



Efectos de los plaguicidas y vigilancia de la salud.

Antonio de la Iglesia Huerta
Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
Centro Nacional de Medios de Protección. Sevilla

Introducción

Si repasamos la clasificación de los plaguicidas desde el punto de vista de su composición química observaremos diez epígrafes bien definidos: 1) Organoclorados, 2) Organofosforados, 3) Carbamatos, 4) Piretroides, 5) Derivados bupiridílicos, 6) Clorofenoxiácidos y Cloronitrofenoles, 7) Organomercuriales, 8) Triazinas, 9) Tiocarbamatos y ditiocarbamatos y 10) Otros - fumigantes, rodenticidas, insecticidas -. Pules bien hasta el momento podemos decir que el 80% de los plaguicidas usados en el ámbito agrícola son organofosforados siendo por este motivo por lo que el grueso de nuestra exposición versará sobre los efectos adversos derivados de esta familia química, aunque ya adelantamos que la filosofía de la vigilancia de la salud será prácticamente idéntica para el resto de los grupos químicos considerados más arriba.

I.- ORGANOFOSFORADOS

Intoxicación y formas clínicas

Los efectos de la intoxicación aparecen inmediatamente, tras la absorción dérmica. A las 2-3 horas se manifiestan los signos y síntomas, aunque, es posible observarlos con anterioridad (30 a 60 minutos), según las circunstancias de la exposición. Algunos OP se pueden retener en tejido adiposo, pudiendo dar sintomatología pasadas 24 horas. Los efectos de esta intoxicación pueden ser:

- *Efectos muscarínicos*: sudoración, pupilas puntiformes (miosis), salivación y lagrimeo, broncoconstricción e hipersecreción bronquial, espasmos abdominales con vómitos y diarrea, y bradicardia.
- *Efectos nicotínicos*: taquicardia, temblor muscular y, en casos severos, del diafragma y músculos respiratorios.
- *Manifestaciones del SNC*: cefaleas, cansancio ligero, vértigo, ansiedad confusión, convulsiones, depresión del centro respiratorio y coma.

La mayoría de los OP se metabolizan y excretan rápidamente, por ello no suele ocurrir la intoxicación subaguda o crónica. Pero dado que varios compuestos OP causan una lenta inhibición reversible de la ACE, puede ocurrir una acumulación por dosis pequeñas repetidas de exposiciones crónicas.

- *Neurotoxicidad Retardada*: el clínico y el prevenciónista en general deben estar especialmente atentos a un síndrome que puede presentarse días e incluso semanas después de haber ingerido accidentalmente un derivado organofosforado. La etiopatogenia no está suficientemente aclarada, aunque parece ser que su génesis se encuentra en la fosforilación de una proteína con actividad enzimática esterásica llamada "esterasa neurotóxica" la cual disminuye su valor hasta un 70% del inicial. Existen indicios de que la fosforilación de esta enzima es el primer paso para la acción neurotóxica, pero no se conoce la secuencia que lleva a la desmielinización de los tejidos nerviosos, disminución en la síntesis de proteínas, defecto en el metabolismo de los fosfolípidos y disminución en el flujo axónico que se observan en estos cuadros. La sintomatología del cuadro clínico consiste en: súbita diarrea y náuseas al poco tiempo de la ingestión, cuadro que no suele durar más de

48 horas. A continuación viene un período asintomático que suele durar entre 8 y 35 días, siendo evidentemente un período peligroso sin no se está sobre aviso. De nuevo vuelven a aparecer cortos episodios de diarrea, conjuntivitis, rinitis, faringitis, laringitis y disfagia. Aparecen alteración sensorial y parestesias y al cabo de 10 ó 40 días del comienzo aparece una súbita parálisis flácida que progresa rápidamente (los grados, en relación con la severidad de la intoxicación, van desde una forma suave hasta una parálisis total). A esta parálisis puede suceder una espasticidad de las extremidades inferiores que darán lugar a hiperreflexia, hipertonía y marcado paso espástico. Aproximadamente las tres cuartas partes de los casos suelen experimentar una total mejoría hasta el punto de no requerir tratamiento después de transcurridos uno o dos años desde el envenenamiento. Sólo el 5% permanece totalmente incapacitado.

El descenso de colinesterasa en el plasma (como índice de exposición) y en los hematíes ha llamado la atención sobre la existencia de correlación entre la inhibición de colinesterasa en plasma y glóbulos rojos y los signos clínicos (Tablas 3 y 4). Esta correlación aumenta conforme a la rapidez con que se produce la inhibición: **cuando la inhibición ocurre de forma más lenta y repetida (exposición crónica) la correlación con la enfermedad puede ser baja o totalmente inexistente.**

Nivel	Significación	Inhibición de ACE (a)	Medidas Requeridas
Primer nivel (sin efecto)	Valores con los cuales no se esperan efectos fisiológicos ni bioquímicos.	Sin Inhibición	Ninguna
Segundo Nivel (Vigilancia)	Valores generalmente encontrados en población sin exposición. Valores indicativos de, o compatibles con, efectos mínimos y reversibles	0-30 (1) 0-50 (2)	Vigilancia médica. Examinar condiciones de trabajo para evitar exceder este nivel
Tercer Nivel (efecto)	Valores indicativos de, o compatibles con, daño menor (síntomas iniciales, alteraciones leves de los índices clínicos)	30-60 (1) 50-70 (2)	Evitar temporalmente la exposición y analizar las condiciones de trabajo necesarias

Tabla 2

Relación entre niveles de inhibición de ACE y efectos clínicos y biológicos.

Medidas de intervención aconsejadas, según Workshop on Epidemiological Toxicology of Pesticide Exposure (Amsterdam). Comité Científico de Pesticidas del ICOH

- (a) Por definición, cualquier test de efecto no puede evaluar el primer nivel. (1) Basado en los valores de referencia individuales de preexposición. (2) Basado en valores de referencia normales.

% ACE inhibida	Nivel de intoxicación	Síntomas clínicos	Pronóstico
50-60	Ligero	Debilidad, dolor de cabeza, vértigos, náuseas, salivación, lagrimeo, miosis, espasmo bronquial moderado	Recuperación en 1-3 días
60-90	Moderado	Debilidad brusca, alteraciones visuales, exceso de salivación, sudoración, vómitos, diarrea, bradicardia, hipertonia, temblor de las manos y cabeza, alteración de la marcha, miosis, dolor torácico, cianosis de las membranas mucosas	Recuperación en 1-2 semanas
90-100	Severo	Temblor brusco, convulsiones generalizadas, alteraciones psíquicas, cianosis intensa, edema de pulmón, y coma	Muerte por fallo respiratorio o cardiaco

Tabla 4

Severidad y pronóstico de la intoxicación aguda por OP a diferentes niveles de inhibición de la Acetilcolinesterasa

En exposición continua, los signos clínicos aparecen con una inhibición del 85-90% de ACE, en oposición al nivel de inhibición del 60-70% observado tras una única exposición.

