

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas



DIAGNÓSTICO DE AFECTACIÓN A LA SALUD POR USO DE PLAGUICIDAS EN COSTA RICA

DIAGNÓSTICO DE PERSONAS AFECTADAS POR PATOLOGÍAS, DOLENCIAS Y ACCIDENTES VINCULADOS AL USO, EXPOSICIÓN, LIXIVIACIÓN, DISPERSIÓN, BIOACUMULACIÓN, CONSUMO INDIRECTO Y DIRECTO DE PLAGUICIDAS EN COSTA RICA Y SUS TRATAMIENTOS

Autoras:

MSc. Rebeca Alvarado-Prado, profesional en promoción de la salud con maestría en epidemiología.

MSO. Marianela Salazar-Ugalde, profesional en promoción de la salud con maestría en salud ocupacional.

MSc. Yessenia Montero-Chaves, profesional en salud ambiental con maestría en Sostenibilidad Ambiental.

Licda. Ivannia Fallas-Valencia, profesional en promoción de la salud.

PNUD, 2022

Comité Directivo

José Vicente Troya Rodríguez
Representante Residente. Programa de Naciones Unidas para
Desarrollo (PNUD).

Coordinación

Kifah Sasa Marín
Representante Residente Adjunto. Programa de las Naciones
Unidas para el Desarrollo (PNUD).

Consultoras a cargo del documento

Rebeca Alvarado-Prado
Yessenia Montero-Chaves
Marianela Salazar-Ugalde
Ivannia Fallas-Valencia

Edición

Charleene Cortez Sosa, Especialista en Gestión de
Conocimiento, PNUD

Comité Editorial de PNUD

José Daniel Estrada, Especialista en Monitoreo y Evaluación.
Rafaella Sánchez Mora, Especialista en Género.
Ingrid Hernández, Especialista en Comunicación.
Charleene Cortez Sosa, Especialista en Gestión de Conocimiento

Diseño y diagramación

Kembly Barrantes Ramírez

Revisión filológica

Laura Flores Valle

Está autorizada la reproducción total o parcial de esta publicación con propósitos educativos y sin fines de lucro, sin ningún permiso especial del titular de los derechos, con la condición de que se indique la fuente. PNUD-Costa Rica agradecerá que se remita un ejemplar de cualquier texto elaborado con base en la presente publicación.

Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, Costa Rica
Teléfono: (506) 2296-1544
<https://www.undp.org/costa-rica>
Email: registry.cr@undp.org - <https://impactoplaguicidas.cr/>
Derechos de propiedad intelectual: Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo
(PNUD-Costa Rica)

© Marzo, 2022



Tabla de contenido

Abreviaturas y acrónimos	12
Conceptos clave	15
Prólogo	17
Presentación	18
Justificación	19
Objetivo de este informe	21
Material y método	22
Diagnóstico	30

Sección 1:

Revisión literaria global sobre eventos de salud relacionados con los agroquímicos de mayor uso en Costa Rica	31
1. Mancozeb	34
2. Glifosato	37
3. Paraquat	44
4. Diazinón	61
5. 2,4-D	66
6. Terbufos	71
7. Diurón	74
8. Clorpirifos	76
9. Clorotalonil	86
10. Carbendazim	91
Resumen de los plaguicidas consultados	94
Consideraciones finales de la sección 1	99

Sección 2:

Estado de la cuestión sobre plaguicidas y eventos en salud en Costa Rica	101
1. Elementos socioambientales	102
2. Plaguicidas según zona y cultivo	103
3. Eventos en salud	104
Consideraciones finales de la Sección 2	110

Sección 3:

Situación de intoxicaciones por plaguicidas y tratamiento sugerido en Costa Rica	112
Intoxicaciones agudas por plaguicidas	113
Mortalidad por intoxicaciones, 2010-2020	159
Tratamiento sugerido por plaguicida	163
Diazinón y Terbufos	166
Consideraciones finales de la Sección 3	169

Sección 4:

Otros eventos crónicos de salud y tratamientos	174
Tratamiento y atención para eventos de salud por toxicidad crónica	186
Consideraciones finales de la Sección 4	213
Referencias bibliográficas	215
Anexos	238
Anexo 1	238
Anexo 2	239
Anexo 4	239

Índice de figuras

Figura 1. Búsqueda de artículos en Scielo y Pubmed de los diez plaguicidas seleccionados	24
Figura 2. Búsqueda de artículos en Scielo y Pubmed según plaguicidas seleccionados	25
Figura 3. Metaanálisis de los efectos de enfermedad de Parkinson por exposición al paraquat (78)	58
Figura 4. Metaanálisis de los efectos de enfermedad de LNH por exposición de 2.4 - D (46)	69
Figura 5. Distribución absoluta y porcentual de intoxicaciones agudas por plaguicidas, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014-2020	113
Figura 6. Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según sexo, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica. 2014-2020	113
Figura 7. Diagrama de cajas sobre la edad de intoxicaciones agudas por plaguicidas, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014-2020	114
Figura 8. Diagrama de cajas sobre la edad de intoxicaciones agudas por plaguicidas según año, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014-2020	114
Figura 9. Diagrama de cajas sobre la edad de intoxicaciones agudas por plaguicidas según sexo, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica 2014-2020	115
Figura 10. Distribución absoluta de casos de intoxicaciones agudas por plaguicidas según provincia en Costa Rica, 2014-2020	115
Figura 11. Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según cantón en Costa Rica, 2017-2020	115
Figura 12. Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según modo de intoxicación, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014-2020	116
Figura 13. Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según tipo de cultivo reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014-2020	117
Figura 14. Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas por empresa, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014-2020	117
Figura 15. Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según grupo químico, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014-2020	117
Figura 16. Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según ingrediente activo, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014-2020	118
Figura 17. Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según severidad, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica 2014-2020	118
Figura 18. Distribución absoluta de la severidad de intoxicaciones agudas por plaguicidas según sexo, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014-2020	118
Figura 19. Distribución absoluta de manifestaciones clínicas de las intoxicaciones agudas por plaguicidas, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014-2020	119
Figura 20. Distribución de notificaciones de intoxicaciones agudas por tipo de servicio de salud, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica 2014-2020.....	119
Figura 21. Distribución porcentual y absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas, reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020	120

Figura 22. Distribución porcentual de intoxicaciones agudas por plaguicidas según sexo, reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020	120
Figura 23. Diagrama de cajas sobre la edad de intoxicaciones agudas por plaguicidas, reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020	121
Figura 24. Diagrama de cajas sobre la edad de intoxicaciones agudas por plaguicidas según año, reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020	121
Figura 25. Diagrama de cajas sobre la edad de intoxicaciones agudas por plaguicidas según sexo reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020	122
Figura 26. Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según provincia del INS-Costa Rica, 2012-2020	122
Figura 27. Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según cantón, reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020	122
Figura 28. Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según ocupación, reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020	123
Figura 29. Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según tipo de cultivo, reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020	123
Figura 30. Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según empresa, reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020	124
Figura 31. Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según grupo químico, reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020	124
Figura 32. Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según ingrediente activo, reportadas por el INS-Costa Rica 2012-2020	124
Figura 33. Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según severidad, reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020	125
Figura 34. Distribución absoluta de la severidad de intoxicaciones agudas por plaguicidas según sexo, reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020	125
Figura 35. Distribución absoluta de manifestaciones clínicas de las intoxicaciones agudas por plaguicidas reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020	126
Figura 36. Distribución absoluta y porcentual de los egresos hospitalarios por los códigos CIE-10: T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020 (n=890).	131
Figura 37. Distribución absoluta y porcentual de los egresos hospitalarios por los códigos CIE-10: T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57 según sexo, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020 (n=890).	132
Figura 38. Distribución absoluta y porcentual de los egresos hospitalarios por los códigos CIE-10: T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57 según sexo, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020 (n=890).	140
Figura 39. Distribución absoluta y porcentual de las urgencias por los códigos CIE-10: T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57, Caja Costarricense del Seguro Social, 2018-2020 (n=88453).	143
Figura 40. Distribución absoluta y porcentual de las intoxicaciones por plaguicidas, reportadas por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).	145
Figura 41. Distribución absoluta y porcentual de las intoxicaciones por plaguicidas según sexo, reportadas por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).	145

Figura 42. Distribución absoluta y porcentual de la edad de las intoxicaciones por plaguicidas, reportadas por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).	145
Figura 43. Distribución absoluta y porcentual del uso de las intoxicaciones por plaguicidas, reportadas por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).	153
Figura 44. Distribución absoluta y porcentual del uso de las intoxicaciones por plaguicidas, reportadas por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).	154
Figura 45. Distribución absoluta y porcentual de la gravedad de las intoxicaciones por plaguicidas, reportadas por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).	155
Figura 46. Distribución absoluta y porcentual de mortalidad por intoxicación, Costa Rica, 2010-2020	160
Figura 47. Distribución absoluta de mortalidad por intoxicación según sexo, Costa Rica, 2010-2020	160
Figura 48. Diagrama de cajas sobre la edad de las muertes por intoxicación, Costa Rica, 2010-2020	160
Figura 49. Diagrama de cajas sobre la edad de las muertes por intoxicación según sexo, Costa Rica, 2010-2020	161
Figura 50. Distribución absoluta de la mortalidad por intoxicación por plaguicidas según provincia, Poder Judicial, 2000-2020	161
Figura 51. Distribución absoluta de la mortalidad por intoxicación por plaguicidas según cantón, Poder Judicial, 2000-2020	161
Figura 52. Distribución absoluta de la mortalidad por intoxicación según ocupación, Costa Rica, 2010-2020	162
Figura 53. Distribución absoluta de la mortalidad por intoxicación según causa de muerte, Costa Rica, 2010-2020	162
Figura 54. Distribución absoluta de la mortalidad por intoxicación según manera de muerte, Costa Rica, 2010-2020	163
Figura 55. Distribución absoluta de la mortalidad por intoxicación según tipo de accidente, Costa Rica, 2010-2020	163
Figura 56. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C34 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020	176
Figura 57. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C85 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020	176
Figura 58. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C90 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020	177
Figura 59. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C91 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020	178
Figura 60. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C92 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020	179
Figura 61. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C93 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020	179
Figura 62. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C94 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020	180
Figura 63. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C95 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020	181

Figura 64. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C96 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020182

Figura 65. Distribución absoluta y porcentual de los casos de G20 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020183

Figura 66. Distribución absoluta y porcentual de los casos de G21 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020183

Figura 67. Distribución absoluta y porcentual de los casos de G23 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020184

Figura 68. Distribución absoluta y porcentual de los casos de G24 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020185

Figura 69. Distribución absoluta y porcentual de los casos de G25 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020186



Índice de tablas

Tabla 1. Resultados de la consulta a personas expertas y búsqueda en el Sistema de Bibliotecas Documentación e Información (SIBDI)	26
Tabla 2. Actores contemplados en la consulta	27
Tabla 3. Eventos en salud con tres artículos o más, según revisión literaria (fase 1)	29
Tabla 4. Generalidades de los plaguicidas de acuerdo con información del IRET-UNA	32
Tabla 5. Toxicidad aguda según plaguicida de acuerdo con la información del IRET-UNA	33
Tabla 6. Eventos en salud registrados para el plaguicida mancozeb, según la revisión documental	37
Tabla 7. Eventos en salud registrados para el plaguicida glifosato, según la revisión documental	43
Tabla 8. Revisión de artículos encontrados entre paraquat y enfermedad de Parkinson de Weed (2021)	59
Tabla 9. Eventos en salud registrados para el plaguicida paraquat según la revisión documental	60
Tabla 10. Eventos en salud registrados para el plaguicida diazinón según la revisión documental	66
Tabla 11. Eventos en salud registrados para el plaguicida 2,4D según la revisión documental	70
Tabla 12. Eventos en salud registrados para el plaguicida terbufos según la revisión documental	74
Tabla 13. Eventos en salud registrados para el plaguicida clorpirifos según la revisión documental	86
Tabla 14. Eventos en salud registrados para el plaguicida clorotalonil según la revisión documental	91
Tabla 15. Eventos en salud registrados para el plaguicida carbendazim según la revisión documental	93
Tabla 16. Cantidad de artículos relacionados a enfermedades –por tipo– según plaguicida, de acuerdo con la revisión documental	94
Tabla 17. Cantidad de artículos relacionados con enfermedades respiratorias según plaguicida, de acuerdo con la revisión documental	94
Tabla 18. Cantidad de artículos que relacionan las enfermedades endocrinológicas según plaguicida, de acuerdo con la revisión documental	95
Tabla 19. Cantidad de artículos que relacionan los cánceres según plaguicida, de acuerdo con la revisión documental	96
Tabla 20. Cantidad de artículos que relacionan eventos en salud según plaguicida, de acuerdo con la revisión documental	97
Tabla 21. Resumen de investigaciones vinculadas a eventos en salud, realizadas en el contexto nacional publicadas en el periodo 2000-2020	108
Tabla 22. Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según tipo de actividad, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014-2020	116
Tabla 23. Distribución absoluta y porcentual de consultas recibidas debido a intoxicación aguda por plaguicida, reportada por el INS-Costa Rica, 2012-2020 (n=800)	126
Tabla 24. Distribución absoluta y porcentual de medicamentos reportados debido a intoxicación aguda por plaguicidas, reportada por el INS-Costa Rica, 2012-2020 (n=800)	128

