



**Neuropatías crónicas y factores de riesgo derivados de la exposición ocupacional a insecticidas organofosforados, revisión sistemática de la literatura, 2005 a 2018**

**Por**

**Diana Villamil Rojas**

**Alix Carolina Aldana**

**Antonio José Florez Alvarez**

**Trabajo presentado como requisito para optar por el  
título de Especialista en Salud Ocupacional  
Universidad del Rosario**

**Bogotá D.C., 2018**

**Neuropatías crónicas y factores de riesgo derivados de la exposición ocupacional a insecticidas organofosforados, revisión sistemática de la literatura, 2005 a 2018**

Estudiantes:

**Diana Villamil Rojas**

**Alix Carolina Aldana**

**Antonio José Florez Alvarez**

Directora:

**Marcela Varona-Uribe**

**Especialización en Salud Ocupacional  
Universidad del Rosario**

**Bogotá D.C., 2018**

## **Neuropatías crónicas y factores de riesgo derivados de la exposición ocupacional a insecticidas organofosforados, revisión sistemática de la literatura, 2005 a 2018**

Diana Villamil Rojas, Alix Carolina Aldana y Antonio José Florez Alvarez.

### **RESUMEN**

**Introducción:** Los insecticidas organofosforados son plaguicidas ampliamente usados en diversos cultivos y por lo tanto su disponibilidad es aceptada en cualquier lugar. El contacto con estos insecticidas puede provocar severas complicaciones neurológicas en el ser humano que afectan especialmente los nervios periféricos y que puede generar grandes complicaciones en el Sistema Nervioso Central (SNC).

**Objetivo:** Caracterizar las neuropatías crónicas y factores de riesgo derivados de la exposición ocupacional a insecticidas organofosforados.

**Materiales y métodos:** Se llevó a cabo una revisión de la literatura de los años 2005 a 2018, empleando las bases de datos Medline, Gateway, Toxnet, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Controlled Trials Registry (CCTR), PUBMED, en idiomas inglés y español y usando las palabras claves "Insecticidas Organofosforados", "Exposición ocupacional", "Exposición a insecticidas" "Neuropatías" y "Complicaciones neurológicas crónicas por exposición a insecticidas. Todos los artículos revisados e incluidos estaban a texto completo.

**Resultados:** Se seleccionaron 13 artículos, todos con exposición a organofosforados, se evaluaron complicaciones neurológicas crónicas en donde se establecieron alteraciones neuropsicológicas como el deterioro de las funciones cognitivas ( Menor desempeño en la escala de inteligencia de Wechsler para Adultos, en comprensión verbal y en velocidad de procesamiento), ansiedad y depresión; además de neuropatías como: Polineuropatía sensitiva-motora de predominio axonal, riesgo aumentado trastornos neurodegenerativo (Enfermedad de Parkinson y en menor relación con el Alzheimer) en trabajadores que tienen una exposición a insecticidas organofosforados (IOF) y se identificaron los siguientes factores de riesgo: Edad (Mayor a 50 años), ocupación (Agricultor) y género (Masculino) con el fin de orientar parámetros

para la realización de programas de vigilancia epidemiológica para el seguimiento de la población ocupacionalmente expuesta al igual que medidas de prevención y control.

**Conclusiones:** Dentro de la revisión sistemática se evidencia que los cuadros de intoxicación con organofosforados constituyen un serio problema de salud pública en diversas partes del mundo, existe una fuerte relación entre la exposición de organofosforados y la aparición de enfermedades crónicas principalmente neurológicas como la polineuropatía periférica.

## **PALABRAS CLAVES**

Organophosphorus Insecticides, Occupational Exposure, Intoxication by Organophosphorus Insecticides, Neuropatía por insecticida organofosforado IOF, neuropatía retardada.

## **INTRODUCCION**

Los insecticidas organofosforados son plaguicidas ampliamente usados en diversos cultivos y por lo tanto su disponibilidad es aceptada en cualquier lugar. Según Hurtado y Gutiérrez<sup>(1)</sup>, una intoxicación producida por la absorción de estos IOF es una situación clínica seria que debe ser atendida con detenimiento y recibir un tratamiento adecuado, si no se hace a tiempo, se puede generar un colapso respiratorio que puede ser la causa de muerte en muchos casos. Estos insecticidas pueden tener varias vías de entrada. La primera de ellas es la respiratoria, es una de las vías más frecuentes de intoxicación por exposición ocupacional generando una sintomatología de aparición muy rápida. La absorción digestiva es la menos común y generalmente se da en casos de intoxicaciones involuntarias e incluso en casos de intentos suicidas. La absorción cutáneo-mucosa, también se da de manera frecuente por la exposición ocupacional y en estos casos la evolución de los síntomas depende de la liposolubilidad del producto<sup>(2)</sup>.

De acuerdo con el National Institute of Neurological Disorders, el contacto con los Insecticidas Organofosforados (OIF) puede provocar severas complicaciones neurológicas en el ser humano que afectan especialmente los nervios periféricos y que puede generar grandes complicaciones en el

Sistema Nervioso Central (SNC), algunas de ellas son manifestaciones neurológicas leves por intoxicación aguda, el síndrome intermedio que se manifiesta 3 a 4 días después de la intoxicación aguda, la Neuropatía Retardada que se produce entre las 2 o 4 semanas e incluso puede aparecer meses después de la exposición y se manifiesta con síntomas cada vez más graves y finalmente las alteraciones neuropsicológicas de la Intoxicación Crónica.

Este tipo de intoxicaciones por Insecticidas Organofosforados IOF no son algo nuevo, ya que el uso de estos ha sido recurrente a lo largo del tiempo. De acuerdo con Smith y cols<sup>(3)</sup>, los primeros casos de complicaciones neurológicas crónicas se manifestaron a finales del siglo XIX en pacientes de tuberculosis afectados por fosfato de Creosota. Estos primeros casos no fueron diagnosticados como neuropatías producidas por contacto con insecticidas en un principio, pero aproximadamente 30 años después se hizo un análisis de la similitud de las afectaciones neurológicas con fosfato de Creosota y las producidas por el contacto con el Triortocresil Fosfato. Sin embargo, los casos se incrementarían para los años 1929 -1930, donde se presentaron más de 20.000 casos de intoxicación por ingerir la bebida Jamaica Ginger Jake en Estados Unidos, una bebida popular durante la Ley Seca. Para este caso, el Triortocresil Fosfato fue utilizado para obtener un color parecido al de la bebida Jamaica Ginger Natural y sería el elemento que provocó dichos casos de parálisis en las personas que la consumieron<sup>(4)</sup>.