Diagnostico y vigilancia de la salud

Tanto el diagnóstico como la vigilancia de la salud, desde el punto de vista preventivo, lo deberemos hacer en base a tres tipos de reconocimientos los cuales persiguen una serie de objetivos esenciales:

Examen médico pre empleo. En el que además de historia médica y laboral, del examen físico (con especial énfasis en piel y SNC y Periférico) y de las pruebas de función hepática, renal y hemograma básico, se deben determinar los niveles normales de ACE en hematíes y en plasma (si no es posible se determinarán los valores normales de ACE en sangre total). Entre sus objetivos están:

- Determinar el estado de salud del trabajador para el trabajo que ha sido seleccionado.
- Identificar posibles condiciones médicas que pueden empeorarse con la exposición a plaguicidas o que pueden hacer al trabajador más susceptible a los posibles riesgos y circunstancias de la exposición, que en casos especiales pueden llevar a la exclusión de individuos a exposiciones específicas.
- Establecer un reconocimiento antes de que el trabajador realice operaciones específicas. Este debe ser tenido en cuenta en posteriores reconocimientos, valorando si algunas funciones se han deteriorado y si fueron causadas por la exposición relacionada con el trabajo.
- Un aspecto interesante a destacar sería el caso de encontramos, en un reconocimiento médico preempleo, a una persona con niveles bajos de colinesterasa ¿qué hacer ante esta situación? ¿Se trata de un error de laboratorio? ¿Se trata de un hallazgo ocasional? ¿De exposición previa? ¿De susceptibilidad elevada? En estos casos sería recomendable efectuar un estudio de las variantes genéticas de la colinesterasa ya que actualmente, más que las características físicas, químicas o cinéticas de la enzima, que ya se conocen, ofrece más interés la existencia de variantes genéticas, en las cuales la variación de la secuencia aminoácida o su estructura secundaria o terciaria, determina la aparición de alteraciones en el comportamiento cinético de la enzima, que puede ser, en ciertos casos, causa de intoxicaciones en el ámbito laboral en el que nos centramos como también en otros ámbitos (riesgo de accidentes graves en anestesia, etc.). La tipificación más usual y aceptada de las diferentes variantes genéticas (fácil de tipificar)

consiste en el número de dibucaina (ND) y en el número de fluoruro (NF). El número de dibucaina es el porcentaje de inhibición colinesterásica ante la benzoilcolina (como sustrato) provocado por la dibucaina 10^{-5} . El número de fluoruro es el mismo porcentaje utilizado, provocando la inhibición con fluoruro sódico 5×10^{-5} . De esta forma se pueden establecer las diferentes variantes genéticas conocidas hasta ahora y cuyas variedades más usuales ($E^uE^a/E^uE^f/E^aE^a/E^aE^f/E^uE^u$), deberían ser recogidas en cualquier protocolo destinado a llevar a cabo la vigilancia de la salud de los trabajadores.

Examen médico periódico. Su frecuencia y contenido deben determinarse en base a la magnitud del riesgo para la salud humana y al curso natural de los principales efectos adversos. Se sugiere una frecuencia mínima de 6 meses a 1 año. Aparte del examen general, se deberá incidir en una historia laboral detallada con referencia a aparición de episodios de intoxicación, así como inspección de la piel y evaluación de la función del SNC y Periférico, pudiendo estar indicados pruebas adicionales como la electromiografía y la electroneurografía. Se debe considerar la posibilidad de que aparezcan efectos adversos causados por el disolvente del compuesto. Entre sus objetivos están:

- Detectar precozmente, cualquier efecto adverso que pueda estar causado por exposiciones específicas o condiciones de trabajo.
- Detectar cualquier cambio en el estado de salud (aún no relacionado con la exposición) que pueda comprometer la capacidad de continuar, deteriorar progresivamente la salud o revelar un aumento de la susceptibilidad relacionado con las exposiciones y con las condiciones de trabajo.

Examen o consulta médica. Se debe efectuar antes de volver al trabajo después de una enfermedad importante, para determinar cualquier aumento de susceptibilidad y/o establecer un nuevo valor de referencia. Sus objetivos son los mismos que en el examen previo y su contenido estará determinado por la condición médica previa y por el estado de recuperación.

- En aquellos trabajadores con enfermedades hepáticas, dérmicas, neurológicas y cardio/respiratorias se debe reconsiderar su contratación para trabajos con exposición a OP. Las personas con severo daño hepático (alcohólicos crónicos) o con un nivel de colinesterasa marcadamente bajo (congénito o adquirido) deben evitar la exposición.
- Por último, cualquier efecto adverso relacionado con la exposición en el examen pre-empleo deberían conducir a una evaluación cuidadosa antes de la vuelta al trabajo y a la exposición. La readmisión en el trabajo tras una enfermedad importante debería permitirse solamente después de una evaluación médica.

Control Biológico.

La monitorización biológica es particularmente adecuada para la monitorización de la exposición a plaguicidas, a causa de las variadas vías de exposición involucradas y de las posibles combinaciones de exposiciones ocupacionales y no ocupacionales. Consiste en la medición del compuesto activo o de sus metabolitos en medios biológicos (sangre, orina, tejido adiposo, etc. ..) con el fin de lograr una estimación del nivel corporal del plaguicida en cuestión. Su mayor ventaja sobre el control ambiental esta determinada por el hecho de que la monitorización biológica proporciona información de la dosis absorbida por todas las vías posibles, y por tanto da una buena estimación del total de la dosis absorbida.

Antes de proceder a la monitorización biológica debemos de tener en cuenta, una serie de particularidades:

- La inhibición de la actividad ACE y PCE se correlaciona con la intensidad y duración de la exposición a OP, siendo la ACE un indicador más específico que la PCE, pero algunos OP (Malatión, Diazinon, y Diclorvós) son inhibidores más precoces de la PCE que de la ACE, por lo que en estos OP la determinación en suero de PCE es el indicador más sensible de exposición. Sin embargo, esta inhibición de la PCE puede no estar asociada con signos de toxicidad.
- Tras una exposición única, la actividad de la PCE se recupera más rápidamente que la actividad de la ACE, así después de una intoxicación severa la reducción de PCE dura más de 30 días y

de ACE dura más de 100 días, tiempo que corresponde a la resíntesis de PCE en hígado y a la vida media de los hematíes.