Tabla 25. Distribución absoluta y porcentual de los egresos hospitalarios por los códigos específicos CIE-10: T60, X48, X60, Y18, Y96 y Z57, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020.	131
Tabla 26. Distribución absoluta y porcentual de los egresos hospitalarios por los códigos específicos CIE-10: T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57 según especialidad, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020 (n=890).	133
Tabla 27. Distribución absoluta y porcentual de los procedimientos de los egresos hospitalarios por los códigos específicos CIE-10: T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020 (n=890).	133
Tabla 28. Distribución absoluta y porcentual de otros diagnósticos de los egresos hospitalarios por los códigos específicos CIE-10: T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020.	135
Tabla 29. Distribución absoluta y porcentual de las consultas externas por los códigos específicos CIE-10: T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57, Caja Costarricense del Seguro Social, 2018-2020 (n=21483).	141
Tabla 30. Distribución absoluta y porcentual de los servicios por consulta externa de los códigos específicos CIE-10: T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57, Caja Costarricense del Seguro Social, 2018-2020 (n=21483).	141
Tabla 31. Distribución absoluta y porcentual de la especialidad de los servicios por consulta externa de los códigos específicos CIE-10: T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57, Caja Costarricense del Seguro Social, 2018-2020.	142
Tabla 32. Distribución absoluta y porcentual de las urgencias por los códigos específicos CIE-10: T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57, Caja Costarricense del Seguro Social, 2018-2020 (n=88453).	144
Tabla 33. Distribución absoluta y porcentual del contacto que notificó la intoxicación y el medio por el cual se registró la intoxicación por plaguicida, reportados por Centro Nacional de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).	146
Tabla 34. Distribución absoluta y porcentual la entidad y provincia de residencia de las intoxicaciones por plaguicidas, reportados por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020	147
Tabla 35. Distribución absoluta y porcentual del grupo químico de las intoxicaciones por plaguicidas, reportado por Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).	147
Tabla 36. Distribución absoluta y porcentual del tipo de plaguicida de las intoxicaciones por plaguicidas, reportado por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).	14
Tabla 37. Distribución absoluta y porcentual de la ruta de las intoxicaciones por plaguicidas, reportadas por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).	154
Tabla 38. Distribución absoluta y porcentual de la sintomatología de las intoxicaciones por plaguicidas, reportadas por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).	155
Tabla 39. Distribución absoluta y porcentual del tratamiento de las intoxicaciones por plaguicidas, reportadas por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).	158
Tabla 40. Distribución absoluta y porcentual de las recomendaciones médicas de las intoxicaciones por plaguicidas, reportadas por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).	159
Tabla 41. Manifestaciones clínicas según vía de exposición para glifosato	164
Tabla 42. Manifestaciones clínicas según vía de exposición al paraquat	165
Tabla 43. Manifestaciones clínicas-síndromes, según el receptor afectado por diazinón y terbufos	166
Tabla 44. Distribución absoluta y porcentual de los casos por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020 (n=11139).	175
Tabla 45. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C34 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020.	175



Tabla 46. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C85 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social 2012-2020	176
Tabla 47. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C90 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020	177
Tabla 48. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C91 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020	177
Tabla 49. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C92 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020	178
Tabla 50. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C93 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020	179
Tabla 51. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C94 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020	180
Tabla 52. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C95 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020	181
Tabla 53. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C96 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020	182
Tabla 54. Distribución absoluta y porcentual de los casos de G21 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020	183
Tabla 55. Distribución absoluta y porcentual de los casos de G23 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020	184
Tabla 56. Distribución absoluta y porcentual de los casos de G24 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020	185
Tabla 57. Distribución absoluta y porcentual de los casos de G25 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020	186
Tabla 58. Esquema de tratamiento farmacológico para el cáncer del pulmón, acorde con “Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica”.	189
Tabla 59. Clasificación de los LNH según la OMS (2008)	192
Tabla 60. Diagnóstico y evaluación de LNH	193
Tabla 61. Tratamiento, evaluación y seguimiento del linfoma difuso de células grandes	194
Tabla 62. Indicaciones CHOP*	194
Tabla 63. Indicaciones ProMACE-CytaBom**	195
Tabla 64. Ciclo 1 del esquema 1, tratamiento linfoma de Burkitt	195
Tabla 65. Ciclos 2, 4 y 6 del esquema 1, tratamiento linfoma de Burkitt	196
Tabla 66. Ciclos 3, 5 y 7 del esquema 1, tratamiento linfoma de Burkitt	196

Tabla 67. Esquema 2, tratamiento linfoma de Burkitt	196
Tabla 68. Inducción protocolo L20	197
Tabla 69. Primera consolidación protocolo L20	197
Tabla 70. Segunda consolidación protocolo L20	197
Tabla 71. Primera secuencia del mantenimiento, tratamiento linfoma de Burkitt	198
Tabla 72. Inducción de remisión del tratamiento linfoma linfoblástico	198
Tabla 73. Intensificación del tratamiento linfoma linfoblástico	199
Tabla 74. Mantenimiento intermedio del tratamiento linfoma linfoblástico	199
Tabla 75. Inducción del tratamiento linfoma linfoblástico	199
Tabla 76. Reinducción del tratamiento linfoma linfoblástico (continuación)	200
Tabla 77. Mantenimiento del tratamiento linfoma linfoblástico	200
Tabla 78. Inducción de remisión del tratamiento para leucemia linfocítica aguda	201
Tabla 79. Intensificación del tratamiento de leucemia linfocítica aguda	201
Tabla 80. Mantenimiento intermedio del tratamiento leucemia linfocítica aguda	202
Tabla 81. Reinducción del tratamiento para leucemia linfocítica aguda	202
Tabla 82. Reinducción (continuación) del tratamiento leucemia linfocítica aguda	202
Tabla 83. Mantenimiento del tratamiento leucemia linfocítica aguda	202
Tabla 84. Consolidación (alternativas) del tratamiento leucemia aguda de Promielocitos (LAP)	205
Tabla 85. Mantenimiento del tratamiento leucemia aguda de Promielocitos (LAP)	205
Tabla 86. Protocolo LMA 99	206
Tabla 87. Esquema de tratamiento, ciclo de inducción nivel de evidencia 2B, leucemia aguda no linfocítica	206
Tabla 88. Esquema de tratamiento segundo inducción nivel de evidencia 2B, leucemia aguda no linfocítica	207
Tabla 89. Esquema de tratamiento, ciclo de consolidación, leucemia aguda no linfocítica.	207
Tabla 90. Esquema de tratamiento para pacientes mayores de 65 años o con comorbilidad asociada, leucemia aguda no linfocítica	207
Tabla 91. Esquema de tratamiento mieloma múltiple	208
Tabla 92. Fármacos comúnmente empleados en el manejo de la enfermedad de Parkinson	210
Tabla 93. Manejo de los síntomas no motores (342)	212

Abreviaturas y acrónimos

A β : niveles de β -amiloide.

ACP: Análisis de Componentes Principales.

AchE: acetilcolinesterasa.

ACTo: Área de Conservación Tortuguero.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ADNm: Metilación del ADN.

AEP: Neumonía Eosinofílica Aguda.

AHS: Agricultural health study (Estudio de Salud Agrícola).

ALK: Anaplastic lymphoma kinase.

AMPA: Aminofosfonato Ácido Aminometilfosfónico.

APP: proteína precursora de β -amiloide.

ATP: Adenosín Trifosfato.

AYA: Instituto Costarricense de Acueductos y Alcantarillados.

BuChE: butirilcolinesterasa.

bw: body weight (peso corporal).

C: carbono.

CAREX: CARcinogen EXposure.

CARC: Carcinogenicity Assessment Review Committee (siglas en inglés).

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social.

CCR: Carcinoma de Células Renales.

CERCH: Center for Environmental Research and Community Health.

CICA: Centro de Investigación en Contaminación Ambiental.

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, 10 edición.

CNCI: Centro Nacional de Control de Intoxicaciones.

CLL: Leucemia Linfocítica Crónica.

CL50: concentración letal 50.

CYP1A1: enzima del citocromo.

d: día.

DDT: diclorodifeniltricloroetano.

DE: desviación estándar.

DIGECA: Dirección de Gestión de Calidad Ambiental.

DL50: dosis letal 50.

EBAIS: Equipos Básicos de Atención Integral en Salud.

EBDC: Etilen-bisditiocarbamatos.

ECP: estimulación cerebral profunda.

EDP: Eritema Discrómico.

EDUS: Expediente Digital Único en Salud.

EE. UU.: Estados Unidos de América.

EFSA: European Food Safety Authority.

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico.

EISHLA: Escuela de Ingeniería en Seguridad Laboral e Higiene Ambiental del Instituto Tecnológico de Costa Rica.

EMT: estimulación magnética transcraneal.

EP: enfermedad de Parkinson.

EPA: Environmental Protection Agency (siglas en inglés).

EPP: Equipo de protección personal.

ER: receptores de estrógeno, incluyendo ER α y ER β .

ETU: Etilentiourea (metabolito del fungicida Mancozeb).

FAME: Farming and Movement Evaluation.

FAO: Food and Agriculture Organization.

FDR: tasa de descubrimiento falso.

GBH: Glifosato.

GMSI: Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto.

GSSG: Glutación reducido / glutación oxidado.

Gy: Gray (unidad radiación).

H: hidrógeno

HR: Hazard Ratio.

HHPs: Highly Hazardous Pesticides.

HP: hemoperfusión.

HTLV I: virus linfotrópico humano de células T tipo 1.

IARC: International Agency for Research on Cancer.

IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

IM: intramuscular.

IMC: índice de masa corporal.

IMPY: Metabolito del diazinón.

INIFAR: Instituto de Investigaciones Farmacéuticas de la Universidad de Costa Rica.

INS: Instituto Nacional de Seguros.

IRET-UNA: Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas de la Universidad Nacional.

ISO: International Organization for Standardization (siglas en inglés).

IV: intravenosa.

KÉRWA: Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica (concepto cultural del cabécar).

kg: kilogramos.

KÍMUK: Repositorio del Consejo Nacional de Rectores (palabra que viene de la lengua bribri y su significado es cooperación).

L: litro.

LAP: Leucemia aguda de Promielocitos.

LAPCO: Laboratorio de Análisis de Plaguicidas y Compuestos Orgánicos.

LAREP: Laboratorio de Análisis de Residuos de Plaguicidas.

LDCB: Linfoma Difuso de Células B grandes.

LHC: Linfoma de Hodgkin.

LLA: linfoblástica aguda.

LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda.

LMC: Leucemia Mieloide Crónica.

LMR: Límites Máximos de Residuos.

LNH: Linfoma No Hodgkin.

LOM: No incluido en la Lista oficial de medicamentos de la CCSS.

MAG: Ministerio de Agricultura y Ganadería.

mg: miligramos.

µg: microgramos.

MINAE: Ministerio de Ambiente y Energía de Costa Rica.

MM: Mieloma múltiple.

mmHg: milímetros de mercurio (unidad de presión).

Mn: Manganeseo.

MPTP: 1-methy-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine.

MTSS: Ministerio de Trabajo y Seguridad Social.

N: nitrógeno.

NADP: Nicotiamida-Adenina Dinucleotido fosfato.

ng: nanogramo.

NIRS: Near-infrared spectroscopy.

NoLOM: No incluido en la Lista oficial de medicamentos de la CCSS.

NPDS: National Poison Data System (Estados Unidos) (siglas en inglés).

NSCLC: non-small cells lung carcinoma (siglas en inglés). En español, cáncer de pulmón de células no pequeñas.

O: oxígeno.

OIJ: Organismo de Investigación Judicial.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ONU: Organización de las Naciones Unidas.

OP: Organofosforado.

OR: Odds Ratio.

P: fósforo.

p: Nivel de significancia estadística.

PAM: presión arterial media.

PNPV: Parque Nacional Palo Verde.

PON1: paraoxonasa 1.

PUFA: Ácidos Grasos Poliinsaturados.

QT: Quimioterapia.

RI: Rango intercuartílico.

RPPC: Respiración de presión positiva continua.

RR: Riesgo relativo.

RT: Radioterapia.

S: Azufre.

SAP: Scientific Advisory Panel (siglas en inglés).

SC: inyección subcutánea.

SciELO: Scientific Electronic Library Online (siglas en inglés).

SCLC: cáncer de pulmón de células pequeñas.

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto.

SFE: Servicio Fitosanitario del Estado.

SGA: Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos.

SIBDI: Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información de la Universidad de Costa Rica.

SIIDCA: Sistema Integrado de Información Documental Centroamericano.

SNC: Sistema Nervioso Central.

SNP: polimorfismos de nucleótidos.

TAC: tomografía computarizada.

TCP: 3,5,6-tricloropiridin-2-ol, metabolito del clorpirifos.

TCPy: metabolitos urinarios del clorpirifos (3,5,6-tricloro 2-piridinol).

TEA: Trastorno Espectro Autista.

TEC: Tecnológico de Costa Rica.

TG: Triglicéridos.

TKI: inhibidores de tirosina kinasa.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

UCR: Universidad de Costa Rica.

UE: Unión Europea.

UI: Unidades internacionales.

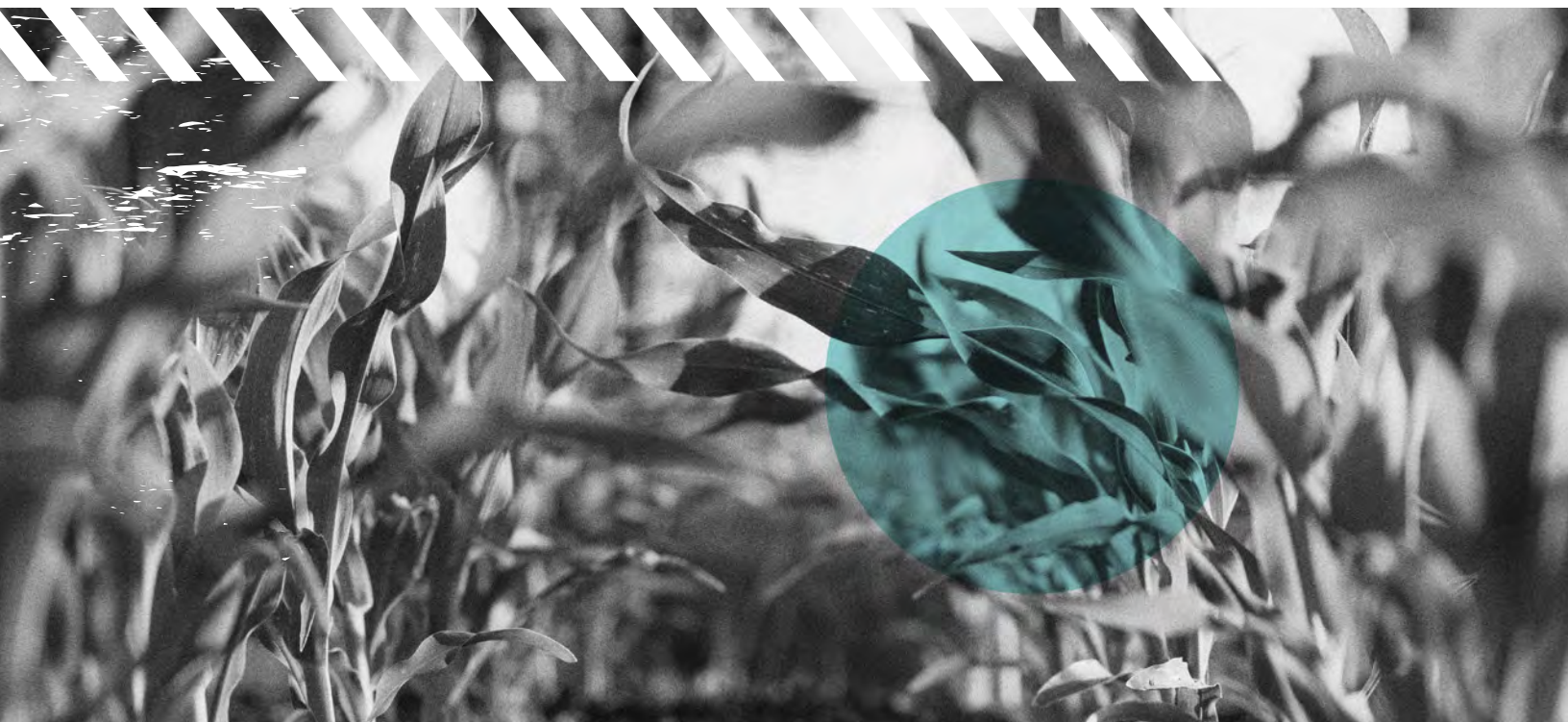
UNA: Universidad Nacional de Costa Rica.

