQvXspP1MtTdLbCiZy5mnvQ__&Key-Pair-

Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA

21. Valderrama JFN, Baena JAP, Pérez FJM. Persistencia de plaguicidas en el ambiente y su ecotoxicidad: una revisión de los procesos de degradación natural. *Gestión y Ambiente*. 2012;15(3):27-37. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1694/169424893002.pdf>
22. Martin-Culma Nazly Yolieth, Arenas-Suárez Nelson Enrique. Daño colateral en abejas por la exposición a plaguicidas de uso agrícola. *Entramado* [Internet]. 2018 June [cited 2025 Mar 26] ; 14(1): 232-240. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1900-38032018000100232&lng=en. <https://doi.org/10.18041/entramado.2018v14n1.27113>.
23. Cobos Gasca VM, Barrientos Medina R, Chi Novelo C. Los plaguicidas y su impacto sobre la fauna silvestre de la Península de Yucatán [Pesticides and their impact on wildlife in the Yucatan Peninsula]. *Bioagrociencias*. 2011;4(2):5-9 [Internet]. Available from: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/32656539/archivo_1-libre.pdf?1391125969=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DLos_plaguicidas_y_su_impacto_sobre_la_fa.pdf&Expires=1743103490&Signature=QzmPNX3w9eCIDPZYQ2xbtO7Q4aDkBgChCAsmDSTYEO3KF99RTkplrWDSZVfL1czOAH4vjEmztwF-

2A~ygJ9X3t4h0EJ9EkQQEaBOFT~FqNWKzLETkpfGKhWpqwjdo1VMj1
 tb6JkvAMjIVEyDYMqqyJbEmaXrENPPirnB6QiWyRW0SgvjOiY1AZ8PfSj
 2wyh4fSTCFk9CWgySKb5porr~0OiH6VYfqt~cnYhK1sq-
 opNvxe~mQ07ogHfd5OK7tYs4Hd202f4WqN4OcvRdmZPOS1h21tio-
 s5Szp8NgYqs9AwUychHE6aERVk28ofckRDv2~uy6U9HeFroNuRqSGBM
 w__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA

24. López-Solís Alma Delia, Castillo-Vera Alfredo, Cisneros Juan, Solís-Santoyo Francisco, Penilla-Navarro Rosa Patricia, IV William C Black et al . Resistencia a insecticidas en *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) de Tapachula, Chiapas, México. Salud pública Méx [revista en la Internet]. 2020 Ago [citado 2025 Mar 27] ; 62(4): 439-446. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342020000400439&lng=es. Epub 16-Mayo-2022.
25. Castillo BB, Dueñas CAM. Exposición a plaguicidas en Latinoamérica: Revisión bibliográfica [Internet]. Rev Cienc Forenses Hond. 2023 [citado 2025 Mar 27];9(1):14–25. Disponible en: <https://camjol.info/index.php/RCFH/article/view/16389>
26. Martin-Culma NY, Arenas-Suárez NE. Daño colateral en abejas por la exposición a plaguicidas de uso agrícola [Internet]. Entramado. 2018 [citado 2025 Mar 27];14(1):232–40. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/919/91967023011/91967023011.pdf>
27. Manring J. Evaluación del riesgo por exposición a plaguicidas. Metepec: Organización Panamericana de la Salud; 1997 [citado 2025 mar 27]. Disponible en:

https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55766/9275322244_spa.pdf?sequence=1

28. United States Environmental Protection Agency. Guidelines for exposure assessment. Washington (DC): U.S. EPA; 1992 [citado 2025 mar 27]. Disponible en: https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/guidelines_exp_assessment.pdf
29. Arango V Sandra S. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. Rev. Fac. Nac. Salud Pública [Internet]. 2012 Apr [cited 2025 Mar 27] ; 30(1): 75-82. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-386X2012000100009&lng=en.
30. Rosales Jaime. Uso de marcadores genotoxicológicos para la evaluación de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados. An. Fac. med. [Internet]. 2015 Jul [citado 2025 Mar 27] ; 76(3): 247-252. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832015000400004&lng=es.
31. Roca Marugán M, Yusà Pelechà V. Biomonitorización humana de contaminantes ambientales. Nemus. 2013;3:59–69. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4661687>
32. Bragança I, Lemos PC, Delerue-Matos C, Domingues VF. Pyrethroid pesticide metabolite, 3-PBA, in soils: method development and application to real agricultural soils. Environ Sci Pollut Res. 2019;26(3):2987-2997. doi: 10.1007/s11356-018-3690-7. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-018-3690-7>

33. Magnoli K, Carranza C, Aluffi M, Magnoli C, Barberis C. Fungal biodegradation of chlorinated herbicides: an overview with an emphasis on 2,4-D in Argentina. *Biodegradation*. 2023;34(3):199-214. doi: 10.1007/s10532-023-10022-9. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10532-023-10022-9.pdf>
34. Bolognesi C, Creus A, Ostrosky-Wegman P, Marcos R. Micronuclei and pesticide exposure. *Mutagenesis*. 2011;26(1):19-26. doi: 10.1093/mutage/geq070. Disponible en: <https://academic.oup.com/mutage/article-pdf/26/1/19/6149080/geq070.pdf>
35. Braojos LR, Lampurlanés XS. NTP 487: Neurotoxicidad: agentes neurotóxicos [Internet]. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales de España; 1998 [citado 2025 Mar 27]. Disponible en: https://scholar.google.com/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=neurotoxicidad&oq=neuro#:~:text=NTP%20487%3A%20Neurotoxicidad%3A%20agentes%20neurot%C3%B3xicos
36. Fernández RA, Sfaello I, Bulacio JC. Afecciones particulares de las enfermedades ambientales: neurotoxicidad. En: Organización Panamericana de la Salud. Manual universitario de salud ambiental. Buenos Aires: OPS; 2009. p. 63-78. Disponible en: http://s2.medicina.uady.mx/observatorio/docs/sa/li/SA2010_Li_OPS_manual-universitario.pdf#page=58
37. Simonsen L, Johnsen H, Lund SP, Matikainen E, Midtgård U, Wennberg A. Methodological approach to the evaluation of neurotoxicity data and the classification of neurotoxic chemicals. *Scand J Work Environ Health*. 1994

- Feb;20(1):1-12. doi: 10.5271/sjweh.1435. PMID: 8016593. Disponible:
<https://www.sjweh.fi/article/1435>
38. Ardila GP. Neurotoxicidad por plaguicidas. Salud UIS. 1995;23(1-2):24-28.
 Disponible en:
<https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/10584>
39. Bjørling-Poulsen M, Andersen HR, Grandjean P. Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe. Environ Health. 2008;7:50. doi:10.1186/1476-069X-7-50.
40. Arab A, Mostafalou S. Neurotoxicity of pesticides in the context of CNS chronic diseases. Int J Environ Health Res. 2022;32(12):2718-55. doi:10.1080/09603123.2021.1987396.
41. de Graaf L, Boulanger M, Bureau M, Bouvier G, Meryet-Figuere M, Tual S, et al. Occupational pesticide exposure, cancer and chronic neurological disorders: A systematic review of epidemiological studies in greenspace workers. Environ Res. 2022;203:111822. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935121011166>
42. Cancino J, Soto K, Tapia J, Muñoz-Quezada MT, Lucero B, Contreras C, et al. Occupational exposure to pesticides and symptoms of depression in agricultural workers. A systematic review. Environ Res. 2023;231:116190. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001393512300991X>
43. Freire C, Koifman S. Pesticides, depression and suicide: a systematic review of the epidemiological evidence. Int J Hyg Environ Health. 2013;216(4):445–

60. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1438463912001393>
44. Montoro Ymelda, Moreno Rocío, Gomero Luis, Reyes Maria. Características de uso de plaguicidas químicos y riesgos para la salud en agricultores de la sierra central del Perú. Rev. perú. med. exp. salud publica [Internet]. 2009 Oct [citado 2025 Mar 28] ; 26(4): 466-472. Disponible en:
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342009000400009&lng=es.
45. Zavaleta Vásquez RE. Niveles de Colinesterasa Plasmática en fumigadores de la empresa Agroindustrial Nicolini–Virú en Febrero–Abril del 2017 [Tesis]. Lima: Universidad Alas Peruanas; 2017. Disponible en:
<https://repositorio.uap.edu.pe/handle/20.500.12990/2269>
46. Perú. Constitución Política del Perú. Lima: Congreso de la República del Perú; 1993 [citado 2025 mar 30]. Disponible en:
https://www.congreso.gob.pe/Docs/files/CONSTITUTION_29_01_2024.pdf
47. Perú. Ley N.º 29783, Ley de Seguridad y Salud en el Trabajo. Diario Oficial El Peruano. 2011 jul 20 [citado 2025 mar 30]. Disponible en:
<https://www.gob.pe/institucion/trabajo/normas-legales/1099999-29783>
48. Perú. Decreto Supremo N.º 005-2012-TR. Reglamento de la Ley de Seguridad y Salud en el Trabajo, Ley N.º 29783. Diario Oficial El Peruano. 2012 feb 24 [citado 2025 mar 30]. Disponible en:
<https://www.gob.pe/institucion/trabajo/normas-legales/1452595-005-2012-tr>
49. Perú. Decreto Supremo N.º 001-2015-MINAGRI. Reglamento sobre Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola. Diario Oficial El Peruano. 2015 ene 14

- [citado 2025 mar 30]. Disponible en:
<https://www.gob.pe/institucion/senasa/normas-legales/325256-001-2015-minagri>
50. Perú. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N.º 649-2014/MINSA. Aprueba la Norma Técnica de Salud NTS N.º 109-MINSA/DGE.V01: Norma Técnica de Salud que establece la Vigilancia Epidemiológica en Salud Pública del Riesgo de Exposición e Intoxicación por Plaguicidas. Diario Oficial El Peruano. 2014 ago 26 [citado 2025 mar 30]. Disponible en:
<https://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3320.pdf>
51. Organización Internacional del Trabajo (OIT). Convenio N.º 170 sobre seguridad en el uso de los productos químicos en el trabajo. Ginebra: OIT; 1990 [citado 2025 mar 30]. Disponible en:
https://normlex.ilo.org/dyn/nrmlx_es/f?p=NORMLEXPUB:12100:0::NO::P12100_INSTRUMENT_ID:312315
52. Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA); Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). Convenio de Róterdam sobre el procedimiento de consentimiento fundamentado previo aplicable a ciertos plaguicidas y productos químicos peligrosos objeto de comercio internacional. Rotterdam: FAO/PNUMA; 1998 [citado 2025 mar 30]. Disponible en:
<https://sinia.minam.gob.pe/normas/convenio-rotterdam-procedimiento-consentimiento-fundamentado-previo>
53. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO); Organización Mundial de la Salud (OMS). Código internacional de

- conducta para la gestión de plaguicidas. Directrices sobre manejo de plaguicidas. Roma: FAO; 2014 [citado 2025 mar 30]. Disponible en: <https://openknowledge.fao.org/server/api/core/bitstreams/b0a755ea-5c79-4b90-a8a6-65223234ef8a/content>
54. Organización Mundial de la Salud (OMS). Clasificación de la OMS: plaguicidas según su peligrosidad y directrices para su clasificación, 2019. Ginebra: OMS; 2020 [citado 2025 mar 30]. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240005662>
55. Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA). Convenio de Estocolmo sobre contaminantes orgánicos persistentes (COPs). Estocolmo: PNUMA; 2001 [citado 2025 mar 30]. Disponible en: <https://www.pops.int/TheConvention/Overview/TextoftheConvention/tabid/2232/language/es-CO/Default.asp>
56. Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA). Convenio de Basilea sobre el control de los movimientos transfronterizos de desechos peligrosos y su eliminación. Basilea: PNUMA; 1989 [citado 2025 mar 30]. Disponible en: <https://www.basel.int/TheConvention/Overview/tabid/1271/Default.aspx>
57. Barrón, J., Tirado, N., Vikström, M., Lindh, C., Steinus, U., Leander, K., ... & Dreij, K. (2021). Exposición a plaguicidas en agricultores bolivianos: asociaciones entre hábitos, protección personal y biomarcadores de exposición. Investiga UMSA. <https://www.aciencias.org.bo/pdf/noticias/noticia34.pdf>
58. Neto, M. G. F., Andrade, R. D., & Felden, É. P. G. (2018). Trabalho na agricultura: possível associação entre intoxicação por agrotóxicos e

- depressão. Revista Perspectiva: Ciência e Saúde, 3(1). Disponible: <https://cientifica.cnec.br/index.php/revista-perspectiva/article/view/70>
59. Cancino J, Soto K, Tapia J, Muñoz-Quezada MT, Lucero B, Contreras C, Moreno J. Occupational exposure to pesticides and symptoms of depression in agricultural workers: a systematic review. *Environ Res.* 2023 Aug 15;231(Pt 2):116190. doi:10.1016/j.envres.2023.116190. PMID: 37217130.
 60. Rohlman DS, Ismail A, Bonner MR, Abdel Rasoul G, Hendy O, Ortega Dickey L, Wang K, Olson JR. Occupational pesticide exposure and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adolescent pesticide applicators in Egypt. *Neurotoxicology.* 2019 Sep;74:1-6. doi: 10.1016/j.neuro.2019.05.002. Epub 2019 May 8. PMID: 31077682; PMCID: PMC6751012.
 61. Thammachai A, Sapbamrer R, Rohitrattana J, Tongprasert S, Hongsibsong S, Wangsan K. Effects of urinary of organophosphate metabolites on nerve conduction and neurobehavioral performance among farmers in northern Thailand. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2023 Mar;30(13):38794-38809. doi: 10.1007/s11356-022-24955-w. Epub 2022 Dec 31. PMID: 36586021.
 62. London L, Nell V, Thompson ML, Myers JE. Effects of long-term organophosphate exposures on neurological symptoms, vibration sense and tremor among South African farm workers. *Scand J Work Environ Health.* 1998;24(Suppl 2):18–29.
 63. Miranda J, McConnell R, Delgado E, Cuadra R, Keifer M, Wesseling C, et al. Tactile vibration thresholds after acute poisonings with organophosphate insecticides. *Int J Occup Environ Health.* 2002;8(3):212–9.