Los casos por Neuropatías crónicas por el contacto de IOF se presentan especialmente en la actividad agrícola, cuando no existe una manipulación adecuada de los mismos, o cuando no se usan las medidas adecuadas para proteger la salud de los trabajadores. Colombia es un país donde la agricultura es una fuente principal de ingreso y trabajo informal. Muchas familias se dedican al cultivo de diferentes alimentos para el consumo de los colombianos usando estos plaguicidas. Sin embargo, el uso de plaguicidas inhibidores de colinesterasa como los organofosforados, constituyen el grupo de insecticidas más frecuentemente utilizados en el control de plagas en los cultivos en Colombia. Más allá de esto, se hace una manipulación y aplicación inadecuada o inconsciente de estos insecticidas, provocando que su uso tenga un impacto mayor en la salud pública, que afecta directamente a los trabajadores expuestos al manejo de estos y de una manera indirecta a los consumidores finales<sup>(5)</sup>.

Es importante recalcar que a lo largo de la historia se han realizado múltiples estudios encaminados a explicar y evitar intoxicaciones agudas (síndrome colinérgico) y crónicas. Sin embargo, la intoxicación crónica (polineuropatía retardada), ha sido menos estudiada, debido a que la exposición a este tipo de sustancias generalmente se desarrolla en un cuadro agudo de intoxicación, es decir, que la sintomatología se presenta de manera inmediata (4 semanas máximo desde la intoxicación); sin embargo, sí cabe resaltar que la frecuencia de casos por intoxicación crónica va progresivamente en aumento<sup>(6)</sup>. Por tal motivo, la intoxicación crónica por IOF no puede pasar inadvertida, y sus consecuencias deben ser tomadas en consideración, y no por desconocimiento médico o del propio usuario, se deba aislar este tipo de casos. Más bien, sería importante conocer más de cerca los casos de intoxicación crónica, para que progresivamente no traigan consecuencias mortales a las personas.

La Organización Mundial de la Salud estima que cada año en el mundo se presentan unos 3 millones de casos de intoxicaciones agudas con plaguicidas, y la mayoría son causadas por insecticidas organofosforados de las cuales cerca de 220.000 tienen un desenlace fatal. Tan solo un promedio de 300.000 casos de intoxicación es derivado de una exposición ocupacional accidental. Por tal motivo, se ha establecido que la exposición a este tipo de sustancias es un problema de salud pública que va en aumento y que no debe ser subestimado. En los países de América Latina y el Caribe es más común el uso de este tipo de insecticidas debido a las variaciones de clima y a que la actividad agrícola es una de las mayores actividades económicas. Sin embargo, en países subdesarrollados ascienden a 25 millones los casos de Intoxicación Aguda por Plaguicida (IAP) de origen ocupacional al año. Las cifras se basan en frecuencias de hospitalizaciones y se cree que son una subestimación de la situación real. La incidencia de las intoxicaciones por plaguicidas, frecuentes en estos países, se ha duplicado en los últimos diez años y por cada caso de intoxicación detectado se presume que existen tres o cuatro casos no denunciados<sup>(7)</sup>.

Por otro lado, distintos trabajos de investigación en Centro América revelan que el subregistro (casos de intoxicación por organofosforados, de cualquier grado de severidad, que no quedan registrados en las estadísticas de los Servicios Oficiales de Salud) oscila entre el 22% y el 32% y que el problema de las IAP es mucho más grave de lo que reflejan las cifras oficiales. Algunos de los factores que

contribuyen a esta situación son: bajo e inadecuado registro de intoxicaciones, difícil acceso de los campesinos a los servicios de salud, dificultad en el diagnóstico correcto de intoxicaciones y baja cobertura e inoperancia de los sistemas de información. Por lo tanto, el problema puede adquirir dimensiones globales peligrosas<sup>(8)</sup>.

De acuerdo con este planteamiento, se establece que la intoxicación por casos de exposición ocupacional de Insecticidas Organofosforados es cada vez más común debido al desconocimiento de las consecuencias en la salud que pueden provocar este tipo de sustancias químicas. Sin embargo, se ha dejado de un lado los casos por intoxicación crónica y se ha centrado la investigación en los casos de intoxicación aguda, pues la sintomatología se presenta de manera más rápida. Vale la pena conocer los casos que se dan por intoxicación crónica y la manera en la que se desarrollan en el ser humano, para llamar la atención sobre este gran problema de salud pública. Además, se requiere validar la eficiencia de la enzima esterasa neurotóxica como biomarcador de monitoreo biológico en la polineuropatía tardía, como una posible solución diagnóstica ante estos casos de intoxicación.

## **METODOLOGÍA**

Se llevó a cabo una Revisión Sistemática de Literatura (RSL) las cuales son conocidas como un diseño de investigación de nivel secundario, que tiene el propósito de reunir información y analizarla. Esta información que se recoge es especialmente de fuente primaria, es decir, estudios originales que tienen una evidencia científica comprobable.

Para este estudio basado en la revisión sistemática de la literatura en torno a las complicaciones neurológicas de carácter crónico en trabajadores con exposición ocupacional a insecticidas organofosforados, las bases de datos que se utilizaron fueron aquellas que proveían artículos científicos originales, considerados primarios. Las palabras claves de búsqueda fueron "Insecticidas Organofosforados", "Exposición ocupacional", "Exposición a insecticidas" y "Complicaciones neurológicas crónicas por exposición a insecticidas". Para validar los artículos recolectados, la búsqueda se centró en los siguientes motores de búsqueda: Medline, Gateway, Toxnet, Embase,

Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Controlled Trials Registry (CCTR), PUBMED.

La búsqueda se limitó a los artículos en los idiomas inglés y español, aunque no se estableció un número igual para cada idioma, se seleccionaron aquellos que eran más relevantes. Solo se consideraron los artículos publicados en los últimos 10 años. Para la etapa de análisis, siguiendo las recomendaciones de Sarduy (2007), se realizó una aproximación primaria en la que se analizó el título, el resumen (abstract) y conclusiones de cada uno de los documentos, se eligieron aquellos que mejor respondieron al objetivo de la revisión y finalmente, se tuvo en cuenta el tipo de diseño y criterios usuales de calidad de la evidencia para validar así la revisión sistemática de literatura.

Las variables empujadas en la revisión fueron: Independientes edad, oficio, población formal o informal, sexo. Y variables dependientes: tiempo de exposición, frecuencia y duración de la exposición de la actividad laboral en semanas y horas y tipo de trabajo rural o urbano.