UFW: Farm Workers of America.

VO: vía oral.

2,4D: Ácido 2,4-diclorofenoxiacético.

3-BPA: Metabolito urinario de piretroides (3-ácido fenoxibenzoico).



Conceptos clave

Este apartado incluye conceptos relacionados con el desarrollo del presente estudio. Para su construcción se tomó como referencia lo establecido por entidades de índole internacional como la Food and Agriculture Organization (FAO) y la Agencia para las Sustancias Tóxicas y Registro de enfermedades (ATSDR, por su sigla en inglés); por su parte, a nivel nacional se tomó en cuenta lo indicado en el Manual de Plaguicidas de Centroamérica (IRET-UNA).

Agroquímico: cualquier sustancia o mezcla de sustancias naturales o sintéticas destinadas a prevenir, eliminar o reducir ciertas adversidades, las cuales pueden ser plagas, enfermedades o incluso “malezas”. Dado que estas pueden interferir desde la producción hasta el proceso de comercialización de “productos agropecuarios, alimentos humanos y animales, madera y productos de madera” (1).

Bioacumulación: el Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas de la Universidad Nacional (IRET), en su Manual de Plaguicidas de Centroamérica, lo caracteriza como “el aumento en la concentración de una sustancia química, en un organismo en relación con la concentración de esa misma sustancia en el medio circundante” (2).

Carga Corporal: la cantidad total de un químico en el cuerpo. Algunas sustancias químicas se acumulan en el cuerpo porque son almacenadas en grasas o en los huesos o son eliminadas lentamente (3).

Concentración: la cantidad de una sustancia disuelta o contenida en una cantidad dada de otra sustancia (3).

Contaminante: cualquier sustancia o material que entra a un sistema –el medio ambiente, el cuerpo humano, la comida–, donde no es encontrado normalmente (3).

Epidemiología: estudio de la distribución y de los determinantes de los estados o fenómenos relacionados con la salud en poblaciones específicas y la aplicación de este estudio al control de los problemas sanitarios (4).

Exposición: el entrar en contacto con un químico tragando, respirando o por contacto directo (por ejemplo, a través de la piel o los ojos. La exposición puede ser a corto plazo –aguda– o a largo plazo –crónica– (3).

Hazard Ratio (HR): el concepto hazard rate corresponde a una tasa instantánea. Las hazard rates son las probabilidades condicionales de presentar el evento en el siguiente instante de tiempo, con la condición de que no se haya presentado antes del inicio de ese instante (5).

Inhalación: respiración. La exposición puede ocurrir por inhalación de los contaminantes, porque estos se pueden depositar en los pulmones, transportarse en la sangre o ambos (3).

Odds Ratio (OR) / Razón de momios: esta medida se obtiene de un diseño de casos y controles, en el que los casos son los individuos enfermos que se comparan con individuos no enfermos o que no tienen la enfermedad investigada. Debe recordarse que los casos deben ser representativos de las personas con la enfermedad que se estudia, y los controles deben obtenerse de la población de donde surgieron los casos, para evitar sesgos de selección, los cuales podrían invalidar los resultados (6).



Plaguicida: según el artículo 2° del Código Internacional de Conducta para la Distribución y Utilización de Plaguicidas de la Food and Agriculture Organization (FAO), un plaguicida corresponde a “cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, incluyendo los vectores de enfermedades humanas o de los animales, las especies no deseadas de plantas o animales que causan perjuicio” (7).

Regresión logística: los modelos de regresión logística ordinal se han aplicado en los últimos años para analizar datos cuya respuesta o resultado se presenta en categorías ordenadas. Según el objetivo del estudio, estos modelos también permiten obtener el estadístico odds ratio (OR) o la probabilidad de que se produzca un acontecimiento (8).

Regresión de Poisson: este tipo de modelo está diseñado para definir una ecuación lineal cuyo resultado directo es el logaritmo natural del conteo de eventos. Con un modelo de Poisson, podemos predecir una tasa a partir de la presencia o ausencia de exposiciones. En la forma más simple (9).

Riesgo: en la evaluación de riesgo, la probabilidad de que algo cause daño, combinado con la severidad potencial de este (3).

Riesgo relativo (RR): medida epidemiológica de asociación entre un factor presumible y un evento indeseado, no puede ser relacionado con la probabilidad de que determinado individuo será alcanzado por tal evento (10).

Ruta de exposición: manera en que una persona puede ponerse en contacto con una sustancia química (3).

Toxicidad aguda o inmediata: efectos tóxicos observados con una exposición única de corta duración (menos de 24 horas en animales de laboratorio). Se percibe por medio de la dosis o concentración letal 50 (DL50 o CL50), los efectos irritantes y corrosivos para la piel y ojos y la sensibilización fuente (11).

Toxicidad crónica o a largo plazo: se refiere a los efectos tóxicos observados en los animales de experimentación luego de administrarles el plaguicida por períodos entre 6 meses y 2 años, y al menos en tres dosis distintas. Se clasifica como positiva o negativa según la presencia o ausencia del efecto (11).

PRÓLOGO

“

La sustentabilidad de las acciones contribuye no solo a impulsar mejores condiciones laborales, sino a mejorar la productividad de las sociedades

”

En la era del Antropoceno, el mundo reconoce la relación entre la calidad de vida y la salud humana y el ambiente. Seguir una ruta distinta, en que se disocien estos componentes compromete la sostenibilidad de los países y el desarrollo de las sociedades.

El **diagnóstico de personas afectadas por patologías, dolencias y accidentes laborales vinculados al uso, exposición, lixiviación, dispersión, bioacumulación, consumo indirecto y directo de plaguicidas en Costa Rica y sus tratamientos**, constituye un compendio de información de calidad que facilita comprender las implicaciones en salud del uso de agroquímicos y plaguicidas en el país, así como sus correspondientes implicaciones económicas ligadas a la salud de las personas trabajadoras, por su impacto en los sistemas de salud.

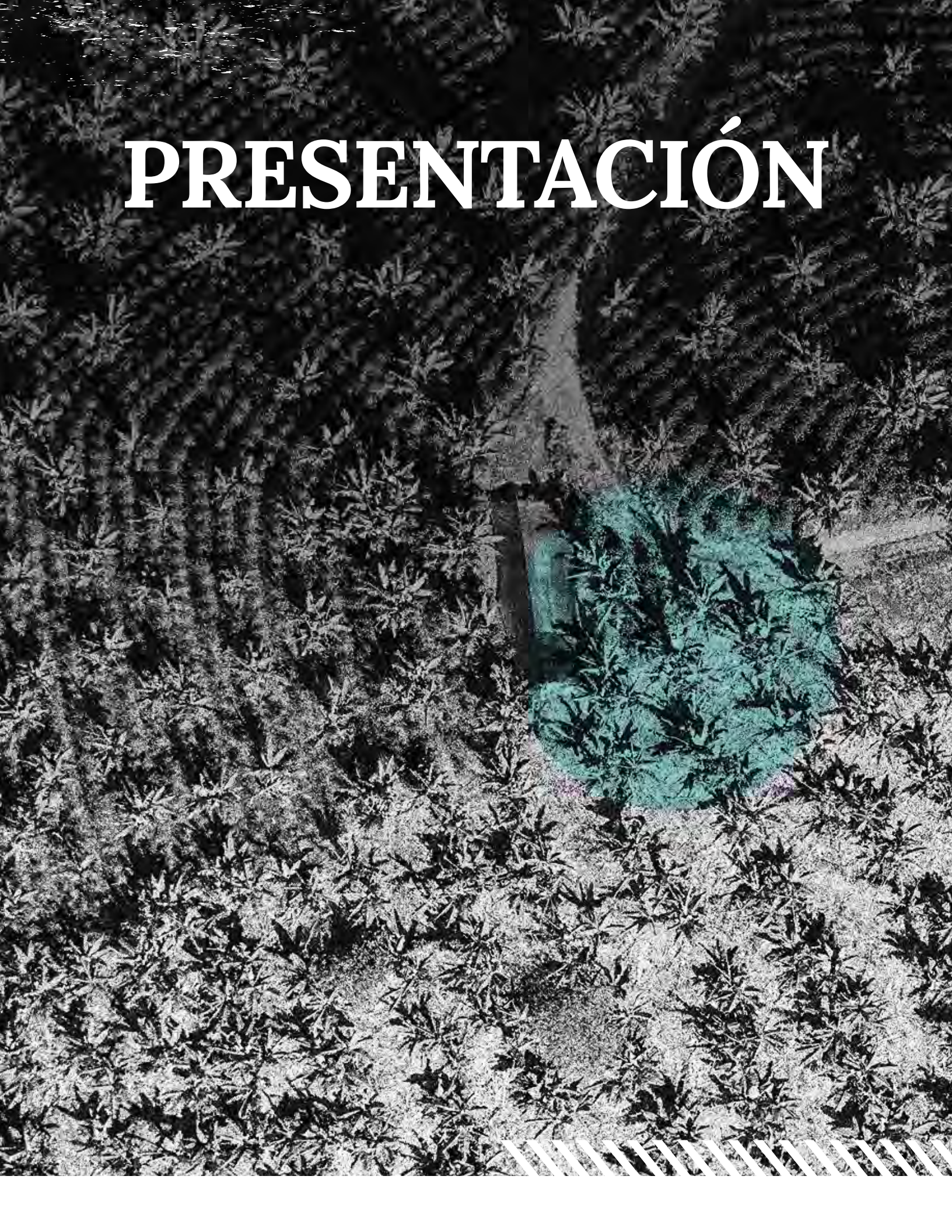
El impacto de un mal manejo de los agroquímicos tiene implicaciones en salud, no solo para las personas que laboran directamente en la manipulación de las sustancias, sino que, además, su impacto trasciende por medio del comercio de alimentos a todos los consumidores y población general del país, generando un ciclo de presión sobre individuos, empresas e instituciones.

El presente diagnóstico proporciona a la comunidad, información de calidad para el cumplimiento de los objetivos de desarrollo sostenible relacionados con la salud y bienestar, agua y saneamiento, consumos responsables por lo que se constituye en una valiosa herramienta que permitirá seguir impulsando una agenda de desarrollo que no deje a nadie atrás.

José Vicente Troya Rodríguez
Representante Residente
PNUD Costa Rica



PRESENTACIÓN



En el marco de los Objetivos de Desarrollo Sostenible, definidos por la Organización de Naciones Unidas (ONU), existen una serie de tareas por llevarse a cabo para la protección integral de la vida humana y los recursos del ambiente (12). El presente diagnóstico proporciona información valiosa para el cumplimiento de los objetivos de desarrollo tres (salud y bienestar), seis (agua y saneamiento), doce (producción y consumo responsables). Además, de manera indirecta, impacta los objetivos catorce (vida submarina) y quince (vida de ecosistemas terrestres), por medio de una investigación innovadora que busca reconocer el impacto de la exposición a agroquímicos en diferentes niveles.

Una de las situaciones que ponen en riesgo los objetivos previamente mencionados es el uso indiscriminado de plaguicidas. Según la ONU (2017), citando a Mans Svensson et al. (2013), aproximadamente 200.000 muertes anuales se producen por intoxicación aguda con plaguicidas; además, la lixiviación, la dispersión y la escorrentía de estos productos contamina los ecosistemas circundantes y las personas que habitan a su alrededor (13).

En Costa Rica, tras el uso de plaguicidas como el bromacil en monocultivos, se han presentado casos de contaminación en fuentes de agua para consumo humano, situación que ha puesto en riesgo la salud de la población y ha obligado al Estado a utilizar diferentes medios para proveer a los vecinos de estas plantaciones del preciado líquido (14).

Con el pasar del tiempo, diferentes organizaciones han establecido clasificaciones sobre los efectos de los plaguicidas en la salud humana; tal es el caso de la Organización Mundial de la Salud, con la “Clasificación recomendada por la OMS de los plaguicidas por el peligro que presentan” (15). Cabe destacar que en dicho documento se definen como sumamente peligrosos (Ia) y muy peligrosos (Ib) varios plaguicidas que son muy utilizados en Costa Rica, entre ellos, etoprofos, terbufos, fenamifos, cadusafos y oxamil. Sobre el último, según lo señalado por el Servicio Fitosanitario del Estado (SFE) en el informe 2021, se encontraron residuos en vegetales frescos para el consumo de la población en el año 2020 (16).

Del mismo modo, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) ha definido como probablemente cancerígeno para los seres humanos (2a), los plaguicidas glifosato y diazinón, también utilizados en nuestro país (17,18). A su vez, la EPA (Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos) ha expuesto problemas diversos de salud relacionados con los plaguicidas clorpirifos y diurón, entre los cuales se mencionan, respectivamente, problemas de atención y trastorno espectro autista, anemia hemolítica, carcinoma en vejiga, agrandamiento del bazo, entre otros (19,20).