64. Lamichhane R, Lama N, Subedi S, Singh SB, Sah RB, Yadav BK. Use of Pesticides and Health Risk among Farmers in Sunsari District, Nepal. *J Nepal Health Res Counc*. 2019 Apr 28;17(1):66-70. doi: 10.33314/jnhrc.1204. PMID: 31110379.
65. Jara Moreno YB, Luque Olmos LF. Hipoacusia relacionada con la exposición al ruido y pesticidas en los trabajadores del sector agrícola. 2020. Disponible en: <https://repository.udistrital.edu.co/server/api/core/bitstreams/c2f05dd6-7aeb-47bb-9c20-2ff9987ac19d/content>
66. Sena TRR, Dourado SSF, Lima LV, Antonioli ÂR. The hearing of rural workers exposed to noise and pesticides. *Noise Health*. 2018 Jan-Feb;20(92):23-26. doi: 10.4103/nah.NAH_70_16. PMID: 29457603; PMCID: PMC5843986.
67. Sena TRR, Dourado SSF, Lima LV, Antonioli ÂR. The hearing of rural workers exposed to noise and pesticides. *Noise Health*. 2018 Jan-Feb;20(92):23-26. doi: 10.4103/nah.NAH_70_16. PMID: 29457603; PMCID: PMC5843986.
68. Rutchik J, Ratner MH. Clinical evaluation and differential diagnosis of neurotoxic disease. In: Lucchini RG, Aschner M, Costa LG, editors. *Advances in Neurotoxicology*. Vol. 7. Cambridge (MA): Academic Press; 2022. p. 47–75. doi:10.1016/bs.ant.2022.05.003.
69. Bazo-Alvarez JC, Bazalar-Palacios J, Bazalar J, Flores EC. Mental health among the sugarcane industry farmers and non-farmers in Peru: a cross-sectional study on occupational health. *BMJ Open*. 2022 Nov

- 11;12(11):e064396. doi: 10.1136/bmjopen-2022-064396. PMID: 36368754; PMCID: PMC9660661.
70. Kulcsarova K, Bang C, Berg D, Schaeffer E. Pesticides and the Microbiome-Gut-Brain Axis: Convergent Pathways in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2023;13(7):1079-1106. doi: 10.3233/JPD-230206. PMID: 37927277; PMCID: PMC10657696.
 71. Aloizou AM, Siokas V, Sapouni EM, Sita N, Liampas I, Brotis AG, Rakitskii VN, Burykina TI, Aschner M, Bogdanos DP, Tsatsakis A, Hadjigeorgiou GM, Dardiotis E. Parkinson's disease and pesticides: Are microRNAs the missing link? *Sci Total Environ.* 2020 Nov 20;744:140591. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.140591. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32721662.
 72. Aloizou AM, Siokas V, Vogiatzi C, Peristeri E, Docea AO, Petrakis D, Provatas A, Folia V, Chalkia C, Vinceti M, Wilks M, Izotov BN, Tsatsakis A, Bogdanos DP, Dardiotis E. Pesticides, cognitive functions and dementia: A review. *Toxicol Lett.* 2020 Jun 15;326:31-51. doi: 10.1016/j.toxlet.2020.03.005. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32145396.
 73. Dorsey ER, De Miranda BR, Horsager J, Borghammer P. The Body, the Brain, the Environment, and Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2024;14(3):363-381. doi: 10.3233/JPD-240019. PMID: 38607765; PMCID: PMC11091648.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Bases de Datos	Estrategia de Búsqueda	Total
Pubmed	#1 ("occupational health"[tiab] OR farmer*[tiab] OR "Farmers"[Mesh] OR "Agriculture"[Mesh] OR Agriculture[tiab] OR worker*[tiab] OR "agricultur* workers"[tiab]) NOT (animals[tiab] OR mouse[tiab] or rats[tiab] OR fish[tiab] OR "aquatic species"[tiab] OR "in vitro"[tiab]) #2 "Pesticides"[Mesh] OR Pesticide*[tiab] OR herbicide[tiab] OR insecticide[tiab] OR fungicide[tiab] OR parathion[tiab] OR dithiocarbamate*[tiab] OR organophosphate[tiab] OR diazinon[tiab] OR atrazine[tiab] OR mancozeb[tiab] OR maneb[tiab] OR ethylene-bis-dithiocarbamate*[tiab] OR EBDC[tiab] OR paraquat[tiab] OR "polychlorinated biphenyls"[tiab] OR diethylstilbestrol[tiab] OR terbutylazine[tiab] OR organochlorine[tiab] OR carbamate[tiab] #3 "Neurotoxicity Syndromes"[Mesh] OR "Neurotoxicity Syndromes"[tiab] OR "Neurotoxic Disorder*[tiab] OR "Neurotoxic Disease*[tiab] OR "Nervous System Poisoning*[tiab] OR "Toxic Encephaliti*[tiab] OR "Toxic Encephalopath*[tiab] OR neurotoxic*[tiab] #4: #1 AND #2 AND #3	321

LILACS	#1 ("occupational health" OR "salud ocupacional" OR farmer* OR agricultur* OR worker* OR granjero OR cultivador) NOT (animal* OR mouse OR rats OR fish OR "aquatic species" OR "in vitro" OR ratón OR "especies acuáticas") #2 Pesticid* OR plaguicida* OR herbicid* OR insecticid* OR fungicid* OR parathion OR dithiocarbamate* OR organophosphate OR diazinon OR atrazin* OR mancozeb OR maneb OR ethylene-bis-dithiocarbamate* OR EBDC OR paraquat OR "polychlorinated biphenyls" OR diethylstilbestrol OR terbutylazine OR organochlorine OR carbamate OR paratión OR ditiocarbamato OR organofosfato OR etileno-bis-ditiocarbamato OR "bifenilos policlorados" OR dietilestilbestrol OR terbutilazina OR organoclorado* OR carmabato* #3 "Neurotoxicity Syndromes" OR "Neurotoxic Disorder*" OR "Neurotoxic Disease*" OR "Nervous System Poisoning*" OR "Toxic Encephaliti*" OR "Toxic Encephalopath*" OR neurotoxic* OR "síndrome de neurotoxicidad" OR "trastorno neutoróxico" OR "enfermedad por neurotoxinas" OR "intoxicación del Sistema nervioso" OR "encefalitis tóxica" OR "encefalopatía tóxica" OR "neurotoxicidad" OR "neurotóxico" #4: #1 AND #2 AND #3	18
Total		339
TOTAL	Duplicados = 6	333
	Revisión de título y abstract (incluidos)	112
	Revisión a texto completo (incluidos)	25

ANEXO 2. RESUMEN DE ESTUDIOS ARTÍCULOS REVISADOS

N°	Título del estudio	Autores	Objetivo	Diseño del estudio	Población de estudio	Evaluación de exposición	Evaluación de efectos	Principales resultados
1	Neurotoxicity among pesticide applicators exposed to organophosphates	Stokes et al	Evaluar efectos agudos y crónicos de la exposición a plaguicidas organofosforados en aplicadores.	Estudio epidemiológico observacional con controles pareados.	90 aplicadores de plaguicidas (varones) de Nueva York; 68 controles de la población general pareados por edad, sexo y condado.	Exposición aguda: metabolito urinario (DMTP) durante temporada de aspersión. Exposición crónica: años de uso reportados en cuestionario.	Agudos: síntomas reportados (22 ítems) en temporada y fuera de temporada. Crónicos: pruebas de sensibilidad a vibración (umbral) en manos y pies.	Umbral de vibración significativamente mayor en manos de aplicadores vs. controles ($p < 0.05$). Dolores de cabeza frecuentes fueron significativamente más reportados en temporada (OR=6.0, IC 95%: 1.01–77.6). No se encontró correlación dosis-respuesta entre DMTP y síntomas.
2	Neurologic Function among Termiticide Applicators	Steenland et al.	Evaluar funciones neurológicas clínicas y subclínicas en	Estudio transversal con comparación entre 191	Hombres adultos en Carolina del Norte; 191 aplicadores vs. 189 controles	Niveles urinarios del metabolito TCP (específico de clorpirifós). Aplicadores	Exámenes clínicos neurológicos, pruebas de conducción nerviosa, sensibilidad vibrotáctil, equilibrio, coordinación,	No hubo diferencias clínicas significativas generales. Aplicadores mostraron menor rendimiento en pruebas de coordinación (pegboard) y

	Exposed to Chlorpyrifos		aplicadores de termiticidas expuestos a clorpirifós.	aplicadores actuales/ex-aplicadores y 189 controles no expuestos.	(amigos y empleados estatales no expuestos).	recientes: media = 629.5 µg/L vs. 4.5 µg/L en población general.	olfato, visión, síntomas autoinformados y genotipo para paraoxonasa.	equilibrio Autoinformaron significativamente más síntomas neurológicos y psicológicos (fatiga, memoria, irritabilidad, debilidad muscular, etc.). 8 aplicadores con historia de intoxicación mostraron peor rendimiento en varias pruebas.
3	Neurobehavioral Performance and Work Experience in Florida Farmworkers	Kamel et al.	Evaluar la asociación entre experiencia laboral agrícola y desempeño neuroconductual, considerando	Estudio transversal poblacional en Florida central (1996–1997).	288 trabajadores agrícolas (≥1 mes de experiencia) y 51 controles. Edades entre 28–55 años. Incluye trabajadores de helechos, viveros y cítricos.	Historia laboral agrícola detallada (años, meses, tipo de cultivo, número de manojos de helechos cortados). Subclasificación en trabajadores actuales y antiguos.	Batería de 8 pruebas neuroconductuales (función cognitiva, sensorial, psicomotora, motora y equilibrio). Incluye Digit Span, Symbol Digit Latency, Tapping, Santa Ana, Postural Sway, etc.	Trabajo agrícola asociado con menor desempeño en pruebas de función cognitiva (Digit Span), psicomotora (Tapping y Santa Ana) y equilibrio (Postural Sway). No hubo relación con Symbol Digit Latency, visión ni fuerza de agarre. El desempeño disminuyó con mayor duración del trabajo agrícola, incluso en ex-trabajadores.

			el tipo de trabajo agrícola y la duración.					El trabajo con helechos mostró asociaciones más consistentes que viveros o cítricos.
4	Neuropsychological Effects of Long-Term Low-Level Organophosphate Exposure in Orchard Sprayers in England	Stephens et al	Investigar si la exposición crónica a bajos niveles de organofosforados en aplicadores de plaguicidas (sprayers) produce efectos neuropsicológicos.	Estudio cuasi-experimental al transversal con tres grupos comparativos: aplicadores (sprayers), trabajadores de granjas de cerdos y trabajadores	94 hombres (37 sprayers, 26 granjeros, 31 construcción). Evaluados con baterías neuropsicológicas y cuestionarios.	Historial laboral detallado + metabolitos urinarios (DEP y DETP) tras fumigación. Índice de exposición acumulada: días de aplicación x nivel urinario.	7 pruebas neuropsicológicas computarizadas (e.g. ACTS Syntactic Reasoning, NES2) + cuestionarios (SMQ, GHQ).	Sprayers tuvieron latencias significativamente mayores en ítems negativos de razonamiento sintáctico (ACTS). No hubo correlación dosis-respuesta entre exposición acumulada y desempeño. No diferencias relevantes en memoria, atención o salud mental autoinformada.