- Los coeficientes de variación en la población general se encuentran entre un 15-25% para la actividad de PCE y un 10-18% para la de ACE y los correspondientes a variaciones individuales son 6% y 3-7% respectivamente. Así, la validez del test de actividad de la ACE está limitada por la variación de la actividad ACE en población sana y, la sensibilidad se puede aumentar adoptando valores individuales de preexposición como referencia (media de 3 tests).
- La ACE no muestra diferencias de actividad entre sexos si tenemos en cuenta volumen eritrocitario (diferente en los dos sexos), ni por edad, excepto en menores de 6 meses que tienen valores más bajos. La PCE muestra valores mayores (10-15%) en varones (hay correlaciones significativas entre actividad PCE y masa corporal o nivel de colesterol), no observándose correlación entre la actividad PCE y la edad.
- Las medidas circadianas y periódicas de la PCE y la ACE en sujetos sanos no muestran ninguna variación individual.
- Valores bajos de PCE no relacionados con exposición a OP pueden encontrarse en enfermedades hepáticas (hepatitis, ictericia, cirrosis), uremia, cáncer, fallo cardíaco y reacciones alérgicas, también en mujeres durante la menstruación y el embarazo. Valores altos de PCE los encontramos en el hipertiroidismo y en situaciones de hiperactividad metabólica.
- Valores bajos de ACE no relacionados con la exposición a OP se pueden encontrar en sujetos afectados de leucemias y otras neoplasias. Y valores altos en policitemia, talasemia y otras discrasias sanguíneas congénitas.
- Es preferible recoger la muestra de sangre dos horas después de la exposición y mejor mediante punción venosa que a través de sangre capilar de un dedo o del lóbulo de la oreja, pues casi siempre está contaminada la piel de los sujetos expuestos a consecuencia de su trabajo.
- Existen muchos métodos analíticos para la determinación de ACE y PCE variando la exactitud y precisión de un método a otro. Una modificación del método espectrofotométrico de Ellman, OMS nº WHO/VBC/84.889 (Palestina, 1984) determina la actividad colinesterásica en sangre total y en plasma, la actividad colinesterásica de los hematíes se deduce de la diferencia entre la actividad plasmática y en sangre total. En condiciones de higiene industrial, usando un equipo de campo como el método Tintometer, se puede medir la colinesterasa total en sangre. Recientemente, se han desarrollado métodos de tests en papel para el cribaje de sospechas y para el trabajo de campo en agricultura. Estos métodos, aunque son sólo semicuantitativos, tienen la ventaja de un bajo costo y una fácil aplicación.

Indicadores de dosis interna. Los metabolitos de los OP se eliminan normalmente por la orina en poco tiempo, apareciendo el pico de emisión pocas horas después del comienzo de la exposición. Las muestras recogidas justo después del final de la jornada son adecuadas para la determinación de metabolitos, cuando no es posible la recogida de orina de 24 horas. Para seleccionar y descartar muestras demasiado diluidas o concentradas se puede determinar la creatinina. Así, la presencia del plaguicida o de su metabolito en orina representa un indicador de exposición como ocurre en los siguientes casos:

- Determinación de p-nitrofenol en orina: para valorar la dosis interna de Paration, Metil-Paration y el EPN. La exposición a Fenitrotión se valora midiendo p-nitrocresol en orina.
- Sobre la determinación de alquilfosfatos en orina hay pocos estudios y generalmente para investigación de hipótesis. El metabolismo de la mayoría de OP producen alquilfosfatos o alquil(di)tiofosfatos, comunes a diferentes OP, por lo que este método sólo se puede usar para valorar la exposición de compuestos que generen estos derivados (Tabla 5).
- La determinación en orina de 1-naftol para exposición a carbaril

Metabolitos	Compuestos
Monometilfosfato	Malation
Dimetilfosfato	Diclorvos, triclofon, mevinfos, malaaxon, dimetoato, fenclorfos.
Dietilfosfato	Tetraetilpírofosfato, paraoxon, demeton-oxon, diacinnon-oxon, diclofention.
Dimetiltiofosfato	Fenitroton, fenclorfos, malatión, dimetoato.
Dietiltiofosfato	Diacinnon, demeton, parathion, fenclorfos.
Dimetilditiofosfato	Malathion, dimetoato, acinfos-metil.
Dietilditiofosfato	Disulfoton, forato.
Ácido fenilfosfónico	Leptofos, EPN

Tabla 5

Fosfatos Orgánicos
Metabolitos de plaguicidas OP en orina.

II.- OTROS PLAGUICIDAS

Organoclorados

Actúan estimulando el sistema nervioso, alterando el normal funcionamiento de las enzimas hepáticas y acumulándose en el tejido adiposo.

La clínica de la intoxicación se caracteriza por cefaleas, malestar general e irritabilidad, apareciendo posteriormente mareos, náuseas y vómitos, contracciones musculares, crisis convulsivas y depresión del centro respiratorio.

Carbamatos

Tienen una acción muy parecida a la de los organofosforados, inhibiendo por tanto la colinesterasa; su acción es más rápida y también más fácilmente reversible, encontrándonos, la mayoría de las veces, una mejoría al cabo de pocas horas.

Los síntomas se caracterizan por: visión borrosa, lagrimeo, salivación abundante, sudoración, debilidad, mareos, dolores de estomago y vómitos, y ya en una fase posterior aparecen miosis, dificultad respiratoria, contracciones tónico - clónicas de los músculos, crisis convulsivas y colapso.

Tiocarbamatos y Piretrinas

Aunque son compuestos químicos distintos, ambos actúan sobre el sistema nervioso central: los primeros además interfieren los sistemas enzimáticos del hígado y los segundos a su vez tienen cierta capacidad para actuar como alérgenos.

Los síntomas a que dan lugar estos compuestos son: prurito, hormigueos de los párpados y labios, irritación de la conjuntiva, dermatitis, tos, afectación laríngea, excitación y convulsiones, pudiendo producir, además los primeros: náuseas, vómitos, diarreas, ataxia y parálisis muscular.

Bipiridilos

Los compuestos encuadrados en este grupo, además de tener una acción irritante sobre las membranas y mucosas, pueden producir alteraciones graves a nivel de riñones y pulmón, así como interferir en el funcionamiento hepático.