Liderado por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, el Convenio de Rotterdam, al cual pertenece Costa Rica, tiene por objetivo promover la responsabilidad compartida y los esfuerzos conjuntos de las partes en la esfera del comercio internacional de ciertos productos químicos peligrosos, a fin de proteger la salud humana y el ambiente frente a posibles daños y contribuir a su utilización ambientalmente racional; para ello establece un “sistema de alerta rápida”, cuyo objetivo es ayudar a los países a protegerse contra determinados productos químicos peligrosos que son objeto de comercio internacional (21).

Según la Universidad Nacional (UNA), se pueden catalogar dos tipos de toxicidad; la aguda –que se presenta inmediatamente después de la exposición al químico–, y la crónica –referida a una exposición a largo plazo–. Considerando lo anterior, deben plantearse acciones para controlar su uso, elaborar un plan alternativo para el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo Sostenible y la protección de los Derechos Humanos (11).

El presente documento establece el informe de la revisión de literatura sobre los eventos de salud asociados por plaguicidas mediante una búsqueda en las bases de datos de Scielo y Pubmed, incluyendo manifestaciones clínicas, enfermedades y tratamiento por toxicidad aguda, así como patologías por toxicidad crónica. Además, se incluye una contextualización sobre los plaguicidas y la salud en Costa Rica. Por último, se presenta la distribución de casos por intoxicación aguda por plaguicidas según la vigilancia epidemiológica del Ministerio de Salud en el periodo 2017-2020 para Costa Rica.

Justificación

La liberación de sustancias químicas sintéticas en el ambiente ha sido un tema de gran preocupación mundial desde mediados del siglo pasado. La publicación del libro Primavera Silenciosa, escrito por Rachel Carson en 1962, impulsó la alerta y el debate público sobre los efectos nocivos –en la salud y el ambiente– que tiene la introducción masiva de productos químicos como los pesticidas en los ecosistemas (22). Desde entonces y hasta la actualidad, varios organismos de referencia internacional como la Agencia de Protección Ambiental (EPA, por sus siglas en inglés), la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), la Comisión de la Unión Europea, así como centros de investigación de distintas universidades del mundo, entre otros, continúan reuniendo información y evidencias sobre los efectos agudos y crónicos por exposición a estas sustancias, con el fin de brindar pautas de precaución, eliminación y control de las mismas.

Ante esto, la OMS ha establecido una lista de pesticidas catalogados como altamente peligrosos (Highly hazardous pesticides-HHPs); se ha evidenciado que estos compuestos pueden tener efectos tóxicos agudos o crónicos que varían según el tipo de plaguicida. Los efectos agudos incluyen neurotoxicidad central y periférica, así como la reducción de coagulación de la sangre. Las exposiciones a corto plazo pueden causar efectos dañinos en el hígado, los riñones, la sangre, los pulmones, el sistema nervioso, el sistema inmunológico y el tracto gastrointestinal (23).

Por otra parte, la exposición crónica o de largo plazo puede provocar efectos en la piel, los ojos, el sistema nervioso, el sistema cardiovascular, el tracto digestivo, el hígado, los riñones, el sistema endocrino, el sistema inmunológico, la sangre; incluso se ha señalado que algunos HHPs pueden causar cáncer. Aunado a lo anterior, se ha establecido un riesgo mayor para poblaciones infantiles y trabajadoras; sin embargo, la población general también puede estar expuesta, principalmente a través del consumo de residuos en alimentos y agua (23).

Por tanto, es de preocupación que en la región centroamericana se concentren los países con mayores niveles de importación y consumo de agrotóxicos a nivel mundial –particularmente Costa Rica–. Según la Organización de Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, nuestro país es el número uno del mundo en uso de agroquímicos, con un promedio de 51.2 kg por hectárea, según lo registrado en el 2011 (24), y de acuerdo con el Informe Estado de la Nación, en el período 2008-2016 la importación de estas sustancias fue en promedio de 8.863.636 kilogramos de ingrediente activo (k.i.a).

Esta situación es motivo de alerta por las implicaciones ambientales y los riesgos para la salud de la población, especialmente aquellas personas que habitan en zonas de mayor actividad agrícola o que trabajan directamente con este sector. Debido a esto, el país ha sido testigo de numerosos movimientos ambientalistas y de comunidades locales que han puesto de manifiesto su descontento ante la falta de medidas o poco control por parte de las instituciones correspondientes (25).

Cabe destacar que Costa Rica utiliza sustancias que han sido eliminadas, prohibidas, o bien, categorizadas como altamente peligrosas, tanto por organismos referentes como por diversos convenios que nuestro país ha firmado; por ejemplo, el Convenio de Rotterdam, que advirtió sobre la toxicidad del paraquat (21). Asimismo, el Informe del Estado de la Nación (26) ha alertado sobre la problemática del uso intensivo de pesticidas y ha evidenciado que la producción orgánica de alimentos posee un porcentaje ínfimo; además, ha señalado que la extensión cultivada de productos orgánicos “sigue representando un porcentaje mínimo del área agrícola nacional (1,9%)” (p. 193).



Esto es un indicio de que existen pocos incentivos o acciones para incorporar prácticas agrícolas más amigables con la salud ambiental, medidas que, según la FAO y la OMS deben ser implementadas bajo el contexto global ambiental para hacer frente al cambio climático y lograr los Objetivos de Desarrollo Sostenible con los cuales se ha comprometido el país (21).

Para realizar cambios significativos en el manejo de estas sustancias en el país, resulta fundamental lograr una incidencia política efectiva para la toma de decisiones y especialmente de acciones concretas que regulen, controlen e incentiven mejores las prácticas agrícolas en pro del ambiente y la salud. La OMS (2019) calculó que “cerca de 155.488 muertes y 7.362.493 años de vida ajustados por discapacidad (DALYs*) por auto-intoxicación por plaguicidas podrían haberse prevenido en 2016 a través de un buen manejo de plaguicidas” (23) y que la introducción de regulaciones para prohibir el uso de HHPs ha salvado vidas.

En esta misma línea, organismos internacionales enfatizan la necesidad de promover alternativas de base agroecológica, fortalecer la legislación y las regulaciones nacionales, así como implementar mejores prácticas en el uso de agroquímicos (21). Se resalta la importancia de que dichas acciones estén vinculadas a las estrategias para contener el cambio climático, la pérdida de la biodiversidad y al alcance de las metas en salud; sobre todo, debido a que la problemática del uso indiscriminado de agroquímicos y la contaminación que provocan violenta derechos establecidos en la Constitución Política, asociados a la protección del ambiente y a la seguridad de los alimentos.

Al respecto, cabe recordar el artículo 50, sobre el derecho a un ambiente sano y ecológicamente equilibrado, así como el artículo 46, el cual establece que “...los consumidores y usuarios tienen derecho a la protección de su salud, ambiente, seguridad e intereses económicos, a recibir información adecuada y veraz; a la libertad de elección, y a un trato equitativo...” (p. 12). En este sentido, es importante que la población pueda acceder a información y control sobre los productos de consumo en Costa Rica, especialmente aquellos que son presuntamente buenos para la salud humana como las frutas y vegetales (27).

Así pues, en términos de salud pública es importante recalcar que existen diferencias de exposición a los riesgos, específicamente en relación con las condiciones sociales y económicas; por ello, se puede decir que existen poblaciones en condición de vulnerabilidad tanto física como social. La OMS (2019) ha señalado que la mayoría de las intoxicaciones por plaguicidas ocurren en países de ingresos bajos y medianos (21), y que una alta proporción de estos eventos están asociados a los HHPs y a la utilización de plaguicidas obsoletos. Esta dinámica contribuye significativamente a las inequidades en salud, dificulta asegurar el cumplimiento de derechos humanos como el derecho a la salud y la alimentación (28) y retrasa el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo Sostenible.

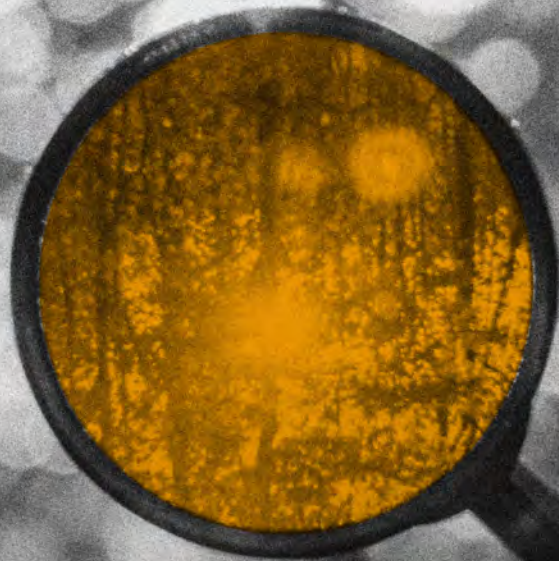
Según la OMS (2019), entre los grupos vulnerables que generalmente sufren las consecuencias de dicha problemática se han identificado: personas trabajadoras expuestas durante la manipulación, dilución, mezcla y aplicación de las sustancias; las familias que habitan en zonas de producción cuando son rociadas con HHPs o a través de residuos en las superficies internas y contaminación de los alimentos y el agua (especialmente los niños y las mujeres embarazadas); la población infantil, debido a su comportamiento y porque pueden ser más sensibles a los efectos, por su potencial de incurrir en una mayor ingesta en función del peso corporal y porque puede producirse una exposición durante períodos cruciales de desarrollo. La exposición de los niños también puede ocurrir a través de sus madres, ya sea durante la lactancia o en el útero (21).

Con todo, más allá de los efectos nocivos de estas sustancias sobre la salud humana –que han sido ampliamente evidenciados–, es claro que la inacción sobre el tema desencadena múltiples consecuencias en la salud, a partir de la degradación de la biodiversidad y los ecosistemas. Dicha circunstancia conlleva riesgos como el aumento de las enfermedades infecciosas y la seguridad alimentaria, especialmente de aquellas poblaciones que subsisten a partir de los ecosistemas cercanos (29).

Objetivo de este informe

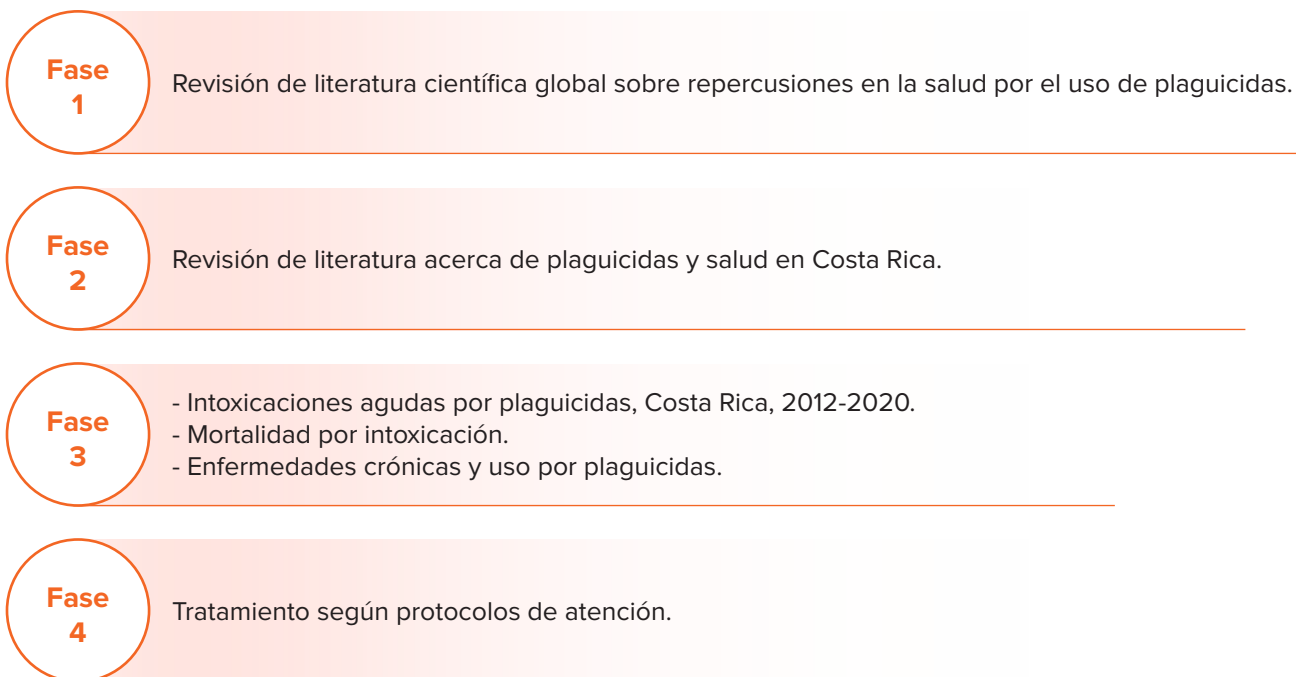
Desarrollar un diagnóstico sobre las patologías, dolencias y accidentes laborales asociados al uso, exposición, lixiviación y dispersión, bioacumulación, consumo indirecto o directo de los principales agroquímicos utilizados en el país.





MATERIAL Y MÉTODO

El diagnóstico comprende cuatro fases:



FASE 1: Revisión global de literatura

En la primera fase se desarrolló una revisión de literatura global sobre patologías, dolencias y accidentes laborales asociados al uso, exposición, lixiviación y dispersión, bioacumulación, consumo indirecto o directo de los principales agroquímicos. Para lo anterior, se seleccionaron diez agroquímicos incluidos en la lista de los más utilizados en Costa Rica entre 2012-2020 (Vargas, 2021) y los efectos en salud reconocidos por organismos internacionales como la IARC y la EPA.

Los diez plaguicidas seleccionados para el estudio son: mancozeb, glifosato, paraquat, diazinón, 2.4-D, terbufos, diurón, clorpirifos, clorotalonil y carbendazim.