				de construcción.				
5	Neurologic symptoms in licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study	Kamel et al.	Analizar la asociación entre exposición acumulada a plaguicidas y la presencia de síntomas neurológicos en aplicadores licenciados, considerando también tipos de plaguicidas y	Estudio transversal basado en la cohorte del Agricultural Health Study (AHS).	18,782 hombres caucásicos aplicadores licenciados (Iowa y Carolina del Norte), con datos completos entre 1993 y 1997.	Autoinforme de días de exposición acumulada, tipos de plaguicidas usados, diagnóstico de intoxicación, eventos de alta exposición, y métodos de aplicación.	Presencia de ≥ 10 síntomas neurológicos (de 23 posibles), agrupados en dominios: afectivo, cognitivo, motor, autonómico, sensorial y visión.	Mayor riesgo de ≥ 10 síntomas con mayor exposición acumulada (OR hasta 2.5 para insecticidas). Organofosforados y organoclorados mostraron mayores asociaciones. Aumentos en síntomas incluso en ausencia de intoxicación diagnosticada o exposición reciente. Métodos de aplicación de alta exposición también asociados a mayor riesgo.

			modos de aplicación.					
6	Hearing Loss among Licensed Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study	MacCrawford et al.	Evaluar la asociación entre pérdida auditiva autoinformada y exposición a plaguicidas en aplicadores licenciados de plaguicidas.	Estudio transversal dentro de la cohorte del Agricultural Health Study (AHS), con seguimiento telefónico 5 años después del enrolamiento.	14,229 hombres blancos aplicadores privados de plaguicidas en Iowa y Carolina del Norte. 4,926 reportaron pérdida auditiva (35%).	Cuestionarios sobre uso de 49 plaguicidas, eventos de alta exposición, intoxicación, hospitalización, uso de EPP y exposición a ruido, solventes y metales.	Pregunta directa sobre problemas auditivos sin uso de audífonos. Se excluyeron causas congénitas o por trauma/infección.	OR de 1.19 (IC95%: 1.04–1.35) para insecticidas y 1.17 (IC95%: 1.03–1.31) para organofosforados (mayor cuartil vs. no expuestos). OR = 1.81 para hospitalización y OR = 1.75 para diagnóstico médico de intoxicación por plaguicidas. No hubo efecto significativo de EPP ni interacción con edad o ruido.
7	Ototoxicity study in workers	Hoshino et al	Caracterizar los resultados vestibulares y	Estudio de cohorte transversal	18 trabajadores rurales (5 hombres, 13	Exposición prolongada a plaguicidas	Cuestionarios, audiometría tonal, logaudiometría, y	16/18 (88.8%) mostraron síndrome vestibular periférico irritativo (alteraciones en nistagmo y prueba

	exposed to organophosphate		auditivos de trabajadores rurales expuestos ocupacional y ambientalmen te a organofosforados.	(cross-sectional cohort study)	mujeres) de Teresópolis, RJ, Brasil. Edad: 16–59 años (media: 39,6).	organofosforados (Manzate, Folidol, Tamaron, Gramoxone). Evaluación a través de cuestionarios y tiempo de exposición laboral (>21 años en 55.6%).	vectoelectronistagmografia (VENG).	calórica). 7/18 (38.8%) tuvieron hipoacusia sensorioneural. 77.8% de los que no usaban EPP presentaron alteraciones vestibulares. 72.2% consideraban que los productos químicos afectaban su equilibrio. 88.9% creían que su trabajo afectaba su salud.
8	Central nervous system function and organophosphate insecticide	Stark et al	Evaluar la relación entre el uso crónico de insecticidas organofosforados (OP) y el desempeño	Estudio transversal con pruebas neuroconductuales estandarizadas en una subcohorte	701 hombres aplicadores licenciados en Iowa y Carolina del Norte, seleccionados entre 1,807 elegibles (edad	Días de vida acumulados de uso de 16 plaguicidas OP (autoinformado en múltiples fases del AHS y cuestionario NB). Se evaluó tanto el uso	9 pruebas neuroconductuales (NES3 + Grooved Pegboard) para memoria verbal, atención sostenida, velocidad motora, coordinación, escaneo visual, etc.	Uso de ethoprop y malathion se asoció con peor desempeño en escaneo visual y velocidad (Digit-Symbol). Disulfoton, ethoprop y terbufos se asociaron con peores resultados en Sequences A. Chlorpyrifos, coumaphos, parathion,

	use among pesticide applicators in the Agricultural Health Study		neuroconduct ual (NB) en aplicadores de plaguicidas.	del Agricultural Health Study (AHS).	promedio: 61 años).	“alguna vez” como días de uso acumulado.		phorate y tetrachlorvinphos se asociaron con mejor rendimiento en memoria verbal. Sin asociación significativa con días totales de uso de todos los OPs.
9	Pesticide Exposure and Depression Among Agricultural Workers in France	Weisskopf et al	Evaluar la relación entre la exposición profesional a plaguicidas y la depresión (tratamiento u hospitalización n) en trabajadores agrícolas franceses.	Estudio de cohorte retrospectiv a anidada en un estudio caso- control de Parkinson, usando modelos de Cox.	567 agricultores (177 con Parkinson, 390 controles), edad 37–78 años; 83 reportaron tratamiento u hospitalización por depresión.	Historial detallado de uso de plaguicidas mediante entrevistas en casa; categorización por clase (herbicidas, insecticidas, fungicidas) y duración/intensidad.	Reporte de tratamiento u hospitalización por depresión, con edad de inicio.	Herbicidas: HR general = 1.93 (IC95%: 0.95–3.91); HR = 2.31 (IC95%: 1.05–5.10) para ≥19 años de uso. No hubo asociación con insecticidas ni fungicidas. Asociación más fuerte tras ajustar por otras clases de plaguicidas (HR = 3.30; IC95%: 1.12–9.73). Familias específicas asociadas: carbamatos, picolinic acid, dinitrophenol.

								Tendencia dosis-respuesta significativa para duración e intensidad.
10	Effects of occupational exposure to chlorpyrifos on neuropsychological function: A prospective longitudinal study	Berent et al	Evaluar si la exposición ocupacional crónica a clorpirifós (CPF) en trabajadores de manufactura se asocia con deterioro neuroconductual medible.	Estudio prospectivo longitudinal con seguimiento de 1 año.	53 trabajadores expuestos a CPF vs. 60 trabajadores de referencia (sin exposición), en Dow Chemical, Michigan.	Historial ocupacional + biomarcadores (metabolito urinario TCPy, actividad plasmática de BuChE y eritrocitaria de AChE). Exposición acumulada e interina cuantificada.	Batería de 7 dominios neuropsicológicos: memoria verbal/visual, atención, resolución de problemas, psicomotor, estado de ánimo. Pruebas principalmente computarizadas (CANTAB y CogniSyst).	CPF se asoció con mayor verbal memory en comparación con grupo referencial ($p = 0.03$). No se observaron diferencias significativas en desempeño a lo largo del tiempo entre grupos. No hubo deterioro neuroconductual asociado con mayor exposición acumulada o interina. Mejora general en ambos grupos atribuible a efecto de práctica.
11	Longitudinal assessment	Khan et al	Evaluar cambios en síntomas	Estudio longitudinal prospectivo	95 adolescentes varones (57 aplicadores y 38	Biomarcadores: metabolito urinario TCPy (específico	Cuestionario de 25 síntomas neurológicos, agrupados en 6	Los aplicadores reportaron mayor proporción de síntomas durante la aplicación de CPF, con disminución

	of chlorpyrifos exposure and self- reported neurological symptoms in adolescent pesticide applicators		neurológicos autoinformad os a lo largo de una temporada de aplicación de plaguicidas y su relación con biomarcadore s de exposición a clorpirifós (CPF) en adolescentes aplicadores.	con 32 puntos de medición en 8 meses (antes, durante y después de la temporada de aplicación).	no aplicadores), de 12–21 años, en dos distritos agrícolas de Egipto.	para CPF), actividad de acetilcolinesterasa (AChE) y butirilcolinesterasa (BChE) en sangre. Evaluación repetida.	dominios (conductual, autonómico, cognitivo, sensorial, motor y discapacidad temporal). Aplicado 32 veces durante el estudio.	tras finalizar. TCPy acumulado se asoció significativamente con mayor porcentaje de síntomas ($\beta = 4.56$, $p < 0.001$). Reducción en actividad de BChE también se relacionó con síntomas, especialmente en dominios conductuales y cognitivos. No aplicadores también mostraron aumento leve de síntomas, probablemente por exposición ambiental.
12	Neurological Effects of Pesticide	Li et al	Evaluar la asociación entre	Estudio transversal comparativ	236 agricultores (155 alta exposición ≥ 50	Cuestionario sobre frecuencia de fumigación (2009–	Cuestionario de síntomas neurológicos + examen neurológico	Riesgo significativamente mayor de hormigueo o entumecimiento en grupo de alta exposición (OR=2.62;

	Use among Farmers in China		exposición acumulativa a plaguicidas y disfunción neurológica en agricultores de tres provincias de China.	o entre grupos de alta y baja exposición según frecuencia de aplicación.	aplicaciones en 3 años vs. 81 baja exposición <50 aplicaciones) de Guangdong, Jiangxi y Hebei.	2011), historia clínica y exposición a otras sustancias neurotóxicas. Clasificación por provincia.	físico (reflejos, sensibilidad, fuerza muscular, coordinación). Evaluaciones por neurólogos ciegos a exposición.	IC95%: 1.08–6.36). Asociación también significativa tras ajustar por exposición reciente (OR=2.55). Tendencia a mayor alteración en coordinación y sensibilidad a vibración, aunque no siempre significativa. No se hallaron asociaciones claras con reflejos, fuerza muscular, dolor o síntomas autonómicos.
13	An uncommon pattern of polyneuropathy induced by lifetime exposures	Ophir et al	Evaluar efectos neurofisiológicos y clínicos de la exposición de por vida a deriva	Estudio transversal con seguimiento de cohorte comunitaria expuesta más de 40	60 adultos (50 hombres), residentes en 5 kibutzim del Valle de Hula, expuestos ambiental y ocupacionalment	Escala combinada de exposición ambiental + ocupacional basada en duración y tipo de trabajo; clasificación en baja, moderada y alta exposición.	Estudios neurofisiológicos estandarizados: conducción nerviosa, F-waves, estimulación magnética transcraneal (TMS), umbrales	18% presentó características clínicas y electrofisiológicas compatibles con síndrome del túnel carpiano (CTS) atípico, solo en hombres. Latencias distales prolongadas y amplitudes reducidas en nervios mediano y sural derechos, asociadas a mayor exposición (p < 0.05).

	to drift containing organophosphate pesticides		ambiental de plaguicidas organofosforados (OP) en comunidades rurales israelíes.	años a deriva aérea de OP.	e a OP desde los años 60.		térmicos, y cuestionario de síntomas.	El hormigueo en dedos se asoció significativamente con menor velocidad de conducción y amplitud. F-waves en nervio mediano derecho más prolongadas en expuestos (p = 0.007). No se afectaron fibras pequeñas (umbrales térmicos normales).
14	Relationship between Urinary Pesticide Residue Levels and Neurotoxic Symptoms among Women on	Motsoeng et al	Evaluar la relación entre niveles urinarios de metabolitos de plaguicidas (OP y piretroides) y síntomas	Estudio transversal comparativo entre mujeres trabajadoras o residentes en granjas y mujeres de	211 mujeres (121 en grupo granja y 90 en grupo pueblo), residentes en zonas agrícolas del Cabo Occidental, Sudáfrica.	Medición de metabolitos urinarios de organofosforados (DAPs, TCPY) y piretroides (cis/trans-DCCA, DBCA, etc.). Cuestionarios sobre historia ocupacional y exposición.	Cuestionario Q16 para síntomas neurotóxicos (16 ítems). Resultados en ítems individuales, puntaje total, y clasificaciones ≥ percentil 50 y 75.	Todas las respuestas positivas a Q16 fueron más prevalentes; 10 ítems significativamente más altos. Asociaciones positivas entre síntomas (e.g. “problemas con botones”, “leer”, “notas”) y metabolitos de piretroides DBCA, cis/trans-DCCA. No se encontraron asociaciones significativas entre síntomas y