La sintomatología se caracteriza por: disfunción renal, pulmonar y hepática, irritación de la piel, conjuntivitis, epistaxis, ulceración bucal y dolor abdominal.

Triazinas, Cloro y Nitrofenoles y Organomercuriales

Estos tres grupos químicos diferentes, se caracterizan por ser fungicidas y herbicidas y por producir alteraciones cuya sintomatología es muy inespecífica: desde pérdida de apetito, debilidad, náuseas y vómitos hasta prurito localizado o generalizado y dermatitis; los segundos pueden, además, interferir en la cadena respiratoria, producir disnea, hipertermia, crisis convulsivas y coma. Finalmente los primeros pueden alterar la función de la tiamina y riboflavina (alteración de procesos vitamínicos y de la síntesis de los carotenos), así como influir en el funcionamiento adrenal.

Acidos fenoxiacéticos

Aunque también herbicidas, merecen un tratamiento aparte, toda vez que al interferir en la fosforilación oxidativa, producen desmielinización (destrucción de la vaina de los nervios) de los nervios, alteraciones hepáticas y desórdenes músculo - esqueléticos.

Los síntomas se caracterizan por: pérdida del apetito, prurito (picor), mareos, alteraciones gastrointestinales, debilidad, vómitos, dolor torácico y abdominal, confusión, convulsiones y coma.

III.- VIGILANCIA DE LA SALUD: NUEVOS HORIZONTES

Consideraciones previas

- La vigilancia de la salud no está dirigida primeramente al manejo de los efectos adversos, sino a la confirmación de ausencia de estos y a la promoción de la salud. Pero se lleva a cabo de forma aislada, siendo importante que esté integrada en un proceso de manejo del riesgo, de otra manera no será efectiva ni eficaz.
- La vigilancia de la salud sirve como control de valoración del riesgo. Si un riesgo es aceptable no deberíamos encontrar efectos adversos y la monitorización biológica indicaría exposición muy baja. Si éste es el caso, la frecuencia de la vigilancia de la salud se puede reducir, incluso a cero. Pero desgraciadamente nos encontramos en una fase de desilusión respecto al control biológico.
- Es por ello que deberemos prestar una especial atención a la afectación de los órganos dianas por los que tienen especial apetencia las diferentes familias de los plaguicidas.
- Los estudios epidemiológicos del estado de salud de los trabajadores son importantes, revelan tendencias que pueden no ser obvias en resultados individuales.

Para que surta efecto un buen control en cuanto al diagnóstico y a la vigilancia de la salud, al menos en el ámbito laboral, recomendamos la utilización de **Protocolos de Vigilancia Médica o de Vigilancia de la Salud**, que pueden ser confeccionados al gusto de instituciones, servicios, u organismos, y que en cualquier caso deberán confeccionarse sobre la base de tres premisas:

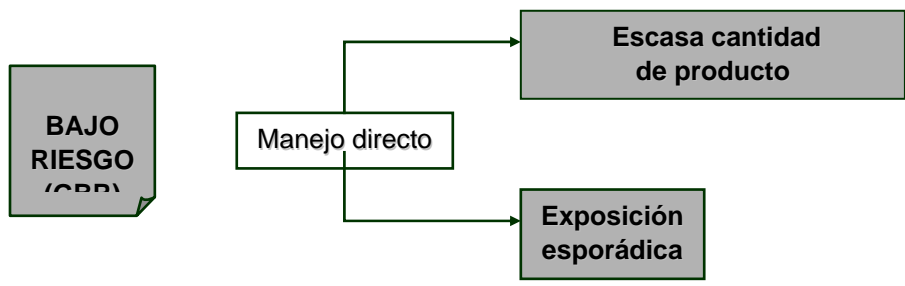
1. Consideraciones Legales
2. Establecimiento de Grupos de Riesgo
3. Efectos de los Plaguicidas sobre los Organos Diana

Respecto a las consideraciones legales habría que prestar especial atención a la Ley General de la Seguridad Social y muy especialmente a su artículo 196 que hace referencia a los reconocimientos médicos pre-empleo en relación con el vigente cuadro de enfermedades profesionales.

De otra parte y con relación a los procedimientos de la vigilancia de la salud o más concretamente respecto a las evaluaciones - Art. 37 del Reglamento de los Servicios de Prevención -, se debería incidir en efectuar unos reconocimientos previos prestando atención a la especial vulnerabilidad de determinados trabajadores (grupos con factores de riesgo ligados a la persona), así como a otras enfermedades que haya podido padecer con anterioridad el trabajador y que pudieran predisponer a contraer una enfermedad, más precozmente, tras la exposición a plaguicidas.

Finalmente y respecto a los reconocimientos periódicos habrá que hacer hincapié en la vigilancia continua de los órganos diana que pueden verse afectados por los distintos plaguicidas.

Habida cuenta de la poca fiabilidad del control biológico para la mayoría de los plaguicidas, especialmente desde un punto de vista de cronicidad o de a largo plazo se debería instaurar un sistema de vigilancia con relación a los llamados grupos de riesgo. Es obvio que habría que prestar especial consideración a los grupos de alto riesgo sobre la base del siguiente esquema:



En este grupo los reconocimientos médicos periódicos deberán ser anuales, especialmente si se manejan sustancias tóxicas como muy tóxicas

MODERADO RIESGO (GMR)

- T. en zonas tratadas o próximas
- T. en contacto con productos tratados
- T. en contacto con alimentos fumigados
- Almacenistas y/o “vendedores” Labores conjuntas
- Técnicos agrarios de plagas
- “Transportistas”

En el grupo de moderado riesgos los reconocimientos se deberían efectuar con carácter anual o semestralmente si se manejan productos muy tóxicos