## **RESULTADOS**

En la figura 1 se muestra el proceso de selección de los artículos identificados a través de la búsqueda sistemática, se identificaron 80 artículos inicialmente donde 34 no fueron concluyentes frente al tema seleccionado, posteriormente se realizó una revisión de los 46 artículos resultantes identificando 4 artículos duplicados, quedando con 42 artículos de los cuales luego de su lectura se analizaron y se descartaron 29 artículos por las siguientes razones: No se cumple con referenciación correcta n:4, artículo procedente de una fuente no fiable n: 3, artículo relacionado con estudio con animales n:12 y artículos no relacionados con la exposición ocupacional n:10, teniendo como resultado 13 artículos los cuales fueron elegidos para la extracción de datos.

### FIUJOGRAMA DEL PROCESO DE BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS

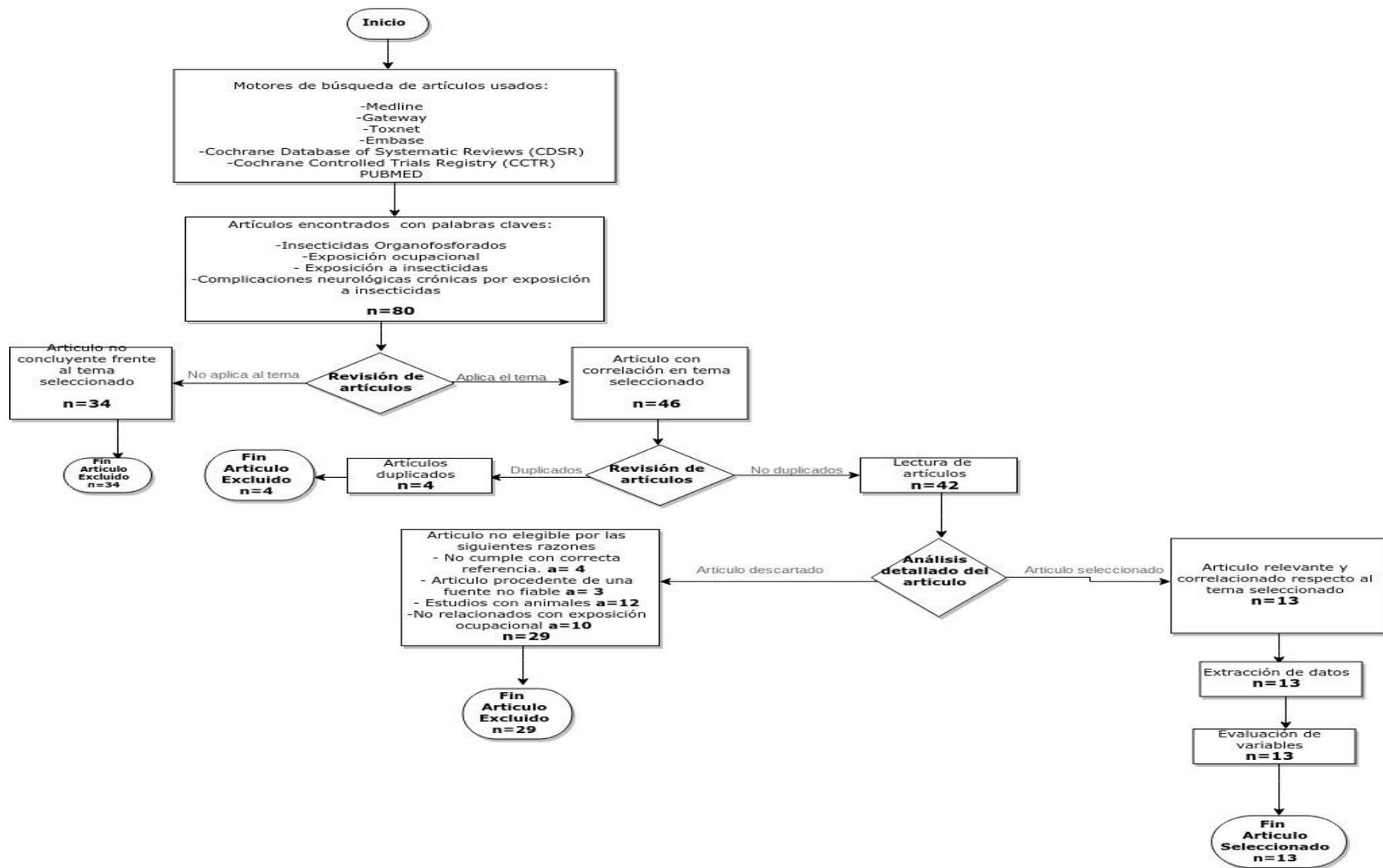


Figura 1

Según Muñoz M y Cols en Chile de 2016, desarrollaron un estudio de tipo transversal analítico con una muestra de 177 trabajadores: 93 agrícolas expuestos a plaguicidas organofosforados y 84 no agrícolas no expuestos a plaguicidas organofosforados, cuyo objetivo fue evaluar la exposición a plaguicidas organofosforados y el desempeño neuropsicológico y motor de trabajadores agrícolas y no agrícolas de la Región del Maule, Chile. Se administró una batería de 4 pruebas neuropsicológicas y examen físico neuromotor obteniendo los siguientes resultados: los trabajadores agrícolas expuestos tuvieron un menor desempeño en la escala de inteligencia de Wechsler para Adultos (WAIS-IV) en comprensión verbal ( $= -3,2$ ;  $p=0,034$ ), en velocidad de procesamiento ( $= -4,4$ ;  $p=0,036$ ) y en la escala total ( $= -4$ ;  $p=0,016$ ); sensibilidad discriminativa ( $=1$ ,  $p=0,009$ ) ajustada por años de educación o edad en comparación con los controles.

Por otro lado, López K y Cols en el año 2015, en Colombia desarrolló un artículo de investigación con una muestra de 99 trabajadores: 48 trabajadores de cultivo de arroz en Natagaima, 51 agricultores informales del cultivo de caña panelera y piña, cuyo objetivo fue identificar las condiciones de trabajo en las que se encuentran las poblaciones agrícolas de Natagaima y Puente Nacional asociando la percepción de los agricultores frente a las condiciones de higiene y conductas seguras asumidas durante el uso de plaguicidas. Las características de la población eran agricultores del municipio de Natagaima y Puente Nacional con rango de edad entre 17 y 78 años, concluyendo los siguientes resultados: el 86% de la población de Puente Nacional, usa más de una vez las mismas prendas, con las que aplican los plaguicidas, refiriendo olvido o poca relevancia frente a este hábito de higiene.