	Farms in the Western Cape, South Africa		neurotóxicos en mujeres rurales sudafricanas.	pueblos vecinos.				metabolitos de OP. Medianas de metabolitos de OP (DAPs) fueron bajas comparadas con otros estudios.
15	Exposure to pesticides and mental disorders in a rural population of Southern Brazil	Campos et al	Determinar la prevalencia de trastornos mentales comunes y depresión autoinformada, y su asociación con la exposición a plaguicidas en una población rural	Estudio transversal poblacional con análisis multivariado o de regresión logística.	869 adultos (≥ 18 años), residentes en Dom Feliciano (RS, Brasil), región rural tabacalera.	Cuestionarios estandarizados sobre historia laboral, tipo de plaguicidas usados, síntomas post-exposición, edad de inicio, uso de EPP.	SRQ-20 para trastornos mentales comunes (punto de corte: ≥ 8). Pregunta de diagnóstico previo de depresión por profesional de salud.	Prevalencia: 23% para trastornos mentales comunes, 21% para depresión. OR = 2.63 para trastornos mentales y OR = 2.62 para depresión tras sentirse enfermo al usar plaguicidas. Depresión asociada con inicio de exposición ≤ 15 años (OR = 1.73). Asociación significativa entre exposición a alcoholes alifáticos (OR = 6.90 y 1.99) y piretroides (OR = 1.80) con síntomas. Exposición prolongada a sulfonilureas (OR = 4.95) y

			productora de tabaco.					dinitroanilinas (OR = 2.20) también asociada con depresión.
16	Exposure to pesticide as a risk factor for depression: A population-based longitudinal study in Korea	Koh et al	Evaluar la relación entre exposición a plaguicidas y síntomas depresivos en adultos rurales coreanos, considerando niveles de exposición, duración e intoxicación previa.	Estudio longitudinal poblacional con seguimiento entre 2005–2008 y 2008–2012.	2,151 adultos agricultores de Corea (Wonju y Pyengchang); cohorte original de 3,162 personas, con exclusiones por depresión previa o datos incompletos.	Índice de exposición acumulativa (CEI = intensidad × años × días por año). Intensidad basada en mezcla, aplicación, reparación de equipos y uso de EPP. Historia de intoxicación evaluada por autoinforme.	Escala CES-D (seguimiento) y Geriatric Depression Scale (GDS). Puntos de corte establecidos para depresión significativa (≥ 8).	10.9% de los participantes presentaron síntomas depresivos en el seguimiento. Depresión significativamente asociada con: • >20 años de uso (OR = 2.35; IC95%: 1.41–3.88) • Alta intensidad de exposición (OR = 2.33; IC95%: 1.40–3.88) • CEI alto (OR = 2.23; IC95%: 1.31–3.79) • Historia de intoxicación (OR = 5.83; IC95%: 1.80–18.86)
17	Subjective Symptoms	Hutter et al	Evaluar la frecuencia de	Estudio de campo	71 hombres (38 expuestos y 33	Historia laboral detallada, tipo y	Cuestionario con 19 síntomas (e.g. mareos,	9 de 19 síntomas fueron significativamente más frecuentes

	of Male Workers Linked to Occupation al Pesticide Exposure on Coffee Plantations in the Jarabacoa Region, Dominican Republic		síntomas subjetivos agudos y subagudos en trabajadores agrícolas expuestos a plaguicidas en plantaciones de café, en comparación con agricultores orgánicos.	transversal comparativ o con análisis multivariad o de regresión logística.	no expuestos) de la región de Jarabacoa, República Dominicana.	frecuencia de uso de plaguicidas, medidas de protección, manejo de residuos, y proximidad a zonas tratadas. Uso reportado de organofosforados (e.g. paraquat, malathion).	salivación excesiva, visión borrosa, arritmia, fatiga), analizados como variables dicotómicas en los últimos 6 meses.	en el grupo expuesto. Síntomas con mayor OR: salivación excesiva (OR = 15.14), mareos (OR = 8.19), dolor estomacal (OR = 7.38), arritmia (OR = 6.05), fatiga (OR = 4.91). El 61% de los trabajadores desechaban residuos de plaguicidas en sus patios. Solo 11-13% usaban guantes o mascarilla.
18	Validity and Reliability of an	Lucero et al.	Desarrollar y validar una herramienta breve, válida	Estudio transversal con test- retest en	539 adultos (234 trabajadores agrícolas de la Región del	Historia ocupacional ≥2 años en agricultura, autoinforme sobre	Herramienta breve compuesta por: Test del Reloj (CDT) Frontal Assessment	FABadj y TMT-A correlacionaron significativamente con CI total de WAIS-IV. Diferencias significativas en todos

	Assessment Tool for the Screening of Neurotoxic Effects in Agricultural Workers in Chile		y confiable para el tamizaje de deterioro cognitivo asociado a exposición a plaguicidas en trabajadores agrícolas chilenos.	submuestra y comparación con grupo control y gold standard (WAIS-IV).	Maule y 305 controles de regiones urbanas); 18% recibió WAIS-IV; subgrupo con test-retest (n=386).	intoxicación, uso de EPP, aplicación de plaguicidas (tipo, duración, frecuencia).	Battery (FAB, versión abreviada: FABadj) Trail Making Test A y B (TMT-A y TMT-B). Validada contra WAIS-IV en submuestra.	los subtests entre grupo agrícola y controles ($p < 0.001$). Análisis factorial reveló 3 dimensiones: (1) habilidades visuoespaciales y velocidad de procesamiento, (2) planificación, (3) atención selectiva e inhibición. Fiabilidad test-retest significativa para todos los test ($p > 0.4$). Se elaboraron percentiles normativos por edad y nivel educativo.
19	Neuropsychiatric Disorders in Farmers Associated with Organophosphates	Serrano-Medina et al	Evaluar la relación entre la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) y trastornos	Estudio transversal con grupo control urbano no expuesto.	140 trabajadores agrícolas (expuestos) vs. 100 no expuestos. Evaluados con el test MINI para	Determinación de actividad de AChE en sangre total mediante el método colorimétrico de Ellman modificado por Worek.	Diagnóstico clínico con MINI basado en DSM-IV: depresión, depresión mayor con riesgo suicida, ansiedad generalizada, depresión-ansiedad. Síntomas	31.4% de expuestos tuvo diagnóstico de depresión mayor con riesgo suicida (vs. 8% en no expuestos). Inhibición media de AChE en expuestos: 23.3% (vs. 2.4% en no expuestos).

	phorus Pesticide Exposure in a Rural Village of Northwest México		psiquiátricos en trabajadores agrícolas expuestos a organofosfora dos en Baja California, México.		diagnóstico psiquiátrico.	Clasificación por % de inhibición.	neurológicos también evaluados.	Asociación estadística significativa entre inhibición de AChE y riesgo suicida (OR: 5.32; IC95%: 2.37– 11.93). Neuropatías periféricas comunes: dolor de espalda (64%), adormecimiento (51%), mareo (51%).
20	Magnitude of behavioral deficits varies with job-related chlorpyrifos exposure levels among	Anger et al	Evaluar la relación entre niveles de exposición ocupacional a clorpirifós (CPF) y el rendimiento en pruebas cognitivas	Estudio longitudinal (2009– 2010) con 5 sesiones de medición, incluyendo controles no expuestos.	144 trabajadores (31 aplicadores, 59 técnicos, 54 ingenieros) + 150 controles varones del Ministerio de Agricultura de Egipto.	Biomarcadores: TCPy urinario, actividad de colinesterasas (AChE, BuChE); títulos laborales como indicadores de exposición acumulativa.	Trail Making Test A y B: pruebas de velocidad de procesamiento, atención y función ejecutiva. Evaluaciones múltiples durante y después de la temporada de aplicación.	Déficits en rendimiento mayores en aplicadores, intermedios en técnicos/ingenieros, mejores en controles. Persistencia de déficits después de terminar exposición (hasta 1.5 meses). No hubo correlación directa entre biomarcadores (TCPy, AChE, BuChE) y desempeño individual.

	Egyptian pesticide workers		(Trail Making Test) en trabajadores agrícolas egipcios.					Edad correlacionada con peor desempeño. Relación clara entre título laboral (exposición crónica) y deterioro cognitivo, más que con biomarcadores puntuales.
21	Exposure to multiple pesticides and neurobehavioral outcomes among smallholder farmers in Uganda	Fuhrmann et al	Evaluar los efectos neuroconductuales de la exposición múltiple a plaguicidas en agricultores de Uganda usando un modelo	Estudio transversal con 288 agricultores entre septiembre–diciembre 2017.	288 agricultores familiares (208 aplicadores y 80 no aplicadores) del distrito de Wakiso, Uganda.	Índices de intensidad de exposición (EIS) a 14 ingredientes activos (IA) de plaguicidas, considerando prácticas de mezcla, aplicación, uso de EPP, higiene post-aplicación.	11 pruebas neuroconductuales cubriendo 5 dominios: lenguaje, memoria, atención, función ejecutiva y motora (e.g., BVRT, Digit Span, Trail Making A, Pegboard, Verbal Fluency).	72% usó ≥ 1 pesticida; el IA más común fue glyphosate (77%), seguido de cypermethrin (58%) y mancozeb (52%). Se hallaron asociaciones entre la exposición total a plaguicidas y alteraciones en: • memoria visual (BVRT) • lenguaje (fluidez verbal) • función motora (finger tapping) • atención compleja (Trail Making A, digit symbol). Únicamente glyphosate se asoció

			Bayesiano (BMA).					individualmente con memoria visual alterada (coef. = -0.10, IC: -0.24 a 0). No se encontraron asociaciones consistentes con otros ingredientes activos.
22	Pesticides applied to crops and amyotrophic lateral sclerosis risk in the U.S.	Andrew et al	Identificar plaguicidas aplicados a cultivos asociados con riesgo de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) usando análisis geoespacial a	Estudio de cohorte retrospectivo con validación cruzada entre subpoblaciones ("discovery" y "validation") +	~26,000 casos de ELA del SYMPHONY Integrated Dataverse® vs. controles emparejados (3:1). Validación con 500 casos / 1,949 controles de NH, VT y OH.	Estimaciones geoespaciales del uso de 423 plaguicidas por condado (datos USGS 2002–2012) vinculadas a lugar de residencia (ZIP3). Validación con historial residencial.	Diagnóstico de ELA según registros médicos (ICD-9/10). Análisis estadístico multivariado (regresión logística, análisis por mecanismos de acción y combinaciones).	84 plaguicidas mostraron asociación positiva significativa con ELA en ambas cohortes. Plaguicidas con mayor riesgo (Odds Ratio, OR): • Herbicidas: glyphosate (OR 1.29), 2,4-D (OR 1.25), MCPB (OR 1.18), terbacil (OR 1.16) • Insecticidas: carbaryl (OR 1.32), chlorpyrifos (OR 1.25), permethrin (OR 1.15) • Fungicidas: hymexazol (OR 2.22), mancozeb (OR 1.18),

			nivel nacional.	confirmación con historias residenciales en 3 estados.				chlorothalonil (OR 1.22), captan (OR 1.21) Validación con historial residencial en NH/VT/OH confirmó asociaciones para la mayoría de plaguicidas top. Sin evidencia de interacción significativa entre pares de plaguicidas.
23	The association between blood, urine, respiratory, neurobehavioral parameters and	Rashidi et al	Evaluar si la exposición ocupacional a plaguicidas organofosforados (OP) en formuladores está asociada con efectos adversos	Estudio transversal comparativo entre trabajadores expuestos (n=28) y personal administrativo (n=17).	Trabajadores varones de una planta formuladora de plaguicidas OP en Irán, con al menos 6 meses de experiencia laboral.	Historia ocupacional, tipo de trabajo, rotación entre áreas (formulación, empaque, etc.). Evaluación sin medición directa ambiental.	Análisis de sangre y orina, pruebas de función hepática, renal y respiratoria (espirometría), síntomas con ATS-DLD y Q16.	No hubo diferencias significativas en los parámetros bioquímicos, hematológicos ni respiratorios entre grupos. Los síntomas respiratorios y neuroconductuales fueron bajos ($\leq 18\%$) y sin diferencias significativas. Solo el peso específico urinario mostró diferencia estadística (mayor

	occupational exposure to organophosphorus pesticides: a cross-sectional study among formulators		hematológicos, hepáticos, renales, neurotóxicos y respiratorios.					en expuestos). En fumadores expuestos se observaron reducciones significativas en parámetros espirométricos.
24	Impairment of visual and neurologic functions associated with	Jiménez - Barbosa et al	Evaluar si la exposición ocupacional a agroquímicos se asocia con alteraciones en funciones visuales	Estudio transversal tipo caso-control con 50 trabajadores agrícolas expuestos y	Trabajadores de cultivos de flores en Colombia, con exposición ≥ 3 años. Controles de la misma región, sin exposición	Uso de plaguicidas: organofosforados (chlorpyrifos, methamidofos), piretroides (picloram), carbamatos. Evaluación con	Función visual básica: agudeza visual, sensibilidad al contraste, visión de color (Farnsworth-Munsell, Lanthony D15). Función visual avanzada: percepción de	Grupo expuesto presentó significativamente más síntomas neurotóxicos (Q16: 40.5 vs. 28.6, $p < 0.0001$). Niveles de sustancia P más altos en expuestos (225 vs. 96.5 pg/ml, $p < 0.0006$); AChE no mostró diferencia significativa. Peor sensibilidad al contraste y

	agrochemical use		básicas y avanzadas, y síntomas neurotóxicos.	50 controles no expuestos.	laboral a agroquímicos.	cuestionario, niveles de colinesterasa (AChE) y sustancia P en lágrimas.	forma y movimiento global. Cuestionario Q16 de síntomas neurotóxicos.	mayor error en visión de color en expuestos ($p < 0.0001$). Umbral más alto en percepción de movimiento y forma global ($p = 0.0002$).
25	Pupil size change in agricultural workers exposed to pesticides	Jiménez - Barbosa et al.	Evaluar si la exposición ocupacional a plaguicidas está asociada con cambios en el tamaño pupilar y síntomas de neurotoxicidad en trabajadores agrícolas.	Estudio transversal comparativo entre grupo expuesto y grupo control.	38 participantes: 18 trabajadores agrícolas expuestos (edad media 31 años) vs. 20 no expuestos (edad media 27 años) en Boyacá, Colombia.	Exposición a plaguicidas organofosforados, carbamatos y piretroides, registrada mediante cuestionarios y niveles sanguíneos de colinesterasa (AChE). Promedio de exposición: 12.6 años.	Tamaño pupilar en condiciones mesópicas y escotópicas, síntomas neurotóxicos (cuestionario Q16 modificado), niveles de AChE en sangre.	Dímetro Pupilar significativamente más pequeño en expuestos en ambas condiciones ($p < 0.003$). Nivel de AChE significativamente menor en expuestos (3381 U/L) que en no expuestos (4765 U/L; $p = 0.008$). Q16 significativamente mayor en expuestos (49.85) vs. no expuestos (27.25; $p < 0.0001$). Correlaciones negativas entre años de exposición y tamaño pupilar ($r = -0.477$ y -0.613); entre AChE y síntomas ($r = -0.56$).