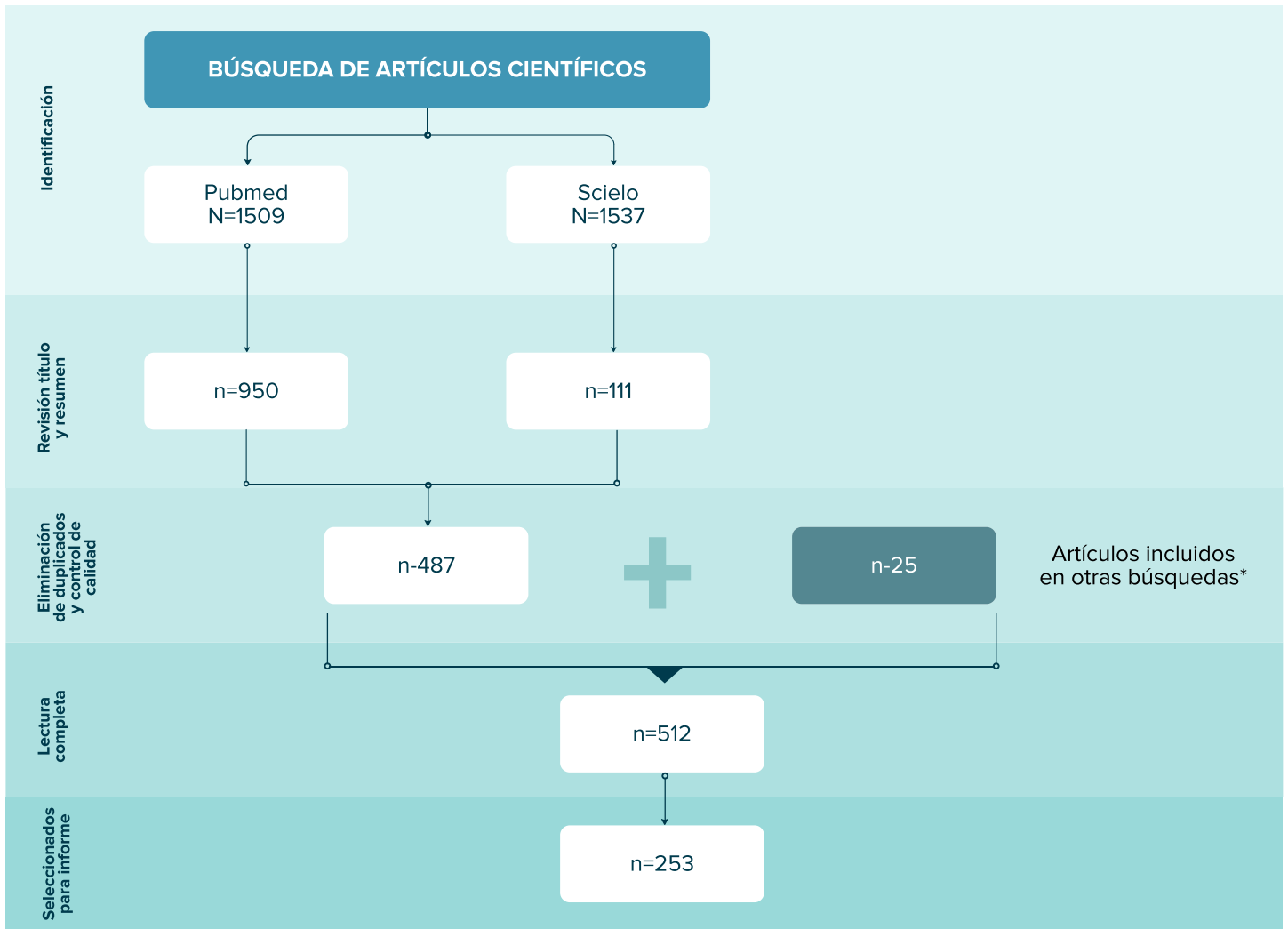
Como técnica cualitativa se efectuó una revisión documental que incluyó la búsqueda de artículos científicos en las bases de datos PubMed y SciELO (Scientific Electronic Library Online). Para lo anterior, se utilizaron los descriptores¹ de cada uno de los plaguicidas con riesgos a la salud y riesgos laborales. En la búsqueda avanzada se contemplaron artículos publicados desde el 2000 y hasta la actualidad.

En la revisión de los artículos se definieron las siguientes etapas: (1) identificación de los artículos en las bases de datos, (2) revisión de títulos y resumen, con el fin de discriminar aquellos manuscritos que no tuvieran relación con eventos en salud humana, (3) proceso de depuración, con el fin de eliminar duplicados y realizar un control de calidad cruzado entre investigadoras, (4) a partir de los artículos restantes, se procedió a la lectura completa de cada uno y (5) una vez realizada la lectura completa, se seleccionaron los artículos para el presente informe [Ver Figuras 1 y 2 sobre el proceso de búsqueda].

Es importante indicar que se contemplaron artículos escritos en español, inglés o portugués. Además, se incluyeron todos los estudios que mencionan a Costa Rica, aun cuando no coincidan con los plaguicidas antes mencionados o bien no incluyan un evento y/o tratamiento asociado al agroquímico.

A partir de la búsqueda efectuada se levantó una matriz de artículos consultados para la respectiva sistematización por las siguientes categorías de análisis: repercusiones de salud (patología, dolencia y accidente laboral), así como tratamiento y fármacos asociados a los plaguicidas de consulta.

¹ Revisados en DECS-MESH.

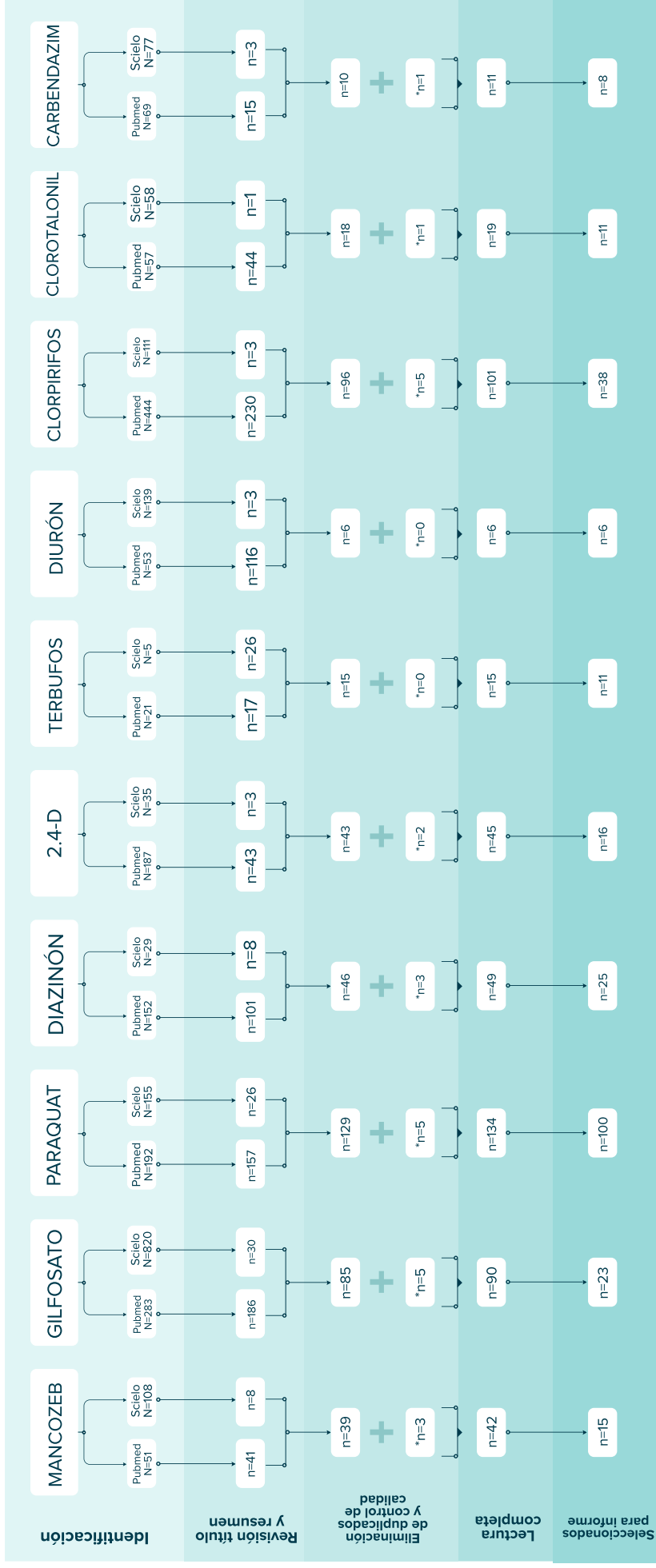


Notas:

Revisión de los plaguicidas: Gilfosato, Diazinón, Paraquat, Clorpirifos, Clorotalonil, Diurón, Terbufos, Carbendazim, Mancozeb y 2.4-D
 Para SCIELO se utilizó la combinación: (plaguicida AND ("health risks") OR ("occupational risks")) / Para Pubmed: (health risks) OR (occupational risks) AND (plaguicida)

Figura 1. Búsqueda de artículos en Scielo y Pubmed de los diez plaguicidas seleccionados

BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS POR PLAGUICIDA



Notas:

*Artículos sugeridos de otras búsquedas para otros plaguicidas (Glifosato, Diazinón, Paraquat, Clorpirifos, Clorotalonil, Diurón, Terbufos, Carbendazim, Mancozeb y 2.4-D

Figura 2. Búsqueda de artículos en Scielo y Pubmed según plaguicidas seleccionados

FASE 2: Revisión de literatura específica sobre efectos en salud y plaguicidas en Costa Rica desde 2000

Para la revisión de literatura sobre el contexto costarricense, se consultó el Sistema de Bibliotecas Documentación e Información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica, plataforma en la cual se recurrió a dos vías de información: la primera de ellas, el buscador Info+Fácil, y la otra, sus repositorios, específicamente KÉRWA (únicamente área de investigación), KÍMUK y el Sistema Integrado de Información Documental Centroamericano (SIIDCA). La ecuación de descriptores para la búsqueda fue: Plaguicidas AND Salud AND Costa Rica. El resultado de la búsqueda se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados de la consulta a personas expertas y búsqueda en el Sistema de Bibliotecas Documentación e Información (SIBDI)

	Info+Fácil	Repositorios			Recomendación de la persona experta
		KÉRWA	KÍMUK	SIIDCA	
Resultado	285	134	65	67	
Seleccionados	50	19	21	2	
Incluidos	12	8	9	1	2



FASE 3: Situación de salud por plaguicidas en Costa Rica

Para esta fase se incluyó la lista de patologías, dolencias y accidentes laborales asociables al uso, exposición, lixiviación y dispersión, bioacumulación, consumo indirecto o directo de los principales agroquímicos utilizados en el país.

1. Consulta de las personas expertas

Para el proceso de consulta de las personas expertas, como primer paso se elaboró un listado de organizaciones y sus respectivas instancias vinculadas a la temática de estudio. El contacto inicial se llevó a cabo por correo electrónico.

Cada entrevista se realizó con base en una guía de preguntas (Ver Anexo 1), a través de la plataforma de videollamadas Zoom. En vista de que el muestreo lo permitió, se accedió a nueva información a partir de los criterios emitidos. Refiérase al Anexo 2 para verificar el estado de cada consulta, según instancia.

En total se contemplaron ocho organizaciones de las áreas de salud, ambiente, trabajo e investigación, además de cuatro personas con acercamientos y/o experiencia en la temática. La selección de estas organizaciones permitió contactar diecinueve instancias distintas. Véase el detalle en la Tabla 2.

Tabla 2. Actores contemplados en la consulta

Organización	Instancia
Ministerio de salud	Viceministerio de la Salud. Protección al Ambiente Humano. Unidad de Normalización de Servicios de Salud en Ambiente Humano.
Ministerio de Ambiente y Energía (MINAE)	Dirección de Gestión de Calidad Ambiental-DIGECA. Secretaría Técnica Nacional Ambiental-SETENA. Tribunal Ambiental Administrativo. Contraloría Ambiental.
Ministerio de Agricultura y Ganadería (MAG)	Servicio Fitosanitario del Estado.
Ministerio de Trabajo y Seguridad Social (MTSS)	Área de Agricultura/Consejo de Salud Ocupacional.
Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS)	Dirección de Farmacoepidemiología. Centro Nacional de Control de Intoxicaciones (CNCI).
Instituto Nacional de Seguros (INS)	Promoción y Prevención.
Universidad de Costa Rica (UCR)	Instituto de Investigaciones en Salud (INISA). Centro de Investigación en Contaminación Ambiental (CI-CA)-Laboratorio de Análisis de Plaguicidas y Compuestos Orgánicos (LAPCO).
Universidad Nacional (UNA)	Laboratorio de Análisis de Residuos de Plaguicidas (LAREP). Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET).

2. Fuentes de datos institucionales

Se obtuvieron cuatro fuentes de datos:

- Ministerio de Salud, vigilancia epidemiológica de notificación asociada al evento “intoxicaciones agudas por plaguicidas” del 2014-2020 (30); desagregados a nivel individual anonimizada. Se hizo un análisis descriptivo de cada variable.
- Instituto Nacional de Seguros, se obtuvo los eventos por intoxicación aguda por plaguicida del periodo 2012-2020; desagregados a nivel individual anonimizada. Se efectuó un análisis descriptivo de cada variable.
- Poder Judicial-Organismo de Investigación Judicial (OIJ) para la mortalidad relacionada con intoxicación por agroquímicos; desagregados a nivel individual anonimizada. Se eliminaron los registros de homicidio y suicidio, para posteriormente realizar un análisis univariado descriptivo.
- Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS): egresos hospitalarios y consulta externa por toxicidad; desagregados a nivel individual anonimizada. Además, se presentan estadísticas de las patologías crónicas –cáncer, leucemia y párkinson– por toxicidad de plaguicidas, definidos según la revisión de literatura global.
- Centro Nacional de Control de Intoxicaciones: se excluyeron los registros de “intento de suicidio y tentativa de aborto”, “tipo de intoxicación: animal” e intoxicaciones no vinculadas a plaguicidas (específicamente en la variable de nombre del tóxico); se obtuvo un total de 8097 casos.

A las diferentes matrices se les efectuó un control de calidad y se analizó la información de forma descriptiva mediante tablas, gráficos y mapas.

FASE 4: Tratamiento para eventos de salud vinculados a plaguicidas de mayor uso en Costa Rica

En esta fase se revisaron protocolos de atención y medicamentos –nacionales e internacionales– de los eventos en salud vinculados con el uso de los plaguicidas antes descritos.