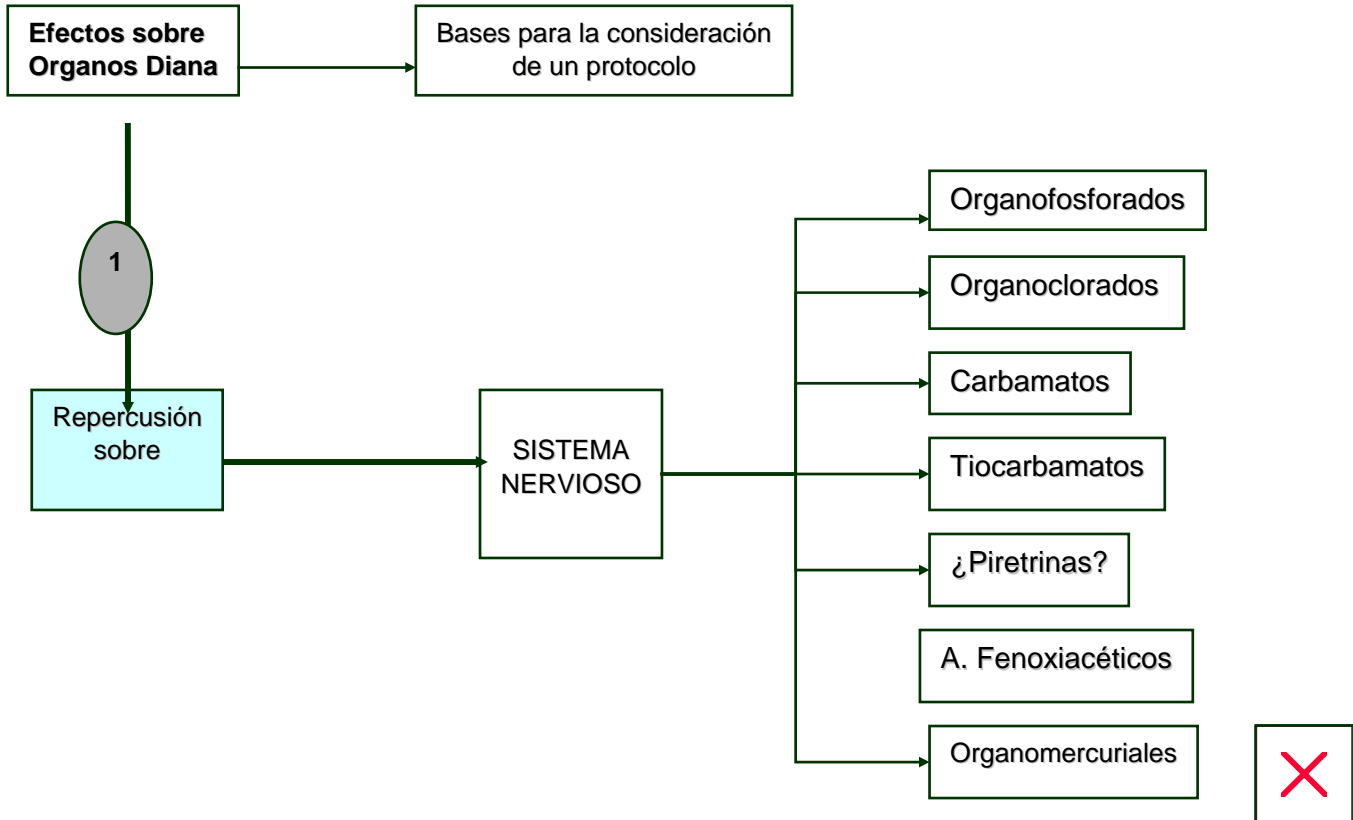
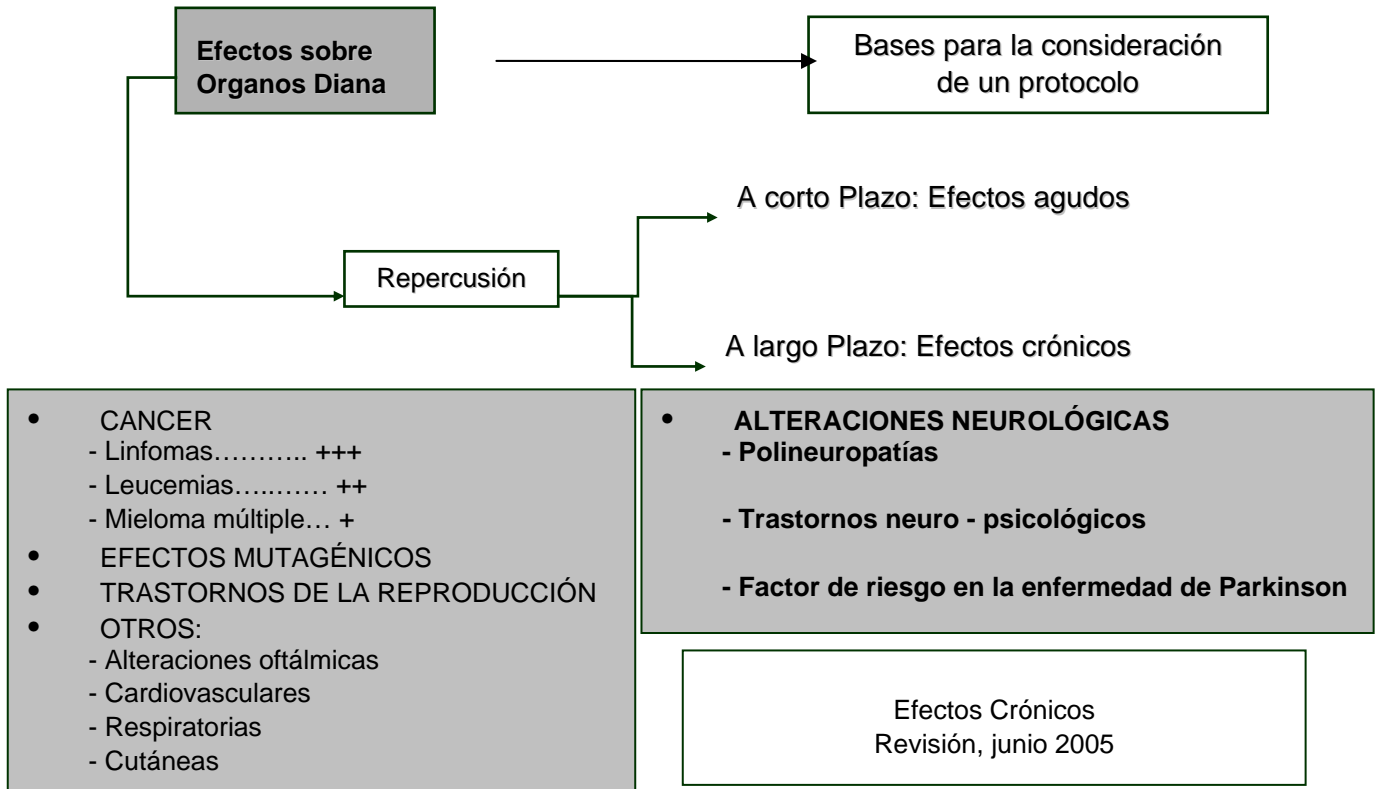
ALTO RIESGO (GAR)