De los elementos de protección individual el respirador se constituye como el de menor utilización, registrando un 0% de uso en la población de Natagaima y sólo el 5,9% en la población de Puente Nacional. En promedio el 73,4% de la población agricultora, realiza disposición final de residuos de plaguicidas inadecuada, sólo el 26,6 % en promedio conocen el lugar dispuesto por los municipios para este fin.

En México Orozco I y Cols en el año 2005 realizaron un estudio de tipo transversal con una muestra de 24 Trabajadores, de los cuales 17 Trabajadores eran agrícolas expuestos y 7 no expuestos, con el objetivo de analizar la asociación entre la exposición crónica a insecticidas organofosforados con la presencia de neuropatía periférica y deterioro de las funciones cognitivas, en cuanto a las características poblacionales se incluyeron trabajadores que participaron en cualquier etapa del proceso de producción y uso insecticidas organofosforados donde se excluyeron aquellos con alteraciones en la función neurológica. Se obtuvieron los siguientes resultados: se encontró que el deterioro de las funciones cognitivas y los datos clínicos para neuropatía periférica fue mayor en el grupo expuesto a insecticidas organofosforados que en los controles ( $p < 0.05$ ). Además, se presentaron datos con tendencia en los parámetros de latencias, amplitudes y ondas F para la neuroconducción motora de miembros inferiores.

Según Grillo A y Cols en Chile de 2018 realizaron un estudio de tipo transversal analítico con una muestra de 113 trabajadores de los cuales 55 trabajadores agrícolas expuestos a Organofosforados y 58 no expuestos, cuyo objetivo fue estimar la relación entre exposición laboral a plaguicidas organofosforados y presencia de polineuropatía periférica en trabajadores de la Región del Maule, Chile. La población incluía trabajadores agrícolas con un mínimo de un año laboral ininterrumpido periodo 2014 – 2016. Los resultados que se aportan son: 26% del total de la muestra tenía polineuropatía, con un 38% de casos positivos para el grupo expuesto y un 14% para el grupo no expuesto. El riesgo de desarrollar polineuropatía periférica fue 3,6 veces mayor en los trabajadores expuestos a plaguicidas organofosforados que en los trabajadores no expuestos.

Por otro lado Mostafalou S y cols en Irán en el año 2013 realizaron una revisión sistemática cuyo objetivo era determinar efectos crónicos ante la exposición prolongada de insecticidas Organofosforados en el cual concluyeron los siguientes resultados: en cuanto a neuropatías crónicas derivadas de la exposición de insecticidas organofosforados en este artículo se describen meta-análisis publicados por Van der Mark en donde se identifica que dicha exposición puede llevar un

riesgo aumentado de la enfermedad de Parkinson u otros trastornos neurodegenerativo. Respecto a la revisión sistemática realizada en el artículo sobre el Alzheimer se evidencia que el papel de los insecticidas frente a dicha enfermedad es menor que en la de Parkinson, aunque es importante aclarar que dicho efecto depende de la dosis y exposición al producto. Con relación a otros trastornos neurológicos como la Esclerosis Lateral Amiotrófica en este artículo no se encuentra suficiente evidencia para poder catalogar la exposición de insecticidas organofosforados como factor de riesgo.

Takahashi N y Col en Japón en el año 2014 realizaron una revisión sistemática con el objetivo de estimar si existe o no una relación causal entre la exposición ocupacional al organofosforado y el deterioro neurológico o síntomas depresivos y obtuvieron los siguientes resultados: se revisaron 24 artículos, en total 6 de los 24 estudios incluyeron hombres y mujeres y solo un estudio solo mujeres, la edad promedio 30 años, 10 de los 24 estudios fueron sobre aplicadores de pesticidas. Tres estudios fueron sobre agricultores, 2 sobre criadores de ovejas y dos estudios fueron en Trabajadores de fábricas y trabajadores de invernaderos indirectos. Se realizó una evaluación indirecta con una entrevista o cuestionario y una evaluación directa que incluye una medición de metabolitos urinarios y acetilcolinesterasa, niveles en la sangre o una medida de organofosforados ambientales utilizando un parche y una bomba. Siete de los 24 estudios utilizaron métodos indirectos y seis estudios usaron los niveles de inhibición de la Acetilcolinesterasa en la sangre. Seis estudios utilizaron una combinación de métodos indirectos y biomarcadores. Tres estudios utilizaron biomarcadores y ambiente organofosforados. En todos los estudios se utilizaron muestras urinarias. Se evaluaron síntomas depresivos y deterioro cognitivo en 19 de los 24 estudios. Cinco estudios utilizaron el adulto Wechsler, cuatro estudios utilizaron el Sistema de Evaluación Neuroconductual (NES), dos estudios utilizaron la prueba de núcleo neuroconductual de la OMS los ocho estudios restantes usaron sus propias balanzas.

Cada uno de los estudios incluidos usó diferentes evaluaciones de exposición y se generaron diferentes resultados tanto en puntuaciones neurológicas como en síntomas depresivos, lo que dificulta la comparación exacta de los resultados. La mayoría de los estudios mostraron que los grupos expuestos tuvieron peores resultados que los grupos no expuestos; sin embargo, debido a

las pruebas neurológicas inconsistentes de las baterías, no hubo suficientes pruebas de agrupación para realizar un meta-análisis. Los hallazgos de esta revisión de la literatura indican que es necesario estandarizar la batería de pruebas neurológicas o neuropsicológicas y los métodos para medir la exposición a los organofosforados

Según Obregoso J y Cols en un estudio de caso en Perú en el año 2011, cuyo objetivo fue analizar un caso de Polineuropatía Retardada inducida por Organofosforados con exposición crónica y repetida. Se reporta caso de una paciente con antecedente de exposición durante 8 años a organofosforados, su ocupación es la preparación de plaguicidas (Parathion, Malathion y Aldrin), durante los meses de octubre, noviembre y diciembre de cada año, sin utilizar protección alguna. Los síntomas neurológicos, inician hace tres años en forma insidiosa, de curso progresivo; caracterizada por dolores osteomusculares generalizados. En los últimos dos meses refiere debilidad muscular y parestesias de predominio en miembros inferiores de forma simétrica, de inicio distal que dificulta la deambulación. En el examen físico Neurológico: Agotamiento y flacidez de los músculos distales de las extremidades especialmente en los pies y tobillos. Además, se acompaña de hipotrofia muscular de los cuatro miembros; anestesia y parestesia en "bota y guante" conclusión paciente con cuadriparesia predominio distal, los reflejos osteotendinosos, estiloradiales, cúbitos pronadores y Aquileo estaban abolidos. Los pies tenían posición en equino, la hipertesia en miembros. Motivo por el cual se demuestra que la Neurotoxicidad retardada es una complicación que se ha observado tras el contacto con organofosforados, como una polineuropatía sensitiva-motora de predominio axonal más que nerviosa, que se manifiesta en forma de parestesias y debilidad distal de las extremidades.