Tratamiento para eventos de salud asociados a intoxicación aguda por plaguicida

En la primera parte se expone el tratamiento sugerido por protocolos, tanto nacionales como internacionales, para intoxicación aguda por plaguicida; específicamente para glifosato, paraquat, diazinón y terbufos, que corresponden a los principales agroquímicos reportados en las intoxicaciones agudas por el Ministerio de Salud de Costa Rica durante el periodo 2014-2020. Posteriormente, se presentan los servicios, urgencias, egresos hospitalarios y consulta externa utilizados para los usuarios intoxicados por plaguicida –agudo–, según el INS y la CCSS.

Tratamiento para eventos de salud asociados a toxicidad crónica por plaguicida

En la cuarta parte, se incluye la recopilación de los tratamientos establecidos para cuatro eventos en salud, relacionados con la toxicidad crónica por exposición a plaguicidas. Estos eventos en salud fueron seleccionados a partir de la revisión de literatura y la matriz elaborada con base en los resultados obtenidos (fase 1): linfoma no Hodgkin, Parkinson, cáncer de pulmón y leucemia.

Cabe destacar que para la escogencia de los plaguicidas se tomó como referencia los de mayor uso en el país, a saber: mancozeb, glifosato, diazinón, 2.4-D, clorotalonil y paraquat. Por otro lado, la selección de las patologías mencionadas se estableció con base en los criterios siguientes:

- a. Aquellos eventos en salud que se presentan con mayor frecuencia en los cinco plaguicidas.
- b. Que el evento en salud registre al menos tres artículos de evidencia científica en uno de los plaguicidas en estudio.

La siguiente tabla muestra los resultados obtenidos según los criterios establecidos. Nótese que, en orden descendente, se presenta el párkinson (n=39), linfoma no Hodgkin (n=12) y cáncer de pulmón (n=3), leucemia (n=3) y dermatitis (n=3).



Tabla 3. Eventos en salud con tres artículos o más, según revisión literaria (fase 1)

	Eventos en salud	Mancozeb	Glifosato	Diazinón	2.4-D	Clorotalonil	Paraquat	Total de artículos
1	Cáncer de pulmón			n=3 (31-33)				3
2	Leucemia	n=1 (34)		n=3 (33,35,36)				3
3	Linfoma no Hodgkin	n=1 (34)	n=2 (37,38)	n=5 (39-43)	n=4 (37,44-46)		n=2 (47,48)	12
4	Párkinson		n=1 (49)	n=3 (50-52)			n=35 (53)(54)(55)(56)(57)(58)(59)(60)(61)(62)(63)(64)(65)(66)(67)(68)(69)(70)(71)(72)(73)(74)(75)(76)(77)(78)(79)(80)(81)(82)(83)(84)(85)(86)(87)	39
5	Dermatitis					n=3(88-90)		3
TOTAL		2	8	13	4	3	37	

Cabe destacar que, a pesar de que la “dermatitis” se evidenció como un evento en salud importante en relación con la exposición a plaguicidas, no fue posible establecer una ruta o un tratamiento específico para la misma. En efecto, a partir de la consulta por criterio de experto, se identificaron varias razones: en primer lugar, la generalidad con la que se menciona la “dermatitis” en los artículos, pues no se especifican claramente los tipos de dermatitis o las particularidades de esta enfermedad asociadas a la exposición a plaguicidas o a algún plaguicida en específico. En segundo lugar, la dificultad para establecer un tratamiento general para la dermatitis, debido a que cada caso debe ser diagnosticado por un especialista y de ello dependerá el tratamiento.

DIAGNÓSTICO



SECCIÓN 1

Revisión literaria global sobre eventos de salud relacionados con los agroquímicos de mayor uso en Costa Rica



Revisión de literatura global

En este apartado se presentan los resultados de la búsqueda global de literatura sobre la relación de los plaguicidas en estudio con eventos de salud específicos. Como se mencionó en la metodología, los plaguicidas en estudio son aquellos que reportaron un mayor uso en Costa Rica durante el periodo 2012-2020: mancozeb, glifosato, diazinón, clorpirifos, paraquat, clorotalonil, carbendazim, 2,4D, terbufos y diurón. Para el desarrollo de esta sección, primero se hace una descripción general de cada plaguicida, enfatizando en sus principales características como sustancias químicas ver tabla 4; posteriormente, se presentan las principales atribuciones con respecto a la toxicidad aguda y crónica de cada plaguicida, según diferentes organismos internacionales y nacionales referentes en el tema [Tabla 5]; y, por último, se detallan los estudios encontrados en relación con los eventos en salud que cada uno reportó y sus propiedades de teratogenicidad, neurotoxicidad, carcinogenicidad, mutagenicidad, disrupción endocrina, efectos reproductivos y genotoxicidad de los plaguicidas incluidos en esta revisión. Finalmente, como antesala de las consideraciones finales, se organizan cuatro tablas comparativas a modo de síntesis del apartado.

En línea con lo anterior, como primer punto, es preciso señalar que cada uno de los plaguicidas posee diferentes características según su naturaleza química y utilidad en el campo, por lo que la siguiente tabla 4 muestra las generalidades de estos plaguicidas según el centro de información del IRET-UNA.

Tabla 4. Generalidades de los plaguicidas de acuerdo con información del IRET-UNA

Generalidades	Mancozeb (91)	Glifosato (92)	Paraquat (93)	Diazinón (94)	2,4D (95)	Terbufos (96)	Diurón (97)	Clorpirifos (98)	Clorotalonil (99)	Carbendazim (100)
Grupo químico	Ditiocarbamato	Ácido fosforoso	Bipiridilo	Organofosforado	Ácido fenoxiacético, clorado	Organofosforado	Urea, clorado	Organofosforado, clorado	Benzotriilo, clorado	Benzimidazol
Acción bioicida	Fungicida	Herbicida	Herbicida	Insecticida, acaricida	Herbicida	Insecticida, nematocida	Herbicida	Insecticida	Fungicida	Fungicida
Teratogenicidad	Requiere de más estudios	Negativa	Positiva (anomalías esqueléticas)	Positiva (malformaciones esqueléticas)	Positiva (paladar hano malformaciones esqueléticas)	Negativa	Positiva (anomalías esqueléticas)	Negativa	Negativa	Positiva
Neurotoxicidad	Nivel 2 (colinérgica)	Negativa	No es clara	Nivel 2 (colinérgica)	Nivel 1	Nivel 2 (colinérgica)	No dato	Nivel 2 (colinérgico, neuropatía retardada)	No dato	Requiere más estudio
Carcinogenicidad	IARC: No dato EPA: B2, probable carcinógeno humano	IARC: Probable. EPA: evidencia de no carcinogenicidad	IARC: No dato EPA: Evidencia de no carcinogenicidad	IARC: No dato EPA: No probable	IARC: 2B. Posible carcinógeno en humanos EPA: No clasificable como carcinógeno humano	IARC: No dato EPA: Evidencia de no carcinogenicidad	IARC: No dato EPA: conocido/probable	IARC: No dato EPA: Evidencia de no carcinogenicidad	IARC: 2B. Posible carcinógeno en humanos EPA: B2. Probable carcinógeno humano.	IARC: No dato EPA: Posible carcinógeno humano
Mutagenicidad	No es clara	No dato	Positiva	Positiva	Negativa	Negativa	No es clara	Negativa	Negativa	Requiere más estudio
Disrupción endocrina	Categoría 2	Categoría 2	Categoría 2	Categoría 2	Categoría 1	No dato	Categoría 2	Categoría 2	No dato	Categoría 1
Efectos reproductivos	No dato	No dato	No dato	No dato	Disminuye el número de esperma y su movilidad, aumenta el porcentaje de espermatozoides anormales en trabajadores expuestos	No dato	No dato	No dato	No dato	No dato
Genotoxicidad	Negativa (micronúcleos) y positiva (aberraciones cromosómicas)	Negativa (micronúcleos), negativa (aberraciones cromosómicas)	Negativa (micronúcleos), positiva (aberraciones cromosómicas)	Positiva (aberraciones cromosómicas)	Positiva (aberraciones cromosómicas)	Positiva (aberraciones cromosómicas)	No dato	Positiva (aberraciones cromosómicas)	Positiva (aberraciones cromosómicas)	Negativa (micronúcleos), positiva (aductos de ADN)

Con respecto a la intoxicación aguda, se presentan los valores establecidos en ratas y conejos, tanto oral como por inhalación y dérmico, de acuerdo con cada plaguicida. No obstante, también se incluyeron datos sobre la clasificación según el peligro [Tabla 5].

Tabla 5. Toxicidad aguda según plaguicida de acuerdo con la información del IRET-UNA

Generalidades	Mancozeb (91)	Glifosato (92)	Paraquat (93)	Diazinón (94)	2,4-D (95)	Terbufos (96)	Diurón (97)	Clorpirifos (98)	Clorotalonil (99)	Carbendazim (100)
Toxicidad aguda	Toxicidad aguda. DL50/CL50 oral (ratas): >5000 mg/kg; inhalación (ratas): >5,14 mg/L; dérmico (ratas): 2000 mg/kg, >10000 mg/kg; dérmico (conejos): >5000 mg/kg. Clasificación: U. No peligro agudo (OMS); No dato (EPA). Acción tóxica y síntomas: síndrome tóxico por diatocarbamato. Toxicidad tóxica: capacidad irritativa: ocular no es clara (negativa y positiva (moderada)); dérmica No dato; capacidad alergénica: positiva	Toxicidad aguda. DL50/CL50 oral (ratas): 5600 mg/kg; 1760 mg/kg; inhalación (ratas): 4,98 mg/L; dérmico (ratas): 2000 mg/kg; dérmico (conejos): >5000 mg/ Formulación: U. No peligro agudo (OMS); Formulación: III. Ligeramente tóxico (EPA). Acción tóxica y síntomas: síndrome tóxico por fosfonatos.	Toxicidad aguda. DL50/CL50 oral (ratas): 110 mg/kg; inhalación (ratas): 0,6 mg/L; dérmico (ratas): 200 mg/kg; dérmico (conejos): No dato. Clasificación: II. Moderadamente peligroso (OMS); Formulación: II. Moderadamente tóxico (oral) (EPA). Acción tóxica y síntomas: síndrome tóxico por hipiridilio. Irrita el tracto respiratorio. Toxicidad tóxica: capacidad irritativa: ocular positiva (leve); dérmica No dato; capacidad alergénica: positiva	Toxicidad aguda. DL50/CL50 oral (ratas): 1250 mg/kg; inhalación (ratas): >2,3 mg/L, 5,0 mg/L; dérmico (ratas): >2150 mg/kg; dérmico (conejos): 540-650 mg/kg. Clasificación: II. Moderadamente peligroso (OMS); Formulación: II. Moderadamente tóxico (EPA). Acción tóxica y síntomas: síndrome tóxico por inhibidores de la colinesterasa. Toxicidad tóxica: capacidad irritativa: ocular positiva (leve); dérmica No dato; capacidad alergénica: positiva	Toxicidad aguda. DL50/CL50 oral (ratas): 469 mg/kg; 639-764 mg/kg; inhalación (ratas): 1,79 mg/L; dérmico (ratas): >1600 mg/kg; dérmico (conejos): >2400 mg/ Formulación: II. Moderadamente peligroso (OMS); No dato (EPA). Acción tóxica y síntomas: síndrome tóxico por clorofenolcos. Toxicidad tóxica: capacidad irritativa: ocular positiva (severa); dérmica No dato; capacidad alergénica: positiva	Toxicidad aguda. DL50/CL50 oral (ratas): 1,6 mg/kg(M); inhalación (ratas): 0,0061 mg/L (M), 0,0012 mg/L (H); dérmico (ratas): 9,8 mg/kg; dérmico (conejos): 1 mg/kg. Clasificación: IA. Extremadamente peligroso (OMS); No dato. (EPA). Acción tóxica y síntomas: síndrome tóxico por inhibidores de la colinesterasa. Toxicidad tóxica: capacidad irritativa: ocular positiva (leve); dérmica No dato; capacidad alergénica: positiva	Toxicidad aguda. DL50/CL50 oral (ratas): >3000 mg/kg; inhalación (ratas): >5 mg/L; dérmico (ratas): No dato; dérmico (conejos): >2000 mg/kg. Clasificación: U. No peligro agudo (OMS); III. Ligeramente tóxico (EPA). Acción tóxica y síntomas: síndrome tóxico por derivados de la urea. Toxicidad tóxica y síntomas: síndrome tóxico por inhibidores de la colinesterasa. Toxicidad tóxica: capacidad irritativa: ocular positiva (leve); dérmica No dato; capacidad alergénica: positiva	Toxicidad aguda. DL50/CL50 oral (ratas): 66 mg/kg; 135-163 mg/kg; inhalación (ratas): >0,2 mg/L; dérmico (ratas): >2000 mg/kg; dérmico (conejos): >5000 mg/kg. Clasificación: II. Moderadamente peligroso (OMS); Formulación: II. Moderadamente tóxico (EPA). Acción tóxica y síntomas: síndrome tóxico por inhibidores de la colinesterasa. Toxicidad tóxica: capacidad irritativa: ocular positiva (leve); dérmica No dato; capacidad alergénica: positiva	Toxicidad aguda. DL50/CL50 oral (ratas): >5000 mg/kg; inhalación (ratas): 0,10 mg/L; dérmica (ratas): nd; dérmico (conejos): >2000 mg/kg. Clasificación: U. No peligro agudo (OMS); U. No peligro agudo (OMS); III. Ligeramente tóxico (EPA). Acción tóxica y síntomas: síndrome tóxico por benzeno sustituidos. Toxicidad tóxica: capacidad irritativa: ocular positiva (moderada); dérmica No dato; capacidad alergénica: positiva	Toxicidad aguda. DL50/CL50 oral (ratas): 6400 mg/kg; inhalación (ratas): >5,8 mg/L (cab ezal/hariz 4h); >2000 mg/L; dérmico (ratas): 2000 mg/kg; dérmico (conejos): >10000 mg/kg. Clasificación: U. No peligro agudo (OMS); III. Ligeramente tóxico (EPA). Acción tóxica y síntomas: síndrome tóxico por benzimidazol. Toxicidad tóxica: capacidad irritativa: ocular positiva (moderada); dérmica No dato; capacidad alergénica: positiva

En el siguiente apartado se presentan los resultados de la búsqueda de literatura global sobre patologías, dolencias y accidentes laborales asociados al uso, exposición, lixiviación y dispersión, bioacumulación, consumo indirecto o directo de los principales agroquímicos. Tal como se mencionó anteriormente, los plaguicidas en estudio son: mancozeb, glifosato, paraquat, diazinón, 2,4-D, terbufos, diurón, clorpirifos, clorotalonil y carbendazim. Estos se priorizaron de acuerdo con los agroquímicos más utilizados en Costa Rica durante el periodo 2012-2020. A continuación, se presenta información proveniente de diferentes artículos científicos y organismos nacionales e internacionales como el IRET, la EPA y la IARC. El orden de este apartado incluye las generalidades de los plaguicidas y los eventos en salud.