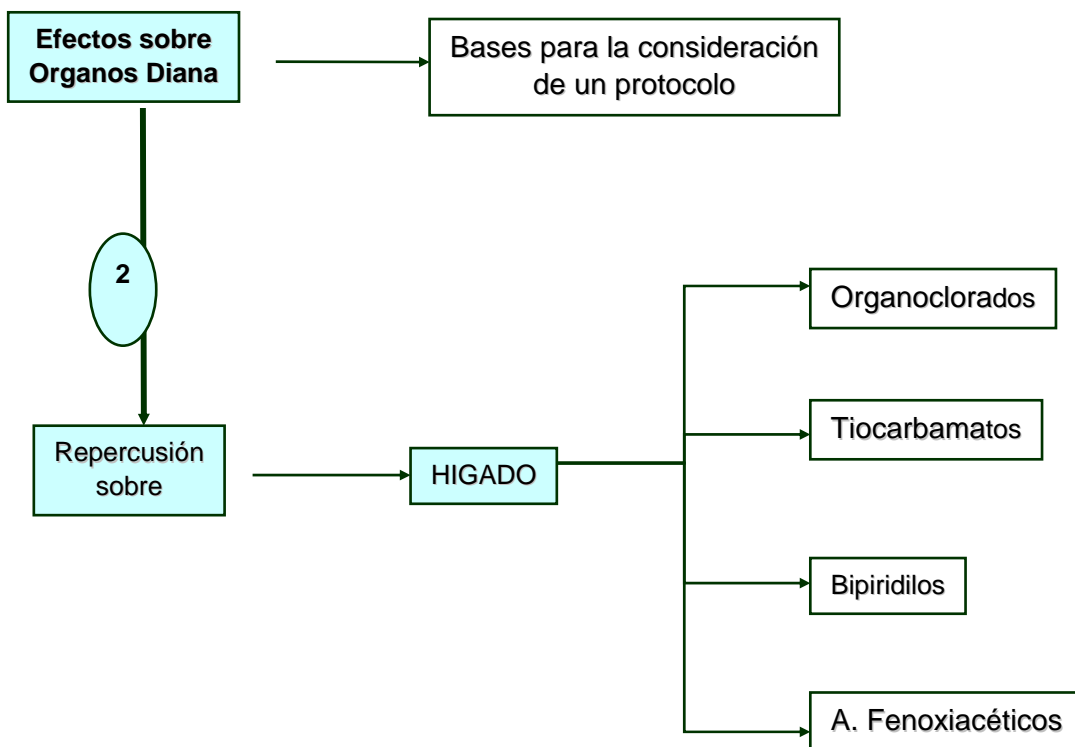
- Fabricación y/o Formulación
- Aplicadores manuales
- A. Pilotos, maquinaria
- ¿Señaleros?, cargadores, mezcladores
- Aplicadores urbanos, silos, industriales

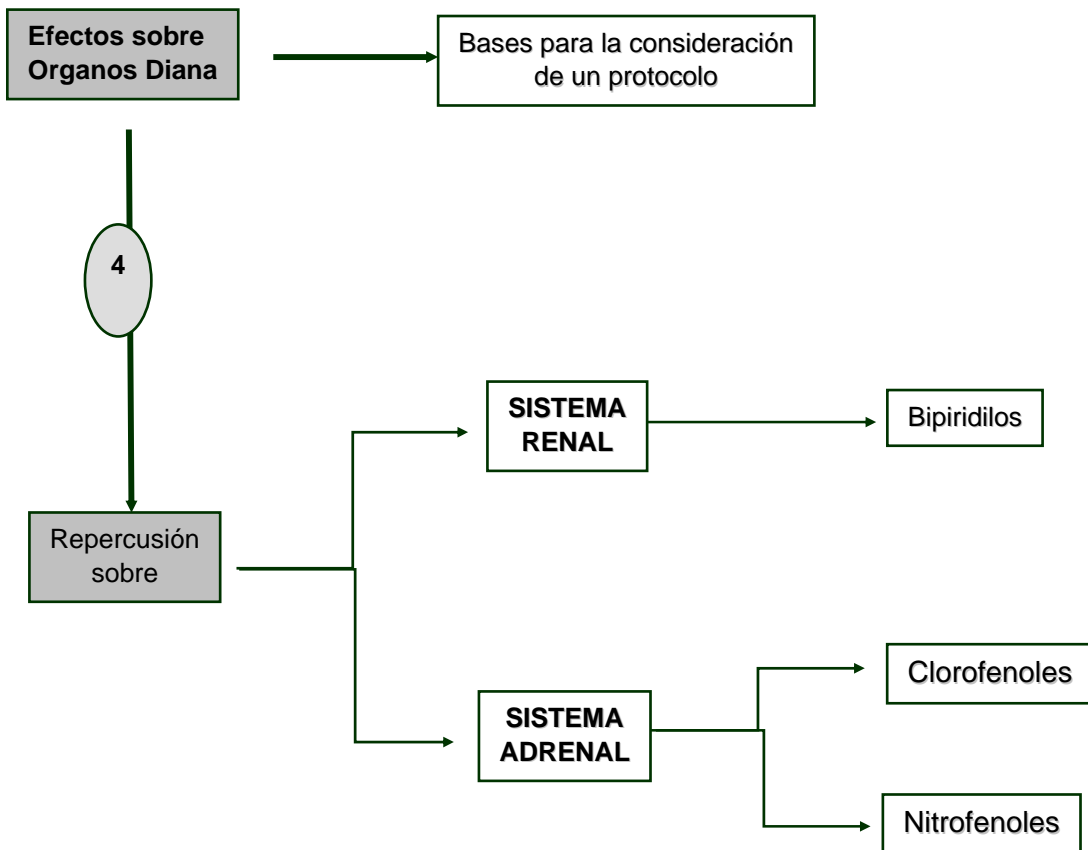
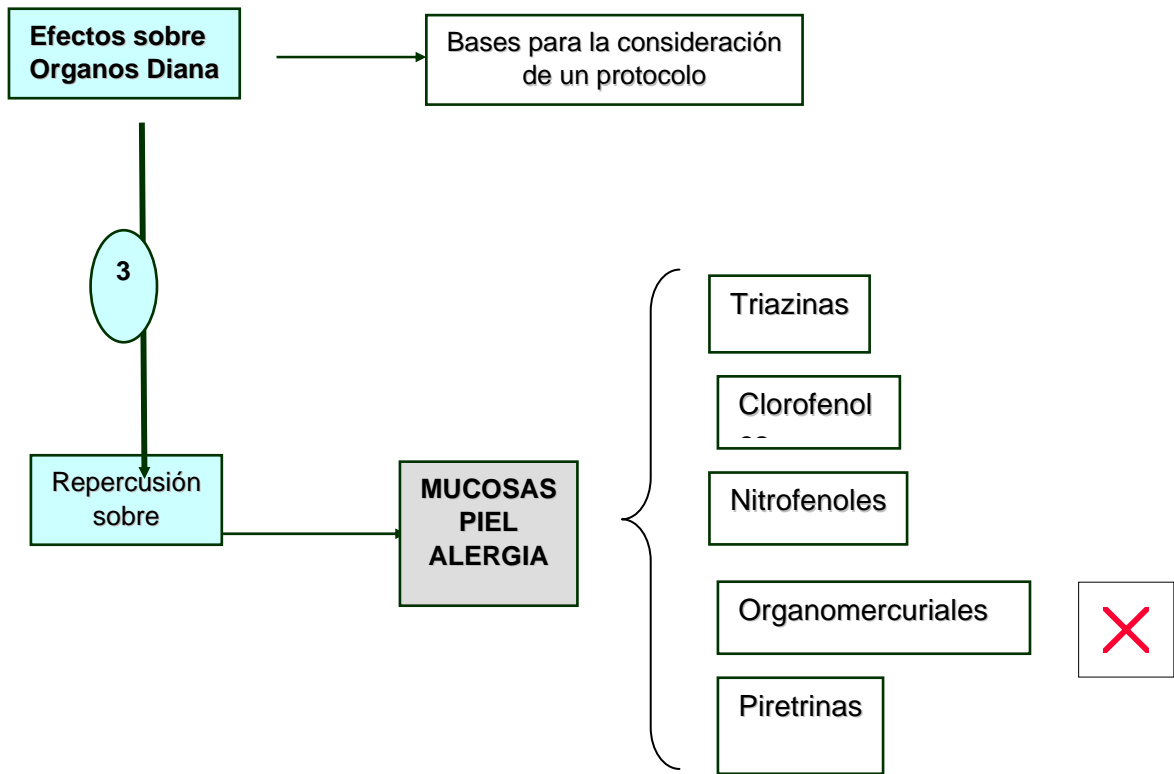
A los trabajadores encuadrados en este grupo se les deberían efectuar reconocimientos semestrales