En un estudio descriptivo transversal realizado en Colombia en el año 2012 por Briceño L y Cols, en 59 trabajadores expuestos de los cuales eran 2 mujeres y 57 hombres, cuyo objetivo era establecer la relación entre los niveles de exposición a plaguicidas del grupo de los organofosforados, carbamatos y organoclorados y los hallazgos clínicos neurológicos sugestivos de compromiso neurológico periférico en personas expuestas ocupacionalmente a estos, se encontró que el 42 %

de la población tenía sospecha de neuropatía periférica a partir de los síntomas (Cefalea 32%, calambres 20% y mareo 19%) y el 92% a partir de los signos (Alteración de la sensibilidad profunda mediante prueba de vibración 88%, compromiso de los reflejos osteotendinosos 22%). este estudio permitió describir e identificar los insecticidas a los que están expuestos la población del Espinal cultivadora de arroz, el plaguicida identificado en sangre en su mayoría fue organofosforados, seguido de carbamatos y en menor medida organoclorados, posiblemente debido a la bioacumulación y biomagnificación, lo que se traduce en una contaminación ambiental exponiendo a sus efectos no solo la población laboral sino también al consumidor final, lo cual motiva a tomar medidas por parte del gobierno y de los empleadores.

En el 2007, en Estados Unidos London Z y Cols realizan una revisión de tema donde se discute la investigación clínica de sospecha de neuropatía tóxica, para revisar algunos de los tóxicos más comunes e identificar los métodos para establecer su causalidad, encontrando que la polineuropatía retardada es una axonopatía distal que afecta los nervios periféricos y los Tractos largos en la médula espinal. Los estudios de conducción nerviosa muestran evidencia de Neuropatía sensoriomotora sin ralentización de la conducción. Se cree que la fisiopatología de la neuropatía retardada es el resultado inducido por organofosforados es por la Modificación de una proteína de membrana neuronal, aunque se desconoce el mecanismo exacto.

Mackenzie S y Cols realizan un estudio de casos y controles en Inglaterra en el año 2010 en criadores de ovejas donde se estudian 127 expuestos y 78 no expuestos y se buscó establecer si la exposición a niveles bajos de organofosforados se asociaba con la incapacidad neuropsicológica y la función emocional. Se identificaron diversos problemas emocionales, físicos y cognitivos en los trabajadores agrícolas. En términos de salud emocional y física, más del 40% de los expuestos se quejó de síntomas clínicos de ansiedad y depresión en comparación con el 23% de los controles. Los agricultores también reportan una gama de síntomas físicos que describen como moderados a grave,

el más prominente es la fatiga, problemas de memoria, rigidez articular, trastornos del sueño e irritabilidad.

Se realiza una revisión sistemática en el año 2011 en Serbia por Jokanovic M y Cols donde se hace una evaluación de diferentes estudios realizados acerca de la polineuropatía tardía inducida alrededor de los impactos neuronales generados por la exposición de organofosforados en humanos identificando diferentes toxinas que intervienen en el proceso, causas, consecuencias y posibles tratamientos médicos. En este artículo se evaluaron diferentes estudios realizados acerca de la polineuropatía tardía inducida y los impactos neuronales generados por la exposición de organofosforados en humanos, en donde se identificaron trastornos neurodegenerativos que se caracterizan por la pérdida de la función neuromuscular y la ataxia de las partes distales de axones sensoriales y motores en nervios periféricos. Además, establecieron como primeros síntomas neurológicos dolores agudos, calambres en las piernas y parestesias en pies. Seguidos a esta sintomatología se presenta debilidad grave en los músculos que se diseminan rápidamente logrando que los pacientes se vuelvan inestables e incapaces de mantener el equilibrio, asociado pérdida sensorial generando la polineuropatía simétrica, principalmente motora, con desgaste y flacidez. En esta revisión se analizaron pruebas de potencial evocado motor aportado por Wang L y Cols en donde se observó alteración en las extremidades superiores mientras que en extremidades inferiores se encontraba una neuroconducción ausente. La electromiografía fue normal excepto en los pacientes gravemente afectados. En el pronóstico de la enfermedad vemos que los pacientes que fueron levemente afectados tienen una recuperación casi completa, mientras los que tiene mayor grado de compromiso y severidad pueden presentar secuelas neurológicas periféricas (atrofia, garra, pie caída) y daños en el sistema nervioso central (espasticidad, ataxia)

En Etiopia, en el 2011 en un estudio de caso realizado por Akililu Azazh en donde se tenía como objetivo determinar el efecto toxico secundario a la exposición de organofosforados (Malatión) y sus complicaciones neurológicas tardías en un hombre de 19 años los cuales fueron: debilidad

subdesarrollada de la extremidad inferior y superior, que se diagnosticó como polineuropatía. Se sabe que los organofosforados causan complicaciones neurológicas tardías, especialmente polineuropatía retardada inducida por organofosforados la cual es una enfermedad nerviosa sensitiva del motor sensorial subaguda que ocurre 2 a 4 semanas después de la intoxicación por organofosforados y afecta a los grupos distales de músculos.

En el 2009 en África, Benedict C. y cols realizaron una revisión sistemática sobre la exposición en humanos a una amplia variedad de organofosforados han generado profundas preocupaciones sobre sus consecuencias neurotóxicas. Entre estas preocupaciones están sus posibles impactos en los niños y exposiciones a las enfermedades neurodegenerativas asociadas a la edad avanzada. Se evidencia toxicológicamente que la exposición repetida a organofosforados a bajo nivel puede afectar el desarrollo neurológico en humanos. Los mecanismos para estos efectos pueden incluir la inhibición de acetilcolinesterasa cerebral, regulación por disminución de receptores muscarínicos y disminución de la síntesis de ADN cerebral. Los organofosforados son los insecticidas más utilizados, los fabricantes de estos plaguicidas deben utilizar etiquetas de seguridad adecuadas para educar a sus clientes sobre la especificidad de su producto, educar a los trabajadores en los sectores agrícolas siendo consciente de los peligros de los productos.