1. Mancozeb

a. Generalidades

El mancozeb es un ingrediente activo de acción fungicida que pertenece al grupo químico ditiocarbamato. Entre sus principales usos se destacan: protector de contacto-preventivo, inhibidor de la germinación de las esporas al afectar el metabolismo de lípidos, la respiración y producción de Adenosín Trifosfato (ATP). Para efectos comerciales se le llama Agromanco, Agromart M-45, Amarillo, Argenol, Bioman, Bioman Aceite, Cadozeb, Cerko, Critox, Curtine, Dithane, Flonex, Fore, Fungal, Galben, M-80, Mancofungil, Mancol, Mancoop, Mancoxil, Mancozeb, Mancozin, Mancu, Mangazin, Manteno, Manzate, Manzicarb, Manzin, Novazeb, Penncozeb, Penncozeb Plus, Policar, Reycozeb, Rhodax, Ridodur, Ridomil Plus, Tenaz, Titan, Titano y Vivax (91).

Se le atribuye toxicidad tanto tóxica como crónica. Al respecto de la tóxica se destaca: capacidad irritativa ocular y capacidad alérgica. Por su parte, para la toxicidad crónica y a largo plazo, se ha vinculado –con necesidad de profundizar– a disrupción endocrina (categoría 2), genotoxicidad y párkinson (91).

Aunado a lo anterior, la “Re-registration Eligibility Decision for Mancozeb” de la EPA, describe que la base de datos de toxicidad de mancozeb demuestra toxicidad tiroidea, la cual se manifestó como alteraciones en las hormonas tiroideas, aumento del peso y lesiones microscópicas de la tiroides (principalmente hiperplasia de células foliculares) y tumores en esta glándula. Por otro lado, destaca un estudio de toxicidad subcrónica en ratas que mostró neuropatología microscópica (lesión de los nervios periféricos) con signos clínicos asociados (marcha anormal y uso limitado de las patas traseras) y pérdida de masa muscular. Por último, sostiene que existe preocupación por la neurotoxicidad del desarrollo resultante de la exposición a mancozeb, debido a los efectos sobre el desarrollo observados tras la administración de mancozeb y su metabolito ETU(40).

Por su parte, la IARC, a través de “*Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans*”, con base en el Report of the Advisory Group to Recommend Priorities for the IARC Monographs during 2020-2024, señala que estudios epidemiológicos recientes informaron una asociación entre la exposición a plaguicidas carbamatos y cáncer de cerebro. Así mismo, se advirtieron mayores riesgos de tumores del sistema nervioso central con la exposición general a insecticidas de carbamato (17).

Antes de describir los hallazgos internacionales, conviene destacar tres estudios efectuados en Costa Rica, relativos a riesgos por exposición ocupacional, tanto en personas trabajadoras o bien, por lugar de residencia. El detalle se presenta a continuación:

- En el 2003, *Timo Partanen et al.*, a partir de la base de datos CAREX (CARcinogen EXposure), adaptada para Costa Rica con 27 carcinógenos y siete grupos de plaguicidas, ubicó los siguientes pesticidas y la cantidad de población expuesta: paraquat y diquat (175 000), mancozeb, maneb y zineb (49 000), clorotalonil (38 000), benomilo (19 000) y herbicidas clorofenoxi (11 000), y destacó como sectores de alto riesgo a la agricultura, por su exposición a plaguicidas, benceno y radiación solar. Cabe destacar que esta base proporciona datos seleccionados de exposición y estimaciones documentadas del número de trabajadores expuestos por país, carcinógeno e industria (construida con el apoyo del Programa Europa contra el Cáncer de la Unión Europea) (101).
- *Berna van Wendel de Joode et al.* (2016) examinaron los factores de riesgo asociados con Manganese (Mn) y etilentiourea (ETU) –un producto de degradación del mancozeb– en muestras de agua potable de los pueblos situados cerca de plantaciones de banano con fumigación aérea de mancozeb. Se obtuvieron muestras (n= 126) de 124 hogares de mujeres que participaban en el Programa Ambiental de la Infancia y vivían cerca de plantaciones bananeras. Solo el 6 % de las muestras tenían ETU detectable concentraciones (límite de detección (LOD) $\frac{1}{4}$ 0,15 μ g / L), mientras que el 94 % de las muestras tenían Mn detectable (LOD $\frac{1}{4}$ 0.05 μ g / L). El Mn fue más alto en muestras de pozos privados y de fincas bananeras. La distancia de la plantación se asoció inversamente con las concentraciones de Mn; de hecho, el estudio indica contaminación ambiental por Mn. Destacan, además, que el Mn elevado en el agua potable puede explicarse en parte por la pulverización aérea de mancozeb; sin embargo, debe considerarse su origen natural en las aguas subterráneas y la agricultura intensiva. Por último, se enfatiza que la evaluación del riesgo de mancozeb debe considerar al manganeso como un peligro para la salud. Los hallazgos de este estudio evidencian la necesidad de contar con directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) basadas en la salud sobre el manganeso en el agua potable (41).

- Por último, en “*Manganese exposure and working memory-related brain activity in smallholder farmworkers in Costa Rica: Results from a pilot study*”, Vanessa A. Palzes et al. (2019), enuncian que la alta exposición ocupacional al manganeso se ha relacionado con el deterioro motor, conductual y cognitivo (sus efectos sobre la función neuronal siguen siendo poco conocidos). En concreto, realizaron un estudio de neuroimagen funcional en una muestra de 48 trabajadores agrícolas en el cantón de Zarco, entre julio y agosto de 2016, una región agrícola donde se rocían fungicidas etilen-bisditiocarbamatos (EBDC). Se midió las concentraciones de manganeso (Mn) en las uñas de los pies de los trabajadores agrícolas (n= 40 trabajadores agrícolas) y el cabello (n= 33 trabajadores agrícolas), y se registró la actividad cerebral en la corteza prefrontal dorsolateral, durante un trabajo de recuperación de letras en una tarea de memoria mediante espectroscopia de infrarrojo cercano o NIRS (near-infrared spectroscopy). Utilizaron modelos de regresión lineal multivariable ajustados por edad y educación nivel. Como resultado, no se encontraron pruebas sólidas de concentraciones de Mn asociadas con la actividad cerebral relacionada con la memoria de trabajo en esta muestra de granjeros, ni con la precisión de la tarea del trabajo de memoria y la actividad del cerebro. Sin embargo, se rescata que el tamaño pequeño de la muestra pudo haber limitado la capacidad para detectar datos con precisión estadística; por lo tanto, sugieren que la espectroscopia de infrarrojo cercano es factible y puede ser una herramienta útil para estudios epidemiológicos ocupacionales con tamaños de muestra más grandes (42).

b. Eventos de salud asociados a la toxicidad por Mancozeb

Con base en los riesgos que conlleva los residuos en los alimentos, en el distrito de Wakiso (Uganda) se evaluó el nivel de residuos de ditiocarbamato en tomates adquiridos de 20 agricultores y 25 vendedores del mercado. Los resultados revelaron que mancozeb fue el único ditiocarbamato informado en 47,4 % (en las muestras de las granjas) y el 14 % (en las muestras de los mercados). La evaluación del riesgo dietético no reveló ningún riesgo crónico para la salud ni para los niños ni para la población en general (102).

En Tanzania, un estudio también demostró asociaciones significativas entre altas frecuencias de síntomas de enfermedad autoinformados, como **mareos, dolor de pecho, pérdida de memoria, vómitos, diarrea y fiebre**, y el uso incorrecto del equipo de protección y otras costumbres inseguras. Estos resultados evidencian la necesidad de capacitación en prácticas de manejo de cultivos y plagas para una producción de hortalizas más segura y sostenible en Tanzania y en otros lugares. Los resultados del estudio dan pie a la formulación de hipótesis futuras para el diseño de estudios, que puedan permitir el establecimiento de vínculos causales entre el uso inseguro de plaguicidas y efectos en la salud. En el estudio, realizado en el 2015, se entrevistó a un total de 128 trabajadores agrícolas adultos utilizando un cuestionario durante la temporada de cultivo, entre trabajadores agrícolas adultos en dos áreas rurales en el norte (43).

Afecciones en la tiroides

Whitney et al. examinaron la asociación transversal entre el uso de organoclorados y el riesgo de **hipotiroidismo e hipertiroidismo** entre las esposas de los aplicadores de plaguicidas (n = 16 529) en Iowa y Carolina del Norte (1993-1997); encontraron una asociación significativa entre hipertiroidismo e hipotiroidismo con la exposición a maneb /mancozeb. En conclusión, indicaron que la prevalencia de la enfermedad tiroidea clínica notificada en estas mujeres es del 12.5 %, es decir, más alto que en la población general (103).

Al respecto de la enfermedad tiroidea, se han evaluado asociaciones entre el uso de pesticidas y la incidencia de hipotiroidismo e hipertiroidismo en esposas de agricultores. Los resultados arrojan que los fungicidas benomyl, maneb / mancozeb y metalaxyl, pendimethalin, paratión y permetrina se asociaron con un riesgo elevado de **hipotiroidismo**. Para el **hipertiroidismo**, los fungicidas maneb / mancozeb se asociaron con un mayor riesgo (HR 1.35-2.01) (104).

Para culminar, en Noruega se investigó la asociación de la exposición a mancozeb con el cáncer de tiroides y defectos del tubo neural en familias de agricultores. Así, por medio de registros nacionales de este país, ubicaron 105 403 mujeres y 131 243 hombres agricultores, nacidos entre 1925 y 1971, y sus 300 805 niños disponibles para análisis, nacidos entre 1952 y 1991, con base en los censos agrícolas realizados entre 1969 y 1989, y el censo de población. Las estimaciones de la razón de tasas ajustadas o razón de prevalencia con intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %) se calcularon en un análisis de regresión de Poisson. Los defectos del tubo neural (131 casos, prevalencia 12,8 / 10 000 nacimientos) se asoció moderadamente con el cultivo de papa (RP 1.6, IC 95 % 1.1-2.3) y el trabajo paterno de > 500 horas / año (RP 1.6, IC 95 % 1.1-2.5). Se concluyó que parece existir una asociación moderada entre la exposición a mancozeb y los defectos del tubo neural, pero no entre la exposición a mancozeb y el cáncer de tiroides (105).

Artritis reumatoide

También se examinó las relaciones entre la **artritis reumatoide** y otras exposiciones agrícolas entre las esposas de aplicadores de plaguicidas. Se inscribieron mujeres entre 1993 y 1997 y se les dio seguimiento hasta 2010. En general, las mujeres que reportaron uso de cualquier pesticida versus ningún uso de pesticida fueron algo más propensas a artritis reumatoide (OR 1.4, IC 95% 1.0-1.6). De los 15 plaguicidas examinados, maneb / mancozeb (OR = 3.3, IC 95 % 1.5-7.1). Se concluye que los fertilizantes pueden aumentar el riesgo de esta enfermedad en las mujeres (47).

De este mismo evento, pero en Brasil, se examinó las relaciones entre la artritis reumatoide y pesticidas u otras exposiciones agrícolas entre las esposas de aplicadores de plaguicidas con licencia, en el Estudio de Salud Agrícola. Se inscribieron mujeres entre 1993 y 1997 y se les dio seguimiento hasta 2010. Casos (n= 275 en total, 132 incidentes). De los 15 plaguicidas examinados, maneb / mancozeb mostraron un OR de 3.3 (IC 95 % 1.5-7.1) asociado con el incidente de artritis reumatoide en comparación con el no uso de pesticidas (48).

Reproducción

En “*Association between female reproductive health and mancozeb: Systematic review of experimental models*” se identificó 250 artículos científicos, 20 de ellos cumplieron los criterios. En general, aunque se determinó que el mancozeb representa un peligro para la salud reproductiva femenina, se requieren más estudios para una lograr una comprensión etiológica y epidemiológica completa de esta afectación a la salud. Sin embargo, esta revisión puede contribuir a subsanar la brecha en la evaluación de riesgos de mancozeb –discapacidad reproductiva– y también puede ser útil para las agencias gubernamentales en la toma de decisiones normativas sobre salud ambiental y ocupacional (106).

Cáncer

Un estudio examinó las relaciones dosis-respuesta para 50 pesticidas agrícolas y cutáneos y la incidencia de **melanoma** en la cohorte del Estudio de Salud Agrícola de aplicadores de plaguicidas con licencia, junto con el uso de pesticidas más antiguos que contienen arsénico. Se utilizó una regresión logística para examinar las probabilidades cocientes (OR) e intervalos de confianza (IC) del 95% asociados con la exposición a plaguicidas ajustados por edad, sexo y otros posibles factores de confusión. Se encontraron asociaciones significativas entre el **melanoma cutáneo** y maneb / mancozeb (≥ 63 días de exposición: OR 2.4, IC 95 % 1.2-4.9; tendencia $p = 0.006$), paratión (≥ 56 días de exposición: OR = 2.4, IC 95 % 1.3–4.4; tendencia $p = 0.003$) y carbarilo (≥ 56 días de exposición: OR 1.7, IC 95 % 1.1-2.5, $p = 0.013$). Otras asociaciones con benomyl y el uso de plaguicidas arsenicales fueron también sugeridos. Se destaca que este proceso brindó apoyo a la hipótesis de que los productos químicos agrícolas pueden ser otra fuente importante de riesgo de melanoma (107).