ANEXO 3. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS O DE EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS

Nº	Autor (año)	País	Tipo de estudio (Tamaño de muestra)	Características de la población: (edad, sexo, grado de instrucción, peso)	Capacitación sobre plaguicidas al usuario y Uso EPP	Plaguicidas (Porcentaje de expuestos, tipo de plaguicidas, familia)
1	Stokes et al. (1995)	Estados Unidos	Estudio epidemiológico comparativo (n=90 aplicadores / 68 controles)	Hombres de entre 20 y 79 años; educación $\geq$ secundaria en 86.6%; 91% casados; mayoría raza blanca; sin datos de peso/IMC	La mayoría (93%) usaba protección parcial: gorro o casco, 60% usaban guantes y overoles. Solo 35% usaban respirador o botas de goma; no se menciona capacitación formal	100% expuestos a organofosforados (OPs). Principales: Guthion (azinfos-metil, 86%), fosfamidón, clorpirifós, fosmet, diazinón. Promedio de exposición: 14 años. Todos aplicaban en huertos de manzana.
2	Steenland et al. (2000)	Estados Unidos	Estudio transversal (n=191 aplicadores vs n=189 controle)	Edad promedio: 39.3 años; 100% hombres; educación: 12.6% menos de secundaria, 33.5% secundaria, 44.5% algo	No se menciona entrenamiento formal ni uso específico de EPP	100% expuestos a clorpirifós (organofosforado); además, 34% también usaron clordano. Urinaria TCP promedio en expuestos

				de universidad, 9.4% graduados universitarios; IMC promedio: 28.7		recientes: 629.5 µg/L vs 6.2 µg/L en controles; 40% aplicaron termiticida en la semana previa al estudio
3	Kamel et al. (2003)	Estados Unidos	Estudio transversal (288 trabajadores agrícolas y 51 controles)	Edad: 28–55 años (promedio 38 años); Sexo: 56% hombres, 44% mujeres; Escolaridad: promedio 6.5 años; Peso: 77 kg	No reporta	Exposición crónica a pesticidas (tipo no especificado); trabajadores en cultivos de helechos, viveros y cítricos. No se reporta porcentaje específico de exposición.
4	Stephens et al (2004)	Inglaterra	Estudio cuasi-experimental transversal (n = 94; 37 expuestos, 57 controles)	Solo hombres; edad promedio: 45.5 años (rociadores), nivel educativo similar entre grupos; sin datos de peso	No reporta	100% de los expuestos usaron organofosforados (principalmente clorpirifós); familia: organofosforados
5	Kamel et al (2007)	Estados Unidos	Transversal (n=18782)	-Lugar de procedencia 70% Iowa.	No reporta	Grupos de pesticida funcional: -Insecticida (OR:1.8, IC 95% 1.6-22)

				-Educación: 44% tenía más que educación secundaria. -43% fumaba y 66% consumía alcohol.		-Fungicida (OR:1.3, IC 95% 1.2-1.4) -Fumigante (OR:1.4, IC 95% 1.3-1.6)
6	Mac Crawford et al. (2008)	Estados Unidos	Estudio longitudinal dentro del Agricultural Health Study (n = 14,229 hombres blancos)	Edad: 39–59 años en su mayoría; Sexo: 100% hombres; Educación: 44% más que secundaria, 37% secundaria o menos; Peso: no reportado	Aplicadores certificados con licencia para plaguicidas restringidos; no se detalla capacitación específica	100% aplicadores expuestos a plaguicidas. --Se evaluaron 49 plaguicidas: insecticidas (OPs, OC, carbamatos, piretroides), herbicidas, fungicidas y fumigantes. – -OPs: 10 compuestos; OC: 7; piretroides: 1 (permethrina).
7	Hoshino et al. (2008)	Brasil	Estudio transversal tipo cohorte histórica (n=18 trabajadores rurales)	Edad: 16–59 años (media: 39.6); 72.2% mujeres, 27.8% hombres; la mayoría trabajaba >10 h/día y >21 años en el campo; sin datos de educación ni peso	77.8% no usaban EPP (guantes, máscaras, ropa protectora); no se menciona capacitación	100% expuestos a organofosforados: Folidol (33.3%), Tamaron (27.1%) – ambos toxicológicamente clase I (altamente tóxicos); también se menciona Gramoxone (25%) y Manzate (fungicida, 54.2%)

						aunque el foco principal fueron OPs; exposición prolongada (>21 años)
8	Starks et al. (2012)	Estados Unidos	Estudio transversal basado en cohorte (n = 701 aplicadores de plaguicidas)	-Edad media: 61 años (DS = 12); todos hombres; 51% con educación ≤ secundaria; peso no reportado. --Exposición a disolventes 41%. Exposición a soldaduras 5%, envenenamiento a plaguicidas 1%. 97% e participantes reportaron haber usado algun Organofosforado.	No reporta	97% expuestos a ≥1 organofosforado; se evaluaron 16 OPs incluyendo -Malation 77% -Clorpirifos 69% -Terbufos 51% -Diazinon 43% -Paration 21% De carbamatos: -Carbaril 63% -Carbofurano 41%
9	Weisskopf et al (2013)	Francia	Estudio de cohorte retrospectivo anidado en caso-control (n = 567 agricultores)	Edad: 37–78 años; 335 hombres, 232 mujeres; escolaridad: <11, 11–13 y >13 años; peso no reportado	No reporta	Plaguicidas en general - Insecticida (53%) - Fungicida (52%) - Herbicida(47%) múltiples familias químicas evaluadas

10	Berent et al. (2014)	Estados Unidos	Longitudinal (53 expuestos / 60 referentes)	Edad promedio: 41 años; 77% hombres; 92% caucásicos; educación: 14.3 años; IMC no reportado	No reporta	100% de los expuestos trabajaban en manufactura de clorpirifós (insecticida organofosforado)
11	Khan et al. (2014)	Egipto	Estudio longitudinal (n = 95; 57 aplicadores, 38 no aplicadores)	Hombres adolescentes (12–21 años), aplicadores contratados por el Ministerio de Agricultura; IMC promedio: 20.2 Edad promedio ≈ 16 años; estado educacional similar entre grupos; aplicadores trabajaban ≈ 5 hrs/día, 6 días/semana	No se menciona capacitación formal; sin EPP reglamentado	100% expuestos a clorpirifós (organofosforado); vía principal: dérmica e inhalatoria; metabolito: TCPy detectado en todos los aplicadores
12	Li et al. (2014)	China	Estudio transversal (n=236 agricultores)	Edad media: 50.2 (grupo H) y 53.8 (grupo L); 23.9% mujeres en grupo H y 33.3% en grupo L; escolaridad promedio: ~7 años; IMC: 22.8 (grupo H), 24.4 (grupo L)	Solo 14.2% (grupo H) y 12.4% (grupo L) reportaron uso de medidas de protección personal (EPP); no se reporta capacitación formal	Exposición dividida en dos grupos: alta (≥50 aplicaciones/3 años) y baja (<50); plaguicidas usados: herbicidas, acaricidas (insecticidas raros); sin identificación química precisa

13	Ophir et al. (2014)	Israel	Estudio transversal, seguimiento retrospectivo (n = 60)	Adultos residentes en kibutz por >40 años; 83% hombres; edad media 56,2 años; nivel educativo no especificado; sin peso reportado	No reporta	100% expuestos ambientalmente a plaguicidas organofosforados (clorpirifós, paratión, diazinón, malatión)
14	Motsoeneng & Dalvie (2015)	Sudáfrica	Estudio transversal (n = 211 mujeres: 121 del grupo agrícola, 90 del grupo urbano)	Mujeres entre 18 y 70 años. Edad mediana: 33 años (grupo agrícola), 40.5 años (grupo urbano); >96% asistieron a la escuela, solo 2% finalizaron secundaria; peso mediano: 61 kg (agrícola), 70 kg (urbano).	Solo 2% del grupo agrícola eran aplicadoras; la mayoría reingresaban al campo el mismo día de la aplicación. Sin mención de capacitación formal ni uso sistemático de EPP	Exposición evaluada por metabolitos urinarios: -Organofosforados (OPs): TCPY (metabolito de clorpirifós), DMP, DMTP, etc. -Piretroides: cis/trans-DCCA (permethrin, cyfluthrin), DBCA (deltamethrin), 3PBA, etc. -Niveles significativamente más altos de TCPY y trans-DCCA en el grupo agrícola ($p \leq 0.05$). No se reportaron porcentajes individuales de expuestos.

15	Campos et al. (2016)	Brasil	Estudio transversal, población rural (n = 869 adultos)	Edad: 18–89 años (media 43,4); Sexo: 49.6% hombres, 50.4% mujeres; Escolaridad: 83% hasta primaria; Peso: no reportado	Solo 14% usaba EPP completo (máscara, guantes, botas y ropa larga); no se menciona capacitación formal	-72% expuestos; plaguicidas más comunes: isoxazolidinona (80%), dinitroanilina (77%), dicarboximida (68%), glifosato (65%), piretroides (61%). -Familias: organofosforados, organoclorados, sulfonilureas, etc.
16	Koh et al. (2017)	Corea	Estudio longitudinal poblacional (n = 2.151)	Hombres y mujeres, ≥ 19 años, 57.2% mujeres, mayoría con educación primaria o inferior. Peso no reportado.	No reporta	55.5% expuestos a plaguicidas. Incluye organofosforados y piretroides. Familias: insecticidas
17	Hutter et al. (2018)	República Dominicana	Estudio comparativo transversal en campo (n = 71 hombres: 38 expuestos / 33 orgánicos)	Edad promedio: 34.6 años (expuestos), 48.5 (orgánicos); solo 8% sin escolaridad; mayoría con primaria obligatoria. Índice de masa corporal: 23.4 (expuestos), 24.9 (orgánicos).	Muy baja adopción de EPP: solo 4–5% usaban guantes o mascarillas siempre; 11–13% al menos la mitad del tiempo. 61% arrojaban residuos de	Usaban en promedio 5 plaguicidas por trabajador (mín 2, máx 10). Reportados: - Herbicidas: Paraquat (todos lo usaban), 2,4-D, glyphosate - Insecticidas: piretroides (cypermethrin), carbamato (methomyl)

					plaguicidas en el patio; 45% no se cambiaban la ropa tras fumigar.	- Fungicidas: no especificados *Mezcla de productos organofosforados, carbamatos y piretroides.
18	Lucero et al. (2019)	Chile	Estudio de validación psicométrica transversal (n = 539: 234 trabajadores agrícolas y 305 no agrícolas)	Edad media: 46.3 años (agrícolas), 41.1 años (no agrícolas); 20.5% mujeres (agrícolas); escolaridad ≤ educación secundaria en el 60% de los agrícolas; no se reporta peso.	50.4% recibió capacitación sobre riesgos a la salud por plaguicidas 42.3% usaban EPP durante la mezcla 33.3% tenía certificación de aplicador	100% expuestos a organofosforados (OPs), especialmente clorpirifós y diazinon (los más vendidos en Chile) No se detalla % por pesticida, pero todos los participantes tenían al menos 2 años de exposición ocupacional a plaguicidas inhibidores de acetilcolinesterasa Se reportó sintomatología aguda (mareos, fatiga, náuseas) en 15%; intoxicación previa en 7.7%