**Tabla de resultados**

#	Autores - Año	País	Tipo Estudio	Tamaño Muestra	Objetivo	Características población/ Región	Resultados
1	Muñoz M y Cols - 2016	CHILE	Transversal analítico	177 trabajadores: 93 Agrícolas - Expuestos a plaguicidas organofosforados 84 No Agrícolas - No expuestos a plaguicidas organofosforados	Evaluar la exposición a plaguicidas organofosforado y el desempeño neuropsicológico y motor de trabajadores/as agrícolas y no agrícolas de la Región del Maule, Chile.	Trabajadores expuestos y No expuestos a organofosforados Ambos sexos  Se administro Bateria de 4 pruebas neuropsicológicas y examen físico neuromotor  Mayores de 18 años	Los trabajadores agrícolas expuestos tuvieron un menor desempeño en la escala de inteligencia de Wechsler para Adultos (WAIS-IV) en comprensión verbal (= -3,2; p=0,034), en velocidad de procesamiento (= -4,4; p=0,036) y en la escala total (= -4; p=0,016); sensibilidad discriminativa (=1, p=0,009) ajustada por años de educación o edad en comparación con los controles. (9)
2	López K y Cols - 2015	Colombia	Artículo de investigación	99 trabajadores: 48 trabajadores de cultivo de arroz en Natagaima  51 agricultores informales del cultivo de caña panelera y piña	Identificar las condiciones de trabajo en las que se encuentran las poblaciones agrícolas de Natagaima y Puente Nacional asociando la percepción de los agricultores frente a las condiciones de higiene y conductas seguras asumidas durante el uso de plaguicidas.	17 y 78 años  Agricultores del municipio de Natagaima y Puente Nacional	El 86% de la población de Puente Nacional, usa más de una vez las mismas prendas con las que aplican los plaguicidas de los elementos de protección individual el respirador se constituye como el de menor utilización En promedio el 73,4% de la población agricultora, realiza disposición final de residuos de plaguicidas inadecuada, sólo el 26, 6 % en promedio conocen el lugar dispuesto por los municipios para este fin. (10)
3	Orozco I y Cols -2005	México	Transversal	24 trabajadores 17 Trabajadores agrícolas expuestos 7 No expuestos	Analizar la asociación entre la exposición crónica a insecticidas organofosforados con la presencia de neuropatía periférica y deterioro de las funciones cognitivas	Se incluyeron trabajadores que participan en cualquier etapa del proceso de producción y empleando insecticidas organofosforados y se excluyeron aquellos con alteraciones en la función neurológica	Se encontró que el deterioro de las funciones cognitivas y los datos clínicos para neuropatía periférica fue mayor en el grupo expuesto a insecticidas organofosforados que en los controles (p < 0.05) (11)
4	Grillo A y Cols - 2018	CHILE	Se realizó un estudio transversal analítico	113 trabajadores 55 Trabajadores agrícolas expuestos a Organofosforados 58 No expuestos	Estimar la relación entre exposición laboral a plaguicidas organofosforados y presencia de polineuropatía periférica en trabajadores de la Región del Maule, Chile.	Trabajadores agrícolas con un mínimo de un año ininterrumpido  Periodo 2014 – 2016	Un 26% del total de la muestra tenía polineuropatía, con un 38% de casos positivos para el grupo expuesto y un 14% para el grupo no expuesto. El riesgo de desarrollar polineuropatía periférica fue 3,6 veces mayor en los trabajadores expuestos a plaguicidas organofosforados que en los trabajadores no expuestos. (12)
5	Mostafalou S y cols – 2013	Irán	Revisión sistemática	No Aplica	Determinar efectos crónicos ante la exposición prolongada de insecticidas Organofosforados	No Aplica	Neuropatías crónicas derivadas de la exposición de insecticidas organofosforados se identificaron que puede llevar un riesgo aumentado de la enfermedad de Parkinson u otros trastornos neurodegenerativo. Sobre el Alzheimer se evidencia que el papel de los insecticidas frente a dicha enfermedad es menor que en la de Parkinson, aunque dicho efecto depende de la dosis y exposición al producto. (13)
6	Takahashi N y Cols – 2014	Japón	Revisión sistemática	No Aplica	Revisión sistemática de la literatura publicada y estimar si existe o no una relación causal entre la exposición ocupacional al organofosforado y el deterioro neurológico o síntomas depresivos.	No aplica	Cada uno de los estudios incluidos usó diferentes evaluaciones de exposición y se generaron diferentes resultados tanto en puntuaciones neurológicas como en síntomas depresivos, lo que dificulta la comparación exacta de los resultados. La mayoría de los estudios mostraron que los grupos expuestos tuvieron peores resultados que los grupos no expuestos; sin embargo, debido a las pruebas neurológicas inconsistentes de las baterías, no hubo suficientes pruebas de agrupación para realizar un meta-análisis. Los hallazgos de esta revisión de la literatura indican que es necesario estandarizar la batería de pruebas neurológicas o neuropsicológicas y los métodos para medir la exposición a los organofosforados