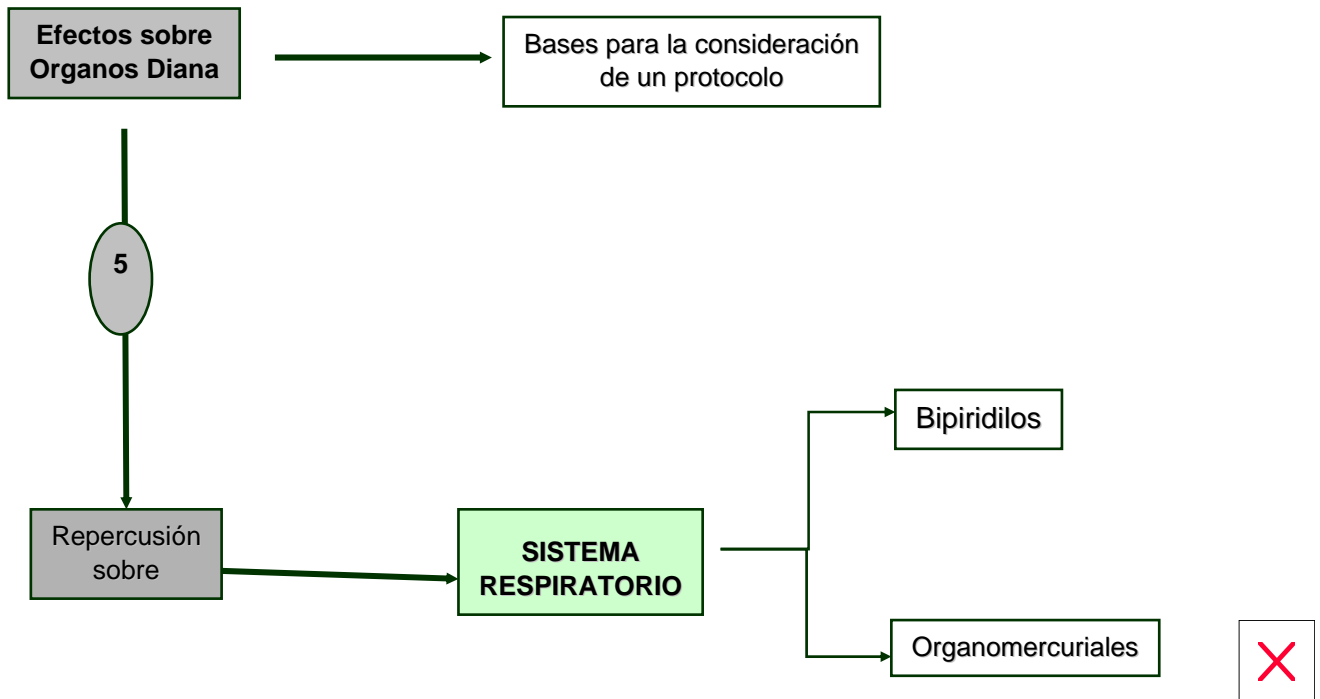
Respecto a los órganos diana tan solo reseñar que los responsables del Servicio de Prevención y muy especialmente los profesionales sanitarios deben estar familiarizados con los efectos de los plaguicidas sobre el organismo con arreglo a los siguientes esquemas:

Vigilancia de la Salud en la exposición a Plaguicidas









BIBLIOGRAFIA (aspectos médicos / sanitarios)

- **Senanayaque N, Karalliedde L.** Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *New Eng J Med* 1987; 316:761-3
- **Senanayaque N.** Polyneuropathy following. A clinical and electrophysiological study [abstract]. *J Neuro* 1985; 232; S203
- **Stokes L, Stark A, Marskall E, Narang A.** Neurotoxicity among pesticides applicators exposed to organophosphates. *Occup Environ Med* 1995; 52: 648-53
- **Ruitjen MW, Sallé HJ, Verbek MM, Smink M.** Effects of chronic mixed pesticide exposure on peripheral and autonomic nerve function. *Arch Environ Health* 1994; 49: 188-95
- **Hogstedt C, Lundberg I.** Epidemiology of occupational neurobehavioural hazards. Methodological experiences from organic solvent research. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1992; 40: S7-16
- **Izmerov N, Tarasova L.** Occupational diseases developed as a result severely injured nervous system: acute and chronic neurotic effects. *Environ Res* 1993; 62: 127-7
- **Savage EP, Keefe TJ, Mounce LM, Heaton RK, Lewis JA, Burcar PJ.** Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. *Arch Environ Health* 1988; 43: 38-45