19	Serrano-Medina et al. (2019)	Mexico	Estudio transversal, comunitario (n=140 expuestos / 100 controles)	Edad media: 32.4 años (expuestos), 23.4 (no expuestos); 62.9% mujeres; escolaridad: 55.7% primaria, 27.1% secundaria; sin datos de peso o IMC	>95% no usaban EPP; sin capacitación reportada	100% expuestos ocupacionalmente; OPs como malatión, clorpirifós, metil paratión, azinfos-metil, dicofol, phosmet, methamidofos; insecticidas OP (clase IA, IB, II y III de la OMS)
20	Anger et al. (2020)	Egipto	Estudio longitudinal (n = 144 trabajadores agrícolas + 150 controles)	Solo hombres; edad promedio por cargo: Aplicadores ~30 años, Técnicos ~37 años, Ingenieros ~47 años; escolaridad variable; IMC promedio 26–27	No se menciona capacitación formal. El uso de EPP fue limitado y no estandarizado.	100% expuestos a clorpirifós (CPF) (organofosforado); exposición adicional a piretroides; exposición crónica por vía dérmica e inhalatoria
21	Fuhrmann et al. (2021)	Uganda	Estudio transversal (n = 288; 208 aplicadores, 80 no aplicadores)	Edad media: 47.6 años; 59% hombres; Escolaridad promedio: 8.2 años; Peso: no reportado	No reporta	-72% aplicaron plaguicidas en el último año. -Principales ingredientes activos: glifosato (77%), cipermetrina (58%), mancozeb (52%). -Familias: organofosforados (clorpirifós, profenofós, etc.),

						piretroides, carbamatos, herbicidas (2,4-D, glifosato), fungicidas (mancozeb)
22	Andrew et al. (2021)	Estados Unidos	Estudio observacional transversal (n = 26,199 pacientes con ELA + 78,597 controles del sistema de salud SYMPHONY, + 2da cohorte de validación)	Edad media: 55–75 años (63%); ~57% hombres. Todos los participantes eran adultos ≥ 18 años. No se reportan datos de peso ni grado de instrucción específicos.	No se evaluó uso de EPP ni capacitación individual; exposición estimada a nivel geográfico por lugar de residencia.	Se evaluaron 423 plaguicidas. Exposición significativa asociada a mayor riesgo de ELA: -Herbicidas: 2,4-D (OR 1.25), glyphosate (OR 1.29), MCPB (OR 1.18), terbacil (OR 1.16), paraquat (OR 1.53). -Insecticidas: carbaryl (OR 1.32), chlorpyrifos (OR 1.25), permethrin (OR 2.14). -Fungicidas: mancozeb (OR 1.18), captan (OR 1.21), chlorothalonil (OR 1.22), hymexazol (OR 2.22).
23	Rashidi et al. (2022)	Irán	Estudio transversal (n = 45; 28 expuestos/formuladores)	Todos hombres. Edad media: 37.4 años (expuestos), 42.8 años (controles). No se reportan	Uso de EPP reportado (ropa resistente a	100% de los expuestos manipulaban organofosforados (OPs):

			y 17 empleados administrativos como grupo control)	escolaridad ni IMC con detalle, pero ambos grupos fueron emparejados en altura, peso, IMC, tabaquismo y experiencia laboral.	químicos, guantes, botas, mascarillas tipo FFP2/FFP3). Rotación de tareas y ventilación localizada en planta también implementadas como medidas preventivas.	Diazinon, Chlorpyrifos, Malathion y Ethion. - No se evaluó exposición individual ni se cuantificaron niveles en aire o sangre. - Todos trabajaban en formulación industrial de plaguicidas.
24	Jiménez Barbosa et al. (2023)	Colombia	Estudio transversal (casos y controles) (n = 100; 50 expuestos y 50 controles)	Edad: 21–45 años (media: 35.2 años); Sexo: 82% mujeres; Educación: primaria (38.5%), secundaria (44.2%), técnica (15.4%), universitaria (1.9%); Peso: no reportado	Uso de EPP exigido por ley, pero baja adherencia reportada; sin registros de frecuencia de uso	100% del grupo expuesto usó plaguicidas: -Insecticidas: clorpirifós (OP), methamidophos (OP); -Herbicidas: picloram; -Fungicidas: Citrolife; -Carbamatos: antracol. Exposición en mezcla y tareas rotativas

						(mezcla, aplicación y limpieza de equipos).
25	Jiménez-Barbosa et al. (2024)	Colombia	Estudio observacional transversal analítico (n=38: 18 expuestos, 20 no expuestos)	Expuestos: hombres, edad promedio 31 años ($SD \pm 5.68$); no expuestos: 12 hombres y 8 mujeres, edad promedio 27 años ($SD \pm 7.05$); todos trabajadores rurales de cultivos de papa con ≥ 1 año de experiencia. No se reportan datos de grado de instrucción ni peso.	No reportado	100% expuestos a plaguicidas: - Organofosforados (OPs): Profenofos, Carbosulfan - Carbamatos (CAs) -Piretroides (PIs): Bifenthrin, Cypermethrin Uso promedio: OPs 22 veces, CAs 22 veces, PIs 16 veces en 4 semanas. Promedio de años de exposición: 12.6 años (rango 4–22).

ANEXO 4. EFECTOS NEUROTÓXICOS ASOCIADOS A EXPOSICIÓN DE PLAGUICIDAS

Nº	Autor (año)	País	Plaguicidas (Porcentaje de expuestos)	Efectos neurotóxicos asociados a exposición(instrumentos utilizados: análisis de laboratorio o uso de otras herramientas)	Otros efectos reportados
1	Stokes et al. (1995)	Estados Unidos	100% expuestos a organofosforados (OPs); 86% usaron Guthion (azinfos-metil) durante los dos años anteriores; también fosfamidón, clorpirifós, fosmet, diazinón; media de exposición: 14 años	Vibration threshold sensitivity (umbral de sensibilidad vibratoria) en manos y pies mediante Vibratron II a 120 Hz. Evaluaciones repetidas durante y fuera de temporada. Validación de exposición aguda con metabolito urinario DMTP (dimetiltiotiofosfato, marcador de exposición a Guthion). Comparación con 68 controles pareados por edad, sexo y condado. Resultados: umbrales de vibración significativamente más altos en manos (dominante $p = 0.00$; no dominante $p = 0.04$), indicando disfunción nerviosa periférica.	Cefaleas significativamente más frecuentes durante la temporada de aplicación (22.2% vs 8.8%, OR = 6.0, IC 95%: 1.01–77.6); otros síntomas no fueron significativos.

2	Steenland et al. (2000)	Estados Unidos	00% expuestos a clorpirifós (organofosforado); 34% también usaron clordano. 40% aplicaron en la semana previa.	Examen neurológico clínico; tests de conducción nerviosa (peroneal, sural, ulnar); pruebas NES (memoria, reacción, coordinación); vibrotacto (dedos y pies); pruebas de temblor y postural sway (equilibrio); pruebas visuales (agudeza, contraste, color); olfato (UPSIT); tests de destreza manual (pegboard); cuestionarios de síntomas (24 ítems); niveles urinarios de metabolito TCP (biomarcador de exposición).	Fatiga, confusión, problemas de memoria, irritabilidad, pérdida de fuerza muscular; peores resultados en prueba de equilibrio y pegboard; efectos más marcados en expuestos previamente envenenados con clorpirifós.
3	Kamel et al. (2003)	Estados Unidos	No se especifica tipo ni porcentaje exacto de plaguicidas; exposición inferida por historial de trabajo agrícola (≥ 1 mes).	Déficits neuroconductuales en pruebas de función cognitiva, psicomotora y de equilibrio. Instrumentos: batería de 8 pruebas neuroconductuales (BARS, Santa Ana, etc.).	Mayor afectación en trabajadores de helechos. Relación dosis-respuesta según años trabajados.
4	Stephens & Sreenivasan (2004)	Inglaterra	100% expuestos a organofosforados (clorpirifós)	Pruebas neuropsicológicas: ACTS (Syntactic Reasoning, Category Search), NES2 (Digit Span, Symbol-Digit, Simple Reaction Time), Cuestionarios (GHQ, SMQ), análisis de orina (metabolitos DEP/DETP) por cromatografía para confirmar exposición	Disminución de velocidad de procesamiento (latencia) en razonamiento sintáctico

5	Kamel et al (2007)	Estados Unidos	Plaguicidas en general - Insecticida (95%) - Fungicida (35%) - Herbicida(98%) - Fumigantes (23%) Organofosforados (91%), organoclorados (50%), carbamatos (61%), piretroides (28%)	Síntomas neurológicos (Cuestionario Q16, sobre síntomas de neurotoxicidad): La probabilidad de presentar > 10 síntomas neurológicos se incrementó con el uso insecticidas, fungicidas, y fumigantes. La probabilidad de presentar > 10 síntomas neurológicos se incrementó con el uso carbamatos, organofosfatos, organoclorinas, piretroides.	Síntomas neurológicos mas reportados: Cefalea 68% Fatiga 58% Insomnio 43% Ansiedad 52% Irritabilidad 37% Depresión 27% Parestesia 27% Nauseas 27% Problemas de memoria 24% Problemas con la concentración 20%
6	Mac Crawford et al. (2008)	Estados Unidos	100% de los participantes eran aplicadores con exposición a plaguicidas. Se evaluaron 49 compuestos: insecticidas (OPs, OC, carbamatos, piretroides), herbicidas, fungicidas y fumigantes. OPs y piretroides	Autorreporte de pérdida auditiva en entrevista telefónica. No se usaron pruebas clínicas ni de laboratorio. Modelos de regresión logística ajustados por ruido, solventes, metales, edad y otros	Pérdida auditiva asociada a exposición acumulada, intoxicación aguda, y hospitalización por plaguicidas.

			fueron los más asociados a efectos.		
7	Hoshino et al. (2008)	Brasil	100% expuestos a organofosforados: Folidol (33.3%), Tamaron (27.1%), Gramoxone (25%), Manzate (54.2%) (aunque este último es fungicida); productos clasificados como clase I (muy tóxicos)	-Vestibulometría con vectoelectrónistagmografía (VENG): 88.8% (16 de 18) presentaron síndrome vestibular periférico irritativo, asociado a hiperreflexia en prueba calórica y nistagmo posicional. -Audiometría tonal: 38.8% (7 de 18) presentaron hipoacusia sensorineural, con pérdida más común en 6000–8000 Hz. No se usaron marcadores biológicos ni electrofisiología.	Vértigo, náuseas, alteración del equilibrio, malestar general; percepción de salud afectada por químicos; 83.3% trabajaban >10 h/día sin EPP
8	Starks et al. (2012)	Estados Unidos	Estudio transversal basado en cohorte (n = 701 aplicadores de plaguicidas)	Se administraron ocho pruebas computarizadas del Sistema de Evaluación Neuroconductual, Versión 3 (NES3) y la prueba manual Grooved Pegboard (Lafayette Instruments, Lafayette, IN). Las pruebas NB fueron administradas por técnicos capacitados que desconocían el estado de exposición de los participantes. Entre las pruebas:	No reportado

				Rendimiento continuo, simbolo e dígito, golpeo de dedos, mano dominante, aprendizaje verbal auditivo, etc.	
9	Weisskopf (2013)	Francia	Plaguicidas en general - Insecticida (NR) - Fungicida (NR) - Herbicida(NR)	Depresión (autoreporte): No se reportó asociación con el uso de plaguicidas en general y depresión. Herbicidas (carbamato, dinitrofenol, ácido picolinico), y el tiempo de exposición se asoció a depresión.	Los participantes con enfermedad de Parkinson reportaron un incremento del riesgo de depresión con el uso de herbicidas tipi dinitrofenol. (HR:3.35 , IC95% 1.47-7.65)
10	Berent et al. (2014)	Estados Unidos	100% expuestos a clorpirifós (organofosforado)	Evaluación neuropsicológica (WRAT-3, MMSE, CANTAB, CogniSyst); pruebas de memoria, atención, velocidad motora, razonamiento, síntomas psiquiátricos (BSI); biomarcadores: TCPy en orina, BuChE y AChE plasmáticos. No se encontraron síntomas clínicos ni subclínicos de neurotoxicidad. Mejor desempeño inicial en memoria verbal (p=0.03), sin deterioro asociado a exposición.	No se reporta

11	Khan et al. (2014)	Egipto	100% expuestos a clorpirifós	Cuestionario modificado Q16	Síntomas neurológicos leves
12	Li et al. (2014)	China	Grupo de alta exposición: 155 agricultores (65.7%) aplicaron plaguicidas ≥ 50 veces en 3 años; predominan herbicidas y acaricidas, pocos insecticidas.	Examen neurológico físico estándar por neurólogos capacitados (reflejos, fuerza, sensibilidad, coordinación); cuestionarios de síntomas neuropáticos.	Entumecimiento/ hormigueo (OR 2.62), debilidad muscular, reflejos disminuidos, alteración sensibilidad vibratoria
13	Ophir et al. (2014)	Israel	100%; exposición ambiental de por vida a organofosforados	Estudios electrofisiológicos: Las comparaciones entre individuos con alta exposición ($n = 30$) y con baja-moderadamente exposición ($n = 30$) arrojaron diferencias significativas en las medias de las latencias distales ($3,7 \pm 1,0$ ms frente a $3,2 \pm 0,6$ ms, respectivamente; $p = 0,03$) y las amplitudes de onda ($7,1 \pm 5,0$ mV frente a $11,2 \pm 7,1$ mV, respectivamente; $p = 0,024$) en el nervio mediano derecho. De igual manera, la amplitud de onda del nervio sural se asoció con el grado de exposición ($5,41 \pm$	Síntoma más frecuente: hormigueo en los dedos (18%). Asociación significativa entre exposición acumulada y latencia/amplitud nerviosa. Síndrome del túnel carpiano atípico en hombres, sin relación con trabajo manual repetitivo.