7	Obregoso J y Cols - 2011	Perú	Estudio de Caso	Una	Análisis de caso de Polineuropatía Retardada inducida por Organofosforados con exposición crónica y repetida desde hace ocho años; además se analizan las características clínicas que presenta esta intoxicación.	Paciente adulta, con antecedentes de manipular desde hace ocho años insecticidas para agricultura sin protección	Paciente con antecedente de exposición de 8 años a organofosforados su ocupación es la preparación de plaguicidas (Parathion, Malathion y Aldrin), Presentó cuadriparesia de predominio distal, los reflejos osteotendinosos, estiloradiales, cúbito pronadores y Aquileo estaban abolidos. Los pies tenían posición en equino, la hipertesia en miembros. (15)
8	Briceño L y Cols - 2012	Colombia	Descriptivo transversal	59 trabajadores Expuestos 2 Mujeres 57 Hombres	Establecer relación entre los niveles de exposición a plaguicidas del grupo de los organofosforados, carbamatos y organoclorados y los hallazgos clínicos neurológicos sugestivos de compromiso neurológico periférico en personas expuestas ocupacionalmente.	59 trabajadores Edad: 19 - 83 años, 93% Fueron agricultores ocupacionalmente expuestos en los últimos 6 meses.	. Se evidenció alteración de la sensibilidad profunda mediante la prueba de vibración (edad promedio de 49,5 años), incidencia 88%; compromiso de los reflejos osteotendinosos (22%, en 13 individuos) y de la fuerza muscular (3%, en 2 individuos) (16)
9	London Z y Cols - 2007	EEUU	Revisión de tema	No Aplica	Investigación clínica de sospecha de neuropatía tóxica, para revisar algunos de los tóxicos más comunes e identificar los métodos para establecer la causalidad	No aplica	Los estudios de conducción nerviosa muestran evidencia de Neuropatía sensoriomotora sin ralentización de la conducción. Se cree que la fisiopatología de la neuropatía retardada en el resultado inducido por organofosforados es por la modificación de una proteína de membrana neuronal, aunque se desconoce el mecanismo exacto. (17)
10	Mackenzie S y Cols - 2010	Inglaterra	Casos y controles	127 expuestos 78 No expuestos	Establecer si la exposición a niveles bajos de organofosforados está asociado con la incapacidad neuropsicológica y la función emocional	Criadores de Ovejas	. En términos de salud emocional y física, más del 40% de los expuestos se encontraron con clínica de ansiedad y depresión en comparación con el 23% de los controles, los agricultores también reportan una gama de síntomas como la fatiga, problemas de memoria, rigidez articular, trastornos del sueño e irritabilidad. Logrando concluir que existe una relación entre la exposición baja a organofosforados y la alteración del funcionamiento neuroconductual. (18)
11	Jokanovic M y Cols - 2011	Serbia	revisión sistemática	No Aplica	Evaluación de diferentes estudios realizados acerca de la polineuropatía tardía inducida alrededor de los impactos neuronales generados por la exposición de organofosforados en humanos identificando diferentes toxinas que intervienen en el proceso, causas, consecuencias y posibles tratamientos médicos	No Aplica	En este artículo se evaluaron diferentes estudios realizados acerca de la polineuropatía tardía inducida y los impactos neuronales generados por la exposición de organofosforados en humanos, en donde se identificaron trastornos neurodegenerativos En esta revisión se analizaron pruebas de potencial evocado motor aportado por Wang L y Cols en donde se observó alteración en las extremidades superiores mientras que en extremidades inferiores se encontraba una neuroconducción ausente. La electromiografía fue normal excepto en los pacientes gravemente afectados. (19)
12	Azazh A - 2011	Etiopia	Estudio de caso	No Aplica	Efecto tóxico secundario a la exposición a organofosforados (malatión) y complicaciones neurológicas tardías	Hombre de 19 años con exposición a malatión	La exposición a organofosforados causa complicaciones neurológicas tardías, especialmente polineuropatía retardada (20)
13	Gbaruko B y Cols - 2009	África	Revisión	No Aplica	Validar las exposiciones de organofosforados y sus consecuencias neurotóxicas	No Aplica	Se evidencia que la exposición repetida a organofosforados a bajo nivel puede afectar el desarrollo neurológico en humanos. Los mecanismos para estos efectos pueden incluir la inhibición de acetilcolinesterasa cerebral, regulación por disminución de receptores muscarínicos y disminución de la síntesis de ADN cerebral. (21)

## DISCUSIÓN

El presente artículo consiste en realizar una revisión sistemática de la literatura entre los años 2005 y 2018, con el fin de caracterizar las neuropatías crónicas y factores de riesgo derivadas de la exposición ocupacional a insecticidas organofosforados.

Los insecticidas organofosforados son plaguicidas ampliamente usados en diversas industrias principalmente en el sector agrícola convirtiéndose en uno de los factores principales de riesgo además de su fácil consecución y disponibilidad. El contacto con estos insecticidas puede provocar severas complicaciones neurológicas en el ser humano que afectan especialmente los nervios periféricos y que puede generar grandes complicaciones en el Sistema Nervioso Central (SNC).

En el desarrollo de esta revisión sistemática se incluyeron 13 artículos, de los cuales 5 artículos fueron desarrollados en América Latina y de estos, dos pertenecen a Colombia.

En los 5 artículos desarrollados en América Latina, se encontraron en Chile 2, México 1 y Colombia 2, todos incluían población trabajadora agrícola con exposición ocupacional a insecticidas organofosforados.

En el estudio realizado en Chile en el año 2018 lograron relacionar un riesgo 3,6 veces mayor de presentar polineuropatía periférica en trabajadores expuestos a plaguicidas organofosforados con respecto a los trabajadores no expuestos. Además, establecieron como factores de riesgo la edad mayor o igual a 50 años siendo el riesgo de presentar polineuropatía es 9,3 veces mayor que los que tienen menos de 50 años. El género ya que los trabajadores que presentaron polineuropatía periférica, un 76% eran hombres y un 24% mujeres.

En tanto, otro estudio también desarrollado en Chile en el año 2016 encontraron en esta población como complicación neuropsicológicas un rendimiento menor en comprensión verbal, velocidad de procesamiento, coeficiente intelectual y dificultad en los reflejos; además la edad, el género, se muestran como factor de riesgo; con un promedio de edad de 50 años y género mayor en hombres con un 67 %, agregando otras variables como escolaridad encontrando que el 70 % de los trabajadores expuestos tiene menos de 12 años de exposición Comparativamente con estos dos

estudios se puede decir que existe relación de los factores de riesgo como la ocupación (agrícola), la edad (50 años) y el género (masculino) para desarrollar alteraciones neurológicas como la polineuropatía periférica y neuropsicológicas (rendimiento cognitivo, efectos en el rendimiento de memoria de trabajo y memoria visual) en trabajadores expuestos a organofosforados.

Por otro lado, un estudio realizado en México en el año 2005 encontró como complicación neurológica deterioro de la función cognitiva y nervio periférico. Resultado que se relaciona con los dos artículos referenciados previamente.

En cuanto a los dos estudios encontrados en Colombia, uno en el año 2012 en una población cultivadora de arroz 93% de los casos fueron agricultores ocupacionalmente expuestos en los últimos 6 meses, determinaron como complicación neurológica, en cuanto a síntomas clínicos: cefalea, calambres y mareo, con una incidencia de 32%, 20% y 19% respectivamente y al examen físico encontraron alteración de la sensibilidad profunda mediante la prueba de vibración con una incidencia del 88%, compromiso de los reflejos osteotendinosos 22% y de la fuerza muscular 3%.

En tanto el estudio realizado en el año 2015, con una población de agricultores de los municipios Natagaima y Puente Nacional dedicados a la producción agrícola de cultivo de caña panelera y piña no determinaron ninguna complicación neurológica. En ninguno de los dos estudios reportaron uso de elementos de protección personal.

En Estados Unidos año 2007 se realizó una revisión de tema donde se encontró que la polineuropatía retardada como una axonopatía distal que afecta los nervios periféricos y los tractos largos en la médula espinal mientras en África año 2009 reportaron complicaciones en el desarrollo neurológico y Etiopia 2010 se reportó coma y convulsiones.

En Serbia y en Inglaterra definieron como complicación neurológica una polineuropatía retardada inducida. Además, en el artículo de Inglaterra hacen referencia a la predisposición para desarrollar depresión y ansiedad.

De los 13 artículos solo uno habla de elementos de protección personal haciendo referencia a su no uso o a su deficiente utilización.