- **Parron T, Hernández AF, Villanueva E.** Increased risk of suicide with exposure to pesticides in a intensive agriculture area. A 12-year retrospective study. *Forensic Sci Int* 1996; 79: 53-63
- **Steenland K, Jenkins B, Ames RG.** Chronic neurological sequelae to organophosphate pesticide poisonig. *Am J Public Helath* 1994; 84: 731-6
- **Sharp DS, Eskenazy B.** Delayed health hazards of pesticide exposure. *Ann Rev Public Helath* 1986; 7: 441-71
- **Jonkman EJ De Weerd AW, Poortvliet DCJ, Veldhuizen RJ, Emmen H.** Electroencephalographic studies in workers exposed to solvent or pesticides. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 82: 438-44
- **Heuser G, Mena I, Alamos F.** Neurospect findings in patients exposed to neurotoxic chemicals. *Toxicol Ind Helath* 1994; 10: 561-71
- **Eyer P.** Neuropsychopathological changes by organophosphorus compounds – a review. *Hum Exp Toxicol* 1995; 14: 857-64
- **Gil Minguillon y Colus:** Screening de las variantes colinesterásicas en la población valenciana. *Revista Española de Anestesia y Reanimación*, 1981, vol nº 18
- **Iglesia Huerta A. De la:** Prevención sanitaria de los trabajadores expuestos a plaguicidas. XI Congreso Nacional de Medicina, Higiene y Seguridad del Trabajo. Libro de Actas, tomo 2, pag 89-102. Ed. INSHT; Madrid 1989
- **Iglesia Huerta A. De la:** Estudio médico biológico tras exposición a plaguicidas en trabajadores agrícolas propietarios de pequeñas parcelas. *Rev. Salud y Trabajo*, 1989, nº 73
- **Marzal, J,A y Renuncio, R:** Esquema para el seguimiento biológico en manipuladores de productos organofosforados. Variantes genéticas de la colinesterasa. Sin referencia: separata en biblioteca del CNMP de Sevilla.

NORMATIVA LEGAL (no actualizada)

- Real Decreto (RD) 1995/1978, de 12 de mayo, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales de la seguridad social: BOE, 27-8-1978, y ver modificaciones: 27-1-1981. *Especial atención al apartado D): Enfermedades infecciosas y parasitarias.*
- RD 3349/1983, de 30 de noviembre, por el que se aprueba la Reglamentación Técnico Sanitaria para la fabricación y utilización de plaguicidas, BOE de 24-1-1984. Modificado por RD 162/1991, de 8 de febrero, BOE 15-2-1991
- RD 2216/1985, de 28 de octubre, por el que se aprueba el Reglamento sobre Declaración de Sustancias Nuevas y Clasificación, Envasado y Etiquetado de Sustancias Peligrosas, BOE 27-11-1985. Modificado por RD 725/1988, de 3 de junio, BOE9-7-1988
- Orden de 28 de febrero de 1986, relativa a la prohibición de la comercialización y utilización de productos fitosanitarios. Modificada por la Orden de 7 de septiembre de 1989, sobre prohibición de la comercialización de ciertos productos sanitarios. Modificada por la Orden de 1 de febrero de 1991
- Orden de 24 de febrero de 1993, por la que se establece la normativa reguladora del Libro Oficial de Movimientos. BOE, 4-3-1993
- Orden de 24 de febrero de 1993, por la que se normalizan la inscripción y funcionamiento del Registro de Establecimientos y Servicios de Plaguicidas. BOE, 4-3-1993

- Orden de 4 de agosto de 1993, por la que se transponen los anexos II y III de la Directiva 94/37/CE, referentes a los requisitos que deben cumplir las solicitudes de autorizaciones de productos fitosanitarios
- Orden de 20 de septiembre de 1994, por la que se modifican los aspectos analíticos de la Directiva 94/37/CE
- RD 2163/1994, de 4 de noviembre, por el que se implanta el sistema armonizado comunitario de autorización para comercializar y utilizar productos fitosanitarios. BOE, 18-11-1994
- Orden del Mº de Agricultura de 11 de diciembre de 1995 por la que se establecen las disposiciones relativas a las autorizaciones de ensayos y experiencias con productos fitosanitarios. BOE, 19-12-1995
- Orden del Mº de la Presidencia del Gobierno de 28 de marzo de 1996, por la que se establecen normas para la evaluación de productos fitosanitarios, para su inclusión en la lista comunitaria del anexo II de la Directiva 91/414/CEE, del Consejo de 15 de julio, relativa a la comercialización de los productos fitosanitarios
- RD 664/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo. BOE, 24-5-1997
- RD 665/1997 relativo a la protección de los trabajadores contra riesgos derivados de exposición a agentes cancerígenos. BOE, 24-5-1997
- RD 1216/1997, de 18 de julio, por el que se establecen las disposiciones de seguridad y salud en el trabajo a bordo de los buques de pesca. BOE, 7-8-1997
- Orden de 25 de marzo de 1998, por la que se adapta en función de progreso técnico, el RD 664/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo. BOE, 30-3-1998
- Orden de 14 de Mayo de 1998 por la que se modifica el anexo I del RD 1406/1989, de 10 de noviembre, por el que se imponen limitaciones a la comercialización y uso de ciertas sustancias y preparados peligrosos. BOE, 21-5-1998
- OTROS ASPECTOS RELACIONADOS
 - Ordenación del Trabajo: Jornadas especiales: RD1561/1995-BOE, 26-9-95
 - Disposiciones mínimas de seguridad y salud en los lugares de trabajo. RD 486/1997-BOE, 23-4-97
 - Disposiciones mínimas en materia de señalización de seguridad y salud en el trabajo. RD485/1997-BOE, 23-4-97
 - Disposiciones mínimas de seguridad y salud para la utilización de equipos de trabajo. RD 1215/1997-BOE, 7-8-97
 - Disposiciones mínimas de seguridad y salud sobre utilización de equipos de protección individual. RD 773/1997-BOE, 12-6-97