				4,42 mcV frente a $277 \pm 9,70 \pm 7,81$ mcV, respectivamente; $p = 0,031$).	
14	Motsoeneng & Dalvie (2015)	Sudáfrica	Evaluación mediante metabolitos urinarios en mujeres rurales (vs urbanas): - OPs: TCPY (clorpirifós), DMP, DMTP, DEP, DETP - Piretroides: 3PBA, cis/trans-DCCA, DBCA (cypermethrin, permethrin, deltamethrin) % exacto no reportado, pero niveles significativamente mayores en mujeres agrícolas ($p < 0.05$)	Instrumentos: - Cuestionario de 29 síntomas neurológicos autoinformados (basado en estudios previos) - Análisis de regresión logística ajustada: asociación significativa entre metabolitos de OPs/piretroides y síntomas como: - Mareos - Dolor de cabeza - Debilidad muscular - Ansiedad Confusión	Alteraciones en el estado de ánimo, irritabilidad, fatiga, visión borrosa; síntomas neurológicos subclínicos asociados a mayor excreción urinaria de metabolitos
15	Campos et al (2016)	Brasil	72% de la población reportó exposición. Principales grupos: isoxazolidinona (80%), dinitroanilina (77%),	Cuestionario SRQ-20 (Self-Reporting Questionnaire) validado en Brasil para evaluar trastornos mentales comunes (cut-off ≥ 8). Se usó también autoinforme de diagnóstico médico de	Intoxicación aguda autoinformada, osteoartritis, inseguridad alimentaria, tabaquismo, consumo de alcohol

			dicarboximida (68%), glifosato (65%), piretroides (61%), OPs (53.7%)	depresión. El análisis multivariado mostró una probabilidad casi tres veces mayor de sentirse enfermo después del uso de plaguicidas entre los individuos con SRQ20 ≥ 8 puntos ($\phi=2.63$ IC del 95 %, 1,62-4,25 $p<0.001$) en comparación con aquellos con una puntuación <8.	
16	Koh et al. (2017)	Corea	55.5%; organofosforados y piretroides	Asociación significativa entre exposición a plaguicidas y síntomas depresivos. Instrumento: CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale). Análisis estadístico: OR ajustado = 2.33 (IC 95%: 1.40–3.88) para alta exposición.	OR ajustado = 5.83 (IC 95%: 1.80–18.86) en casos con intoxicación previa.
17	Hutter et al. (2018)	República Dominicana	100% expuestos a plaguicidas: - Herbicidas: Paraquat (todos), glyphosate, 2,4-D - Insecticidas: Cypermethrin (piretroide), Methomyl (carbamato)	Evaluaciones neuroconductuales con test Q16 modificado (síntomas subjetivos) y Mini-Mental State Examination (MMSE) (función cognitiva global) - Los expuestos reportaron significativamente más síntomas neuroconductuales (media Q16: 5.7 vs 3.4 en controles; $p = 0.007$).	Fatiga, debilidad muscular, cefaleas, dificultad para concentrarse; prácticas de riesgo: mezcla manual de plaguicidas, no cambio de ropa, almacenamiento inseguro.

			Usaban promedio de 5 plaguicidas por trabajador (máx 10)	- Peores puntajes en MMSE en expuestos (25.4 vs 27.2 en controles; $p = 0.02$), incluso después de ajustar por edad, educación y uso de alcohol. - Asociación significativa entre mezcla de plaguicidas y deterioro cognitivo leve.	
18	Lucero et al. (2019)	Chile	100% expuestos a inhibidores de acetilcolinesterasa, principalmente organofosforados (OPs): clorpirifós y diazinon	Instrumento validado: Cuestionario de síntomas neurotóxicos (NSQ) versión chilena – 16 ítems, escala tipo Likert – Evaluación de síntomas en dominios: cognitivo, motor, sensorial y afectivo Análisis psicométrico: alta consistencia interna ($\alpha = 0.923$); diferencias significativas entre trabajadores agrícolas y no agrícolas en puntuaciones NSQ → Se confirma utilidad del cuestionario como herramienta de detección de síntomas neurotóxicos en poblaciones expuestas a OPs	15% reportó síntomas agudos recientes (mareos, fatiga, náuseas, visión borrosa); 7.7% con historia de intoxicación previa por plaguicidas

19	Serrano-Medina et al. (2019)	Mexico	100% expuestos a mezclas de insecticidas organofosforados (OPs), incluyendo: malatión, dicofol, metil paratión, clorpirifós, phosmet, azinfos-metil, methamidofos; sin precisión individual del % por compuesto	Evaluación clínica con el test psiquiátrico MINI (DSM-IV) para diagnóstico de depresión, ansiedad y riesgo suicida; análisis de sangre para actividad de acetilcolinesterasa (AChE) usando el método de Ellman modificado por Worek; actividad de AChE fue significativamente menor en expuestos con diagnóstico psiquiátrico ($p < 0.001$); mayor inhibición de AChE se asoció con mayor riesgo de suicidio (OR = 5.32; IC 95%: 2.37–11.93)	Dolor de espalda (64.3%), entumecimiento (51.4%), mareos (51.4%), dolor de hombros (48.6%), molestias abdominales, insomnio, disnea
20	Anger et al. (2020)	Egipto	100% expuestos a clorpirifós (CPF) (organofosforado); también expuestos a piretroides	Trail Making Test A y B: pruebas de función ejecutiva, velocidad de procesamiento y atención; biomarcadores: TCPy urinario, AChE y BuChE en sangre	Déficits cognitivos persistentes incluso 1.5 meses post exposición; diferencia de desempeño según el cargo/exposición
21	Fuhrmann et al. (2021)	Uganda	72% expuestos a ≥ 1 ingrediente activo; más usados: glifosato (77%), cipermetrina (58%), mancozeb (52%), profenofos	Evaluación neuroconductual mediante 11 pruebas que abarcan 5 dominios cognitivos (memoria visual, atención, lenguaje, función motora y ejecutiva). Ej: BVRT, Trail Making, Digit Span, etc.	No reporta otros efectos físicos o clínicos distintos de lo neuroconductual

22	Andrew et al. (2021)	Estados Unidos	Exposición ambiental estimada por ubicación a 423 plaguicidas; no se reporta % exacto, pero se destacan como significativamente asociados: -Herbicidas: paraquat, glyphosate, 2,4-D - Insecticidas: chlorpyrifos, carbaryl, permethrin -Fungicidas: mancozeb, captan, chlorothalonil, hymexazol	Asociación estadística entre exposición ambiental y diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA): -Instrumento principal: modelo logístico multinivel ajustado con datos de exposición por ubicación geográfica combinados con datos clínicos de pacientes. -Odds Ratios (OR) ajustados para cada pesticida. - Validación en una segunda cohorte. -Permethrin (OR = 2.14) y hymexazol (OR = 2.22) mostraron los riesgos más elevados.	No se reportaron síntomas individuales; enfoque en ELA como desenlace clínico
23	Rashidi et al. (2022)	Iran	100% expuestos a organofosforados (OPs): Diazinon, Chlorpyrifos, Malathion, Ethion Todos los participantes del grupo expuesto trabajaban en la	Evaluación neuroconductual mediante pruebas estandarizadas: - Digit Span Test (DST): memoria de trabajo - Stroop Color Word Test (SCWT): atención y procesamiento ejecutivo	Reducción en volumen espiratorio forzado (FEV1/FVC) y flujo espiratorio pico (PEF); síntomas respiratorios leves (tos, disnea); no se cuantificó colinesterasa.

			formulación industrial de plaguicidas.	– Puntuaciones significativamente menores en expuestos en ambas pruebas comparado con controles (DST: $p = 0.002$; SCWT: $p = 0.011$) Indica deterioro en memoria de trabajo y control inhibitorio asociado a exposición ocupacional crónica a OPs.	
24	Jiménez Barbosa et al. (2023)	Colombia	100% del grupo expuesto (50 trabajadores); uso de: organofosforados (clorpirifós, methamidophos), carbamatos (antracol), herbicidas (picloram), fungicidas (citrolife)	Cuestionario modificado Q16 (síntomas neurotóxicos, validado en español)	No reporta
25	Jiménez- Barbosa et al. (2024)	Colombia	100% expuestos a plaguicidas agrícolas: -Organofosforados (OPs): Profenofos -Carbamatos (CAs): Carbosulfan	Evaluación pupilar (mesópica y escotópica) con autorrefractómetro Huvitz HRK-7000: tamaño pupilar significativamente menor en expuestos (mesópica: $p < 0.002$; escotópica: $p < 0.003$). Cuestionario Q16 modificado (neurotoxicidad): puntaje significativamente mayor en expuestos	Cambios pupilares (miosis), alteración visual funcional; se proponen como biomarcadores de exposición crónica.

			-Piretroides (PIs): Bifenthrin, Cypermethrin Promedio de exposición: 12.6 años (rango: 4–22 años)	(49.85 ± 8.94) vs no expuestos (27.25 ± 8.86), $p \leq 0.0001$. Análisis de colinesterasa (AChE) en sangre: menor actividad en expuestos (3381 U/L ± 1306) vs no expuestos (4765 U/L ± 1300), $p = 0.008$. Correlaciones significativas: menor AchE mayor neurotoxicidad y menor tamaño pupilar.	
--	--	--	---	---	--

ANEXO 5 . EFECTOS NEUROTÓXICOS SEGÚN TIPO DE PESTICIDA

Nº	Autor (año)	País	Insecticida	Fungicida	Herbicida	Otros efectos reportados
1	Stokes et al. (1995)	Estado Unidos	Organofosforado como Guthion (azinfos-metil, 86%), Resultados estadísticamente significativos: Mano dominante: $p = 0.00$ Mano no dominante: $p = 0.04$ (Indica pérdida de sensibilidad vibratoria: disfunción nerviosa periférica subclínica fosfamidón, clorpirifós, fosmet, diazinón; usados para fumigar manzanos	Mencionados como usados por agricultores pero no se especifican en el estudio	Mencionados como usados por agricultores pero no se especifican en el estudio	Cefalea más frecuente durante temporada de exposición (OR = 6.0; IC 95%: 1.01–77.6); deterioro sensorial en manos; alteración umbral de vibración (neurotoxicidad periférica subclínica)
2	Steenland et al. (2000)	Estados Unidos	Clorpirifos síntomas neurologicos autoinformados:	No reportado	No reportado	Subgrupo con intoxicación previa por clorpirifós (n=8):

			Fatiga (p=0.0002) Tensión (p=0.01) Pruebas objetivas (motoras y sensoriales): Prueba de pegboard (coordinación manual): Mano dominante: p = 0.005 (vs. empleados estatales) Mano no dominante: p = 0.02 (vs. estatales) Postural sway (equilibrio corporal): Longitud de oscilación sobre superficie dura con ojos abiertos: p = 0.04			Este grupo mostró deterioros significativos en: Sensibilidad vibratoria en muñeca (p = 0.003) Sensibilidad al pinchazo en pierna (p = 0.002) Test de pegboard mano no dominante (p = 0.01) Test de atención continua (NES) (p = 0.0001) Autoevaluaciones de fatiga, tensión, confusión, depresión, enojo (p < 0.05)
3	Kamel et al. (2003)	Estados Unidos	No especifica tipo	No especifica tipo	No especifica tipo	Déficits en memoria, atención, función motora y equilibrio. Mayor afectación en trabajadores con más años de exposición y en cultivo de helec

4	Stephens & Sreenivasan (2004)	Inglaterra	Disminución significativa en velocidad de procesamiento en frases negativas (ACTS Syntactic Reasoning): $F(1,91)=7.507$, $p=0.012$	No reportado	No reportado	No reportado
5	Kamel (2007)	Estados Unidos	Asociación con presencia de Mas de 10 síntomas durante el año antes del estudio: Organofosforado (OR:1.5 IC 95% 1.3-1.7) Organoclorado (OR:1.7 IC 95% 1.6-1.9) Carbamato (OR:1.4 IC 95% 1.3-1.6) Piretroide (OR:1.3 IC 95% 1.2-1.4)	Asociación con presencia de Mas de 10 síntomas durante el año antes del estudio OR:1.3 IC 95% 1.2-1.4	Su asociación no fue estadísticamente significativa.	No se reportaron
6	Mac Crawford et al. (2008)	Estados Unidos	Organofosforados (OPs): fonofós, diazinón, forato y terbufos presentaron Asociación débil pero positiva entre exposición acumulada y pérdida auditiva. Categoría más alta de exposición (>175 días): OR = 1.19 (IC 95%: 1.04–1.35)	Ziram, captan, maneb, metalaxil, etc. Asociación débil pero positiva entre exposición acumulada y pérdida auditiva..No se observó asociación significativa	2,4-D, atrazina, metribuzin, paraquat, alachlor, glyphosate, etc. No se observó asociación significativa	Pérdida auditiva (autorreporte); mayor riesgo si hubo intoxicación, hospitalización o eventos de alta exposición