En cuanto a factores de riesgo de los 13 artículos, 7 tuvieron como variable independiente la ocupación de los cuales 5 artículos hacían referencia al oficio del agricultor, 1 criadero de ovejas y 1 durante el proceso de producción de organofosforados, es decir que 6 artículos de 7 son del área rural.

## **CONCLUSIONES**

Dentro de la revisión sistemática se evidencia que los cuadros de intoxicación con organofosforados constituyen un serio problema de salud pública en diversas partes del mundo, existe una fuerte relación entre la exposición de organofosforados y la aparición de enfermedades crónicas principalmente neurológicas, asociadas con deterioro de la función de cognición o neuropsicológicas como el deterioro de las funciones cognitivas (Menor desempeño en la escala de inteligencia de Wechsler para Adultos, en comprensión verbal y en velocidad de procesamiento), ansiedad y depresión; además de neuropatías como la polineuropatía sensitiva-motora de predominio axonal y riesgo aumentado para desarrollar trastornos neurodegenerativo (Enfermedad de Parkinson y en menor relación con el Alzheimer).

Se logra establecer factores de riesgo como Edad mayor a 50 años, ocupación Agricultor y género Masculino, lo que hace urgente realizar intervenciones en la población expuesta respecto a medidas de seguridad, buscando estandarizar no solamente mediciones con colinesterasa si no también con pruebas neurológicas y/o neuropsicológicas dentro de la batería de métodos de medición para la exposición a estos insecticidas, con el fin de asegurar una adecuada vigilancia epidemiológica.

## REFERENCIAS

- [1] Clavijo, C. M. H., & de Salazar, M. G. (2005). Enfoque del paciente con intoxicación aguda por plaguicidas organofosforados. *Revista de la Facultad de Medicina*, 53(4), 244-258.
- [2] Carod Benedico, E. (2002). Insecticidas organofosforados: " De la guerra química al riesgo laboral y doméstico". *Medifam*, 12(5), 51-62.
- [3] Smith, M. I., & Elvove, E. (1930). Pharmacological and chemical studies of the cause of so-called ginger paralysis: a preliminary report. *Public Health Reports (1896-1970)*, 1703-1716.
- [4] Mestre, B. (1971). Intoxicación colectiva por triortocresil fosfato ocurrida en 1946. Polineuropatías y secuelas. Estado actual. *Rev Clin Esp*, 120, 407-416.
- [5] Díaz, S. M., Sánchez, F., Varona, M., & Eljach, V. (2017). Niveles de colinesterasa en cultivadores de papa expuestos ocupacionalmente a plaguicidas, Totoró, Cauca. *Cholinesterase levels in potato growers occupationally exposed to pesticides, Totoro, Cauca. SALUD UIS*, 49(1).
- [6] Román, P., Darío, A., De Ben Elomnzantal, S. M., Delfino Tedesco, N. G., & Burger Fernández, M. (2000). Intoxicación aguda por organofosforados. Factores de riesgo. *Rev. Méd. Urug*, 5-13.
- [7] Fernández, D. G., Mancipe, L. C., & Fernández, D. C. (2010). Intoxicación por organofosforados. *Revista Med*, 18(1), 84-92.
- [8] Badii, M. H., & Varela, S. (2015). Insecticidas organofosforados: efectos sobre la salud y el ambiente. *CULCyT*, (28).
- [9] Muñoz-Quezada, M. T., Lucero, B., Iglesias, V., Muñoz, M. P., Achú, E., Cornejo, C., ... & Brito, A. M. (2016). Plaguicidas organofosforados y efecto neuropsicológico y motor en la Región del Maule, Chile. *Gaceta Sanitaria*, 30(3), 227-231.
- [10] Lopez, K., Alexander Villamil, D., & Fernanda Zambrano, M. (2016). Diagnosis of occupational working conditions in the agricultural stocks exposed to insecticides organophosphate. *REVISTA CES SALUD PUBLICA*, 7(1), 17-24.
- [11] Orozco-De Los Ríos, I., Sánchez-Vizcaíno, P. M., González-Ramírez, D., & García-Piñón, J. (2005). Neuropatía periférica y deterioro de las funciones cognitivas asociados a

exposición crónica a organofosforados. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 43(6).

- [12] Pizarro, Á. G., Peralta, E. A., & Muñoz-Quezada, M. T. (2018). EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS Y POLINEUROPATÍA PERIFÉRICA EN TRABAJADORES DE LA REGIÓN DEL MAULE, CHILE. *Rev Esp Salud Pública*, 92(22), e10.
- [13] Mostafalou, S., & Abdollahi, M. (2013). Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicology and applied pharmacology*, 268(2), 157-177.
- [14] Takahashi, N., & Hashizume, M. (2014). A systematic review of the influence of occupational organophosphate pesticides exposure on neurological impairment. *BMJ open*, 4(6), e004798.
- [15] Orbegoso, J. G., Bando, A. P., Herrera, S. A., & Barriga, F. E. (2011). Polineuropatía retardada inducida por organofosforados: reporte de un caso. [http://usmp.edu.pe/medicina/horizonte/1997/Art6\\_Vol1\\_N2.pdf](http://usmp.edu.pe/medicina/horizonte/1997/Art6_Vol1_N2.pdf). Acceso em, 21, 12.
- [16] Marie, L. B. M. E. V., & Crépy, F. (2012). Compromiso neurológico periférico y exposición a plaguicidas en cultivadores de arroz en una zona rural, Colombia.
- [17] London, Z., & Albers, J. W. (2007). Toxic neuropathies associated with pharmaceutic and industrial agents. *Neurologic clinics*, 25(1), 257-276.
- [18] Ross, S. J. M., Brewin, C. R., Curran, H. V., Furlong, C. E., Abraham-Smith, K. M., & Harrison, V. (2010). Neuropsychological and psychiatric functioning in sheep farmers exposed to low levels of organophosphate pesticides. *Neurotoxicology and teratology*, 32(4), 452-459.
- [19] Jokanović, M., Kosanović, M., Brkić, D., & Vukomanović, P. (2011). Organophosphate induced delayed polyneuropathy in man: an overview. *Clinical neurology and neurosurgery*, 113(1), 7-10.
- [20] Azazh, A. (2011). Severe organophosphate poisoning with delayed cholinergic crisis, intermediate syndrome and organophosphate induced delayed polyneuropathy on succession. *Ethiopian journal of health sciences*, 21(3).

**[21]** Gbaruko, B. C., Ogwo, E. I., Igwe, J. C., & Yu, H. (2009). Organophosphate induced chronic neurotoxicity: Health, environmental and risk exposure issues in developing nations of the world. *African Journal of Biotechnology*, 8(20)