7	Hoshino et al. (2008)	Brasil	Solo establece correlación descriptiva Folidol (33.3%), Tamaron - Metil paration(27.1%) organofosforados de alta toxicidad (clase I)	Solo establece correlación descriptiva Manzate- Mancozeb (54.2%) Clase III	Solo establece correlación descriptiva Gramoxone - Paraquat(25%) Clase I	Vértigo, náuseas, inestabilidad postural, alteración auditiva (hipoacusia sensorineural en 38.8%), percepción negativa del estado de salud, fallas en uso de EPP (77.8%)
8	Starks et al. (2012)	Estados Unidos	Organofosforados: -Clorpirifos Tablero perforado ranurado ($\beta=3.47$ SE=1.53 $p<0,05$) -Etoprop Dígito Símbolo ($\beta=-3.66$ SE=1.84 $p<0,05$). -Malation CPT Rendimiento continuo ($\beta=-6.13$ SE=3.62 $p<0,05$) Carbamato: No se observaron asociaciones adversas estadísticamente significativas entre el uso del pesticida carbamato y los resultados adversos de la prueba NB	No reportado	No reportado	Después del ajuste por edad y educación, los trabajadores expuestos ocupacionalmente a plaguicidas organofosforados se desempeñaron significativamente peor que los trabajadores no expuestos en seis de las 12 pruebas , incluidas las partes Dígito-Símbolo y Trailmaking

9	Weisskopf (2013)	Francia	Su asociación no fue estadísticamente significativa.	Su asociación no fue estadísticamente significativa.	Depresión Carbamato (HR:4.44 , IC95% 1.07-18-5) Dinitrofenol (HR: 3.35, IC95% 1.47-7.65) Ácido picolinico (HR:3.07 , IC95% 1.05-8.92) Tiempo de exposición mayor a 19 años (HR:2.31 , IC95%1.05-5.10)	En los análisis de tendencias, el cociente de riesgo para 10 años de exposición a herbicidas fue de 1,34 (IC del 95 %: 1,01; 1,76) y para 100 horas de exposición a herbicidas fue de 1,25 (IC del 95 %: 1,00; 1,55).
10	Berent et al. (2014)	Estados Unidos	Clorpirifós (organofosforado) No se reportaron efectos neurotóxicos detectables	No reportado	No reportado	Sin efectos neurotóxicos detectables tras exposición crónica; mejor rendimiento inicial en memoria verbal

11	Khan et al. (2014)	Egipto	Asociación positiva y significativa Clorpirifós con todos los dominios de síntomas: Conductuales/Afectivos: $\beta = 2.80$, $p = 0.004$ Autonómicos: $\beta = 3.24$, $p = 0.002$ Cognitivos: $\beta = 5.27$, $p < 0.001$ Motores: $\beta = 1.67$, $p = 0.03$ Cambio en actividad de BChE (sangre) Asociación significativa con síntomas: Conductuales/Afectivos: $\beta = -12.26$, $p = 0.04$	No se reporta	No reporta	El estudio demuestra una fuerte asociación entre el biomarcador de exposición (TCPy) y la aparición de síntomas neurológicos, particularmente durante la temporada de aplicación de clorpirifós. La actividad colinesterásica (especialmente BChE) también mostró relación con síntomas, aunque de menor fuerza estadística.
----	-----------------------	--------	---	---------------	------------	---

			Cognitivos: $\beta = -13.56$, $p = 0.07$ (marginal) Sensoriales: $\beta = 4.94$, $p = 0.001$ Temporales/no específicos (ej. fatiga, dolor de cabeza): $\beta = 3.64$, $p < 0.001$			
12	Li et al. (2014)	China	Raramente utilizados	No reportado	Principal asociación estadística significativa fue entre el uso intensivo de plaguicidas (≥ 50 aplicaciones en 3 años) y la presencia de síntomas de adormecimiento o cosquilleo (numbness or prickling) en extremidades:	Otros hallazgos con significancia marginal: Pérdida de fuerza muscular: OR = 3.54, $p = 0.08$ Alteración de sensibilidad vibratoria: OR = 2.53, $p = 0.10$

					Odds Ratio (OR): 2.62Intervalo de Confianza (95% CI): 1.08–6.36 p = 0.03	
13	Ophir et al. (2014)	Israel	Las comparaciones entre individuos con alta exposición (n = 30) y con exposición baja a moderada (n = 30) arrojaron diferencias significativas en las medias de las latencias distales ($3,7 \pm 1,0$ ms frente a $3,2 \pm 0,6$ ms, respectivamente; p = 0,03) y las amplitudes de onda ($7,1 \pm 5,0$ mV frente a $11,2 \pm 7,1$ mV, respectivamente; p = 0,024) en el nervio mediano derecho. De igual manera, la amplitud de onda del nervio sural se asoció con el grado de exposición al organofosforado ($5,41 \pm 4,42$ mcV frente a $9,70 \pm 7,81$ mcV, respectivamente; p = 0,031).	No reportado	No reportado	La velocidad de conducción nerviosa (VCN) en los nervios sensoriales medianos fue significativamente más lenta (p = 0,046) en este grupo sintomático ($49,0 \pm 6,5$ m/s) en comparación con el grupo asintomático ($55,16 \pm 8,0$ m/s). La correlación entre la amplitud y la latencia distal en los nervios mediano y tibial, y la edad, fue significativa en la mayoría de los parámetros neurofisiológicos.

14	Motsoeneng & Dalvie (2015)	Sudafri ca	Organofosforados (OPs): clorpirifós (TCPY), asociados con ($p < 0.05$): – Dolor de cabeza – Visión borrosa – Ansiedad – Debilidad muscular –dimetoato (DMP, DMTP); mostró Piretroides: permethrin, cyfluthrin, deltamethrin (3PBA, cis/trans-DCCA, DBCA) asociado a ($p < 0.05$) : – Mareos – Temblor en las manos – Confusión	No reportado	No reportado	Síntomas neurológicos autoinformados: mareos, dolor de cabeza, debilidad muscular, ansiedad, confusión, irritabilidad, visión borrosa, fatiga.
----	----------------------------	---------------	--	--------------	--------------	---

15	Campos et al. (2016)	Brasil	Piretroides Se encontró asociación significativa con Depresión autoinformada: OR = 1.80 (IC 95%: 1.01–3.21) Organofosforados No se encontró asociación organochlorados No se encontró asociación	Dicarboximida No se encontró asociación	Se observó una probabilidad casi siete veces mayor de exposición a alcohol alifático en individuos con trastornos mentales comunes (SRQ-20 $\geq$ 8), con una OR = 6.90 (IC 95%: 1.73–27.53). Además, se observó una asociación positiva entre el uso de alcohol alifático y depresión autoinformada, con una OR = 1.99 (IC 95%: 1.04–3.83).	Trastornos mentales comunes, depresión autoinformada, intoxicaciones agudas, uso limitado de EPP, exposición antes de los 15 años
----	----------------------	--------	---	--	--	--

16	Koh et al. (2017)	Corea	Síntomas depresivos asociados a exposición alta (OR ajustado = 2.33); intoxicación previa: OR = 5.83	No reportado	No reportado	No reportado
17	Hutter et al. (2018)	República Dominicana	Cypermethrin (piretroide), No se evaluó individual Methomyl (carbamato) no se evaluó individual	No reportado	Paraquat (100%), no se evaluó individual Glyphosate, 2,4-D no se evaluó individual	La exposición a mezclas de plaguicidas, incluyendo los anteriores, estuvo significativamente asociada a síntomas neurotóxicos y deterioro cognitivo leve, pero no se determinó cuál pesticida fue el principal responsable. Síntomas neuroconductuales: fatiga, debilidad, cefaleas, pérdida de concentración; bajo uso de EPP; prácticas de riesgo como mezclas manuales y almacenamiento inseguro de plaguicidas.

18	Lucero et al. (2019)	Chile	Clorpirifós Diazinon El grupo agrícola tuvo síntomas neurotóxicos significativamente más altos ($p < 0.05$) que los controles. No se informó un odds ratio ni análisis por pesticida específico.	No reportado	No reportado	El estudio sugiere una relación significativa entre exposición crónica a OPs (incluyendo clorpirifós y diazinon) y la presencia de síntomas neurotóxicos subclínicos, aunque no atribuye los efectos a un pesticida en particular.
19	Serrano-Medina et al. (2019)	Mexico	Riesgo de suicidio y exposición a Organos fosforados Odds Ratio (OR): 5.32 Intervalo de Confianza 95% (IC): 2.37–11.93 $p < 0.001$	No reportado	No reportado	Dolores músculo-esqueléticos (espalda, hombros), entumecimiento, mareos, insomnio, disnea, molestias abdominales; riesgo aumentado de depresión y suicidio (OR = 5.32)
20	Anger et al. (2020)	Egipto	Clorpirifós (CPF) Se encontró una asociación significativa entre el cargo laboral (como proxy de exposición crónica a CPF) y el desempeño	No reporta	No reporta	No reporta

			en Trail Making A y B: Aplicadores (exposición más alta) tuvieron los peores tiempos. Técnicos (exposición intermedia) tuvieron tiempos intermedios. Ingenieros (exposición más baja entre los expuestos) tuvieron mejor desempeño que los anteriores. Controles (sin exposición) fueron los más rápidos.			
21	Fuhrmann et al. (2021)	Uganda	Organofosforados (profenofos, clorpirifós, dimetoato, diazinon, dichlorvos), piretroides (cipermetrina, lambda-cialotrina, permetrina), carbamatos (carbaril, carbofurano) No se encontró asociación	Mancozeb No se encontró asociación	Glifosato, Una mayor exposición anual al glifosato se asoció con puntuaciones más bajas en la Prueba de Retención Visual de Benton (coeficiente de pendiente por aumento	Deterioro en funciones neuroconductuales: memoria visual, atención, lenguaje, función motora y ejecutiva (medido con 11 test neuropsicológicos)

					del RIQ en EIS [95 % BCI] -0,10 [-0,24; 0]; MIP = 0,66) Paraquat No se encontró asociación	
22	Andrew et al. (2021)	Estados Unidos	Chlorpyrifos (OR = 1.46 p=<0.001 IC 95% 1.19 – 1.78) Carbaryl (OR = 1.32 p=<0.001 IC 95% 1.3 – 1.94), Permethrin (OR = 2.14 p=<0.001 IC 95% 1.74 – 2.64)	Mancozeb (Sin significancia) Captan Sin significancia Chlorothalonil Sin significancia Hymexazol Sin significancia	Glyphosate (OR = 2.02 p=<0.001 IC 95% 1.64 – 2.49), 2,4-D (OR = 1.68 p=<0.001 IC 95% 1.38 – 2.06), Paraquat (OR = 1.53 p=<0.001 IC 95% 1.25 – 1.87)	Este estudio evaluó la relación entre exposición crónica a plaguicidas y el diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), sin analizar otros síntomas neurológicos ni toxicidad aguda.

23	Rashidi et al. (2022)	Iran	No se diferenciaron los efectos: Diazinon, Chlorpyrifos, Malathion, Ethion (todos insecticidas OPs) deterioro cognitivo leve medido mediante pruebas neuropsicológicas estandarizadas ($p < 0.05$).	No se reportó	No se reportó	Deterioro cognitivo leve (memoria de trabajo, atención ejecutiva); ↓ FEV1/FVC y PEF; síntomas respiratorios leves (tos, disnea)
24	Jiménez Barbosa et al. (2023)	Colombia	Clorpirifós y Methamidophos (ambos organofosforados, OPs) Síntomas neurotóxicos significativamente más altos según el cuestionario Q16 modificado ($p < 0.0001$). Niveles significativamente elevados de Sustancia P (SP) en lágrimas ($p < 0.0006$), lo que sugiere neuroinflamación ocular. Déficits funcionales visuales: reducción en contraste, discriminación cromática y percepción de movimiento y forma (todos con $p < 0.0001$).	Citrolife No se encontró asociación	Picloram No se encontró asociación	- Síntomas neurotóxicos (Q16)

25	Jiménez-Barbosa et al. (2024)	Colombia	Organofosforados: Profenofos – Menor actividad de AChE ($p = 0.008$) – Mayor puntaje neurotóxico Q16 ($p \leq 0.0001$) – Pupilas más pequeñas bajo luz mesópica ($p < 0.002$) y escotópica ($p < 0.003$) – Correlación negativa entre años de exposición y tamaño pupilar ($p < 0.05$) Carbamatos: Carbosulfan No se reportó Piretroides: Bifenthrin, Cypermethrin No se reportó	No reportado	No reportado	Los efectos neurotóxicos (miosis, menor AChE, síntomas Q16) fueron estadísticamente significativos en el grupo expuesto a una mezcla de OPs, carbamatos y piretroides.
----	-------------------------------	----------	--	--------------	--------------	--