Mientras tanto en los Estados Unidos, con base en “*Cánceres linfohematopoyéticos en la United Farm Workers of America (UFW), 1988-2001*” se determinó que los trabajadores agrícolas de California empleados donde se usaba mancozeb y toxafeno tenían un mayor riesgo de **leucemia** en comparación con los trabajadores agrícolas empleados en otros lugares. Se estimaron las exposiciones a los cultivos y a los pesticidas mediante la vinculación del condado / mes y el historial de trabajos específicos del cultivo. Durante el período de 20 años antes, se incluyó los análisis de un total de 131 casos de **linfoma de Hodgkin (LHC)** diagnosticados en California entre 1988 y 2001. Estos se realizaron por género y subtipo de linfoma no Hodgkin (nodal, extraganglionar) y por histología de leucemia (linfocítico, granulocítico) (34).

Otra patología de estudio son los **tumores cerebrales malignos primarios** y su ocupación, *Abdul Rashid Bhat et al.* (2010) valoraron retrospectivamente archivos de casos junto con certificados de defunción de 432 pacientes de tumores cerebrales malignos primarios y 457 controles (enfermedades neurológicas no tumorales), con tratamiento durante un período de 4 años desde enero del 2005 hasta diciembre del 2008, en Neurocirugía del Instituto de Medicina Sher-i-Kashmir. El análisis reveló que el 90.04 % (389 de 432) de los pacientes eran trabajadores agrícolas y residentes de huerto, expuestos a los altos niveles de múltiples tipos de neurotóxicos y cancerígenos. En conclusión, todos los pacientes relacionados con el huerto tenían tumores de alto grado en comparación con los tumores no expuestos a plaguicidas (108).

“*Agricultural exposures to carbamate herbicides and fungicides and central nervous system tumour incidence in the cohort AGRICAN*” sostiene que la exposición a plaguicidas podría estar implicada en el exceso de tumores del **Sistema Nervioso Central (SNC)** observado en los agricultores (la evidencia relativa a los plaguicidas individuales sigue siendo limitada). Con base en 181 842 participantes involucrados en la agricultura, se identificó tumores incidentes del SNC por vinculación con los registros de cáncer desde la inscripción (2005-2007) hasta 2013. Durante un seguimiento promedio de 6.9 años se produjeron 381 casos incidentes de tumores del SNC, incluidos 164 gliomas y 134 meningiomas. Los análisis mostraron un mayor riesgo de tumores del SNC con la exposición general a car-fungicidas bamate (HR 1.88, IC 95% 1.27-2.79) y, en menor medida, a los herbicidas carbamato (HR 1.44, IC 95% 0.94-2.22). Se observaron asociaciones positivas con carbamatos específicos, incluidos algunos fungicidas (mancozeb, maneb, metiram) y herbicidas (clorprofam, profam, diallato) ya sospechosos de ser carcinógenos en humanos (109).



Otros

En Uganda, se realizó un estudio transversal de 288 pequeños agricultores entre septiembre y diciembre del 2017. Se recopilaron datos sobre el uso de pesticidas durante los 12 meses anteriores a la encuesta; esto incluyó intensidad de exposición de tipo anual para 14 ingredientes activos, (mancozeb mostró un 55 %). La exposición general a plaguicidas se asoció con deterioro de memoria visual (prueba de retención visual de Benton), lenguaje (prueba de fluidez verbal semántica), perceptivo-motor función (prueba de golpeteo de dedos) y problemas de atención complejos (prueba de trazado A y prueba de símbolo de dígitos) (110).

c. Resumen

En la tabla 6 presentada a continuación se detallan los principales eventos en salud identificados para el plaguicida mancozeb, la cantidad de artículos encontrados para cada evento en relación con el plaguicida y los estudios que lo fundamentan.

Tabla 6. Eventos en salud registrados para el plaguicida mancozeb, según la revisión documental

Eventos en salud registrados para el Mancozeb	Cantidad de artículos	Referencias
Enfermedades del sistema endocrino		
Afectación sistema reproductivo femenino	n=1	(Bianchi et al., 2020)
Hipotiroidismo	n=2	(Goldner et al., 2010; Shrestha et al., 2019)
Hipertiroidismo	n=2	(Goldner et al., 2010; Shrestha et al., 2019)
Cáncer		
Leucemia	n=1	(Mills et al., 2005)
Linfoma de Hodgkin	n=1	(Mills et al., 2005)
Linfoma no Hodgkin	n=1	(Mills et al., 2005)
Melanoma cutáneo	n=2	(Dennis et al., 2010; Fortes et al., 2016)
Tumor cerebral maligno primario	n=1	(Bhat et al., 2010)
Tumor del Sistema Nervioso CentralW	n=1	(Piel et al., 2019)
Otras enfermedades		
Artritis reumatoide	n=2	(Fernandes & Roma, 2004; Parks et al., 2016)
Defectos del tubo neural	n=1	(Nordby et al., 2005)
Riesgos en la salud reproductiva femenina	n=1	(Bianchi et al., 2020)

Los plaguicidas del grupo organofosforado –incluido el mancozeb– pueden estar implicados en la génesis de las enfermedades como hipotiroidismo, hipertiroidismo; además, según publicaciones de reciente data (2019), pueden estar vinculados con artritis reumatoide, melanoma, linfoma de Hodgking, linfoma no Hodgking, tumor cerebral y del sistema nervioso central entre el período 2005-2019. De esta agrupación, se destaca la vinculación con cáncer.

2. Glifosato

a. Generalidades

El glifosato es un herbicida que pertenece al grupo ácido fosforoso. Sus nombres comerciales son: Agrosato, Arpon, Arrasador, Atake, Atila, Az Rondo, Balazo, Batalla, Biokil, Bophi, Brusto, Candela, Chemosato, Chicotudo, Crystal, Supex, Cufato, Eliminador, Escuadrón, Estelar, Evigras, Fersato, Fiero, Fuede, Glifogan, Glifolaq, Glifomax, Glifonox, Glifos, Glifosan, Glifosato, Glifoweed, Glifozell, Gliphogan, Glycel, Glyfopro, Glyfosam, Glyphogan, Glyphosato, Helosate, Inquigrass, Jaripeo, Jinete, Knock Out, Labriego, Lafam, Látigo, Lince, Madurex, Mon, Montero, Mock-Out, Nosweat, Pamzer, Pantek, Pasaglif, Pilarsato, Pillaround, Quiborsato, Rainbow, Ram Dop, Rambo, Ranger, Raydon, Rimaxato, Rinder, Rival, Rodeo, Roky, Rondomor, Rondopaz, Root Out, Rophosate, Round-Up, Skoba, Socar, Staron, Touchdown y Wipeout (92).

Es utilizado para el control de malezas en forma frecuente; tanto en presembrado de muchos cultivos y en postsembrado, dirigido a cultivos resistentes. La Organización Mundial de la Salud lo clasifica en el Grupo II A –probablemente carcinogénico–. En cuanto a la toxicidad aguda en ratas –DL50/CL50– oral es 5 600 mg/kg; inhalación 4,98 mg/L; dérmico 2 000 mg/kg. (92).

Se considera como uno de los herbicidas mayormente utilizados a nivel mundial, especialmente en agricultura, y su uso ha aumentado a partir del desarrollo de cultivos transgénicos que han generado resistencia contra este producto. Ha sido detectado en el aire durante la pulverización, en el agua y en los alimentos; y se ha identificado como principal exposición residencial –cercana a los sitios de rocío– (18). Las vías de exposición más frecuentes son: por contacto (dermal) o respiratoria (por las partículas en el aire), durante o después de utilizarlo, lo cual provoca irritación en los tejidos como nariz, garganta o piel (111). Al respecto de la carcinogenicidad, fue clasificado como probable carcinogénico en humanos (Grupo II a).

Según la IARC (2015) en su monografía 112, hubo evidencia limitada de carcinogenicidad en humanos para linfoma no Hodgkin, a partir de información proveniente de estudios publicados desde el 2001 sobre exposiciones –principalmente agrícolas– en los EE. UU., Canadá y Suecia. Además, con base en ensayos biológicos con ratones, define una causalidad entre la exposición al glifosato y la aparición de tumores y a partir de una evaluación –desarrollada por esta organización–, se estableció que causó daño en el ADN y cromosomas de células humanas (18).

En esta misma línea, pero en el año 2020, la IARC indica que la exposición a este herbicida puede aumentar el riesgo de **leucemia mieloide aguda**, con una asociación positiva y no significativa. Adicionalmente, el estudio (AGRICOH), referente a la exposición a varios pesticidas y el riesgo de LNH, informó un mayor riesgo de un subtipo de LNH (linfoma difuso de células B grandes), pero no del LNH en general (17).

Por otro lado, la EPA, en el Informe Anual sobre el cáncer (2018), plantea que no es probable que el glifosato sea carcinogénico para humanos (112). Según esta institución, el riesgo a la salud por exposición a glifosato es mínimo a través de la dieta. Con respecto a la parte ocupacional, hace hincapié en la importancia del uso de equipo de protección personal (113).

Asimismo, *Myers, J. et al.* (2016), destacan que se ha demostrado que las formulaciones de productos de glifosato son más potentes o tóxicas que su ingrediente activo para una amplia gama de organismos-no objetivo; desde mamíferos hasta animales acuáticos (114).

b. Eventos de salud asociados a la intoxicación aguda por Glifosato

Entre los efectos agudos en humanos se citan los siguientes: **dermatitis de contacto, epigastralgia, ulceración, hipertermia, anuria, oliguria, hipotensión, conjuntivitis, edema orbital, shock cariogénico y arritmia cardiaca** (115). En esta misma línea, Lopes y Nascimento mencionan **shock, disritmia, taquicardia, alteración de la conciencia y el estado mental, letargo, irritaciones dermatológicas, insuficiencia renal, lesión pulmonar aguda, náuseas, vómito e hiperemia de mucosa** (116).

Burger, M. y Fernández, S. (2004) indicaron que, en Uruguay, entre 1997 y 2002, se documentaron 107 casos clínicos de intoxicación. La mayoría de los eventos se dieron por una exposición accidental y laboral (117). Por vía ingestión, la principal afectación es la digestiva; en orden de frecuencia los síntomas fueron **vómitos reiterados, diarrea, ardor orofaríngeo, ardor retroesternal y epigástrico, epigastralgias y dolor abdominal tipo cólico**. El vómito estuvo presente en 98 % de los pacientes. En la ingesta de dosis altas, también se encontró estrías sanguinolentas identificadas tras el análisis por fibrogastroscopía; se indicó, además, que los síntomas digestivos altos inician alrededor de los treinta minutos posteriores a la intoxicación (117).

Por otro lado, señalan que el 39.5 % de los casos fue por absorción cutánea-mucosa y la inhalatoria y sobre los síntomas sistémicos se presentó **acidosis metabólica leve, hipotensión arterial mantenida, sagrado digestivo y shock** (117). Específicamente en el caso ocupacional, 12 trabajadores presentaron otros síntomas: **mareos, cefaleas, debilidad muscular, decaimiento y mialgias intensas, acompañadas en algunos casos de calambres musculares**, mientras que en los expuestos durante la preparación de la mezcla-vía dérmica, presentaron **ardor local, eritema, edema e intenso prurito** (117).

Un estudio desarrollado en Camerún informó síntomas como **estrés respiratorio, lesiones cutáneas, picazón en la piel, vómito, cansancio, dolor de cabeza, picazón en los ojos, visión borrosa y convulsiones**. El 78 % de los casos fueron de índole accidental; el 12 %, intentos de suicidio, y un 4 %, criminales. Los autores sostienen que es necesario regular mejor la entrada de productos plaguicidas de países vecinos y controlar periódicamente la calidad de los que se venden en el mercado (118).

Se debe destacar que en más del 60 % de los casos no se pudo identificar los plaguicidas sospechosos de ser la causa de los accidentes; sin embargo, entre los nombres de los productos utilizados más recurrentes se encontró el Roundup (16 %) y se identificó como vía de exposición la inhalatoria y dérmica (118).

Un caso particular fue descrito por De Raatd, W. et al. (2015), quienes indicaron que una mujer desarrolló **neumonía eosinofílica aguda (AEP)** después de un inicio de tabaquismo y exposición a glifosato-surfactante (119).

Por otra parte, *Burger, M. y Fernández, S.* (2004) registraron un caso asociado a la ingesta intencional. La evolución fue a la muerte, pues el paciente desarrolló un cuadro **digestivo con hemorragia digestiva alta, acidosis metabólica, hipotensión y shock** (117).

En los casos accidentales, todos consultaron en centros asistenciales –inclusive los asintomáticos–, se mantuvieron en observación por 12 o 24 horas, según edad y circunstancias de exposición. Entre las medidas utilizadas para tratarlos se mencionaron las siguientes: quitar la ropa y dar un baño; en los casos de ingestión se brindó carbón activado (117).

c. Otros eventos de salud vinculados con la toxicidad de Glifosato

Genotoxicidad

Una revisión realizada por *Myers, J. et al.* (2016) evidencia varios efectos negativos a la salud que pueden vincularse con el uso de glifosato; entre ellos, el **daño oxidativo en el hígado y riñones** de las ratas al interrumpir el **metabolismo mitocondrial** al exponerse a niveles hoy considerados seguros por las agencias reguladoras, lo cual conlleva a poner en perspectiva el tema y empuja a preguntarse si el parámetro de “dosis de ingesta diaria” debe ser actualizado (114).

Aunado a esto, el glifosato se relaciona como **disruptor endocrino** y factor de incidencia en el **deterioro del desarrollo reproductivo en población masculina** por medio de la **alteración del sistema hormonal** y los patrones de expresión génica en varios niveles de dosis (114). En otra revisión sistemática encontrada, se visualizan múltiples efectos sobre las células, según la exposición a glifosato; entre ellos se mencionan las células T47D (asociadas con cáncer de mama), las líneas celulares HepG2 y MDA-MB453-kb2, relacionadas con disrupción endocrina y cambios en el ADN de los leucocitos, entre otras que se pueden visualizar con mayor detalle en el estudio original referenciado (120).

En concordancia con lo expuesto por *Myers, J. et al.* (2016), sobre la importancia de evaluar las fórmulas y no solo el compuesto activo, *Peillexy, C. y Pelletier, M.* (2020) indican que los glifosatos muestran su toxicidad dependiendo de la dosis, incluso en concentraciones bajas-no agrícolas. Específicamente, RoundUp® y GBH Glyphogan® aumentan la muerte celular de las células de Sertoli humanos (células somáticas de los testículos), con toxicidad más significativa por Glyphogan® (121).

Cáncer

Linfomas

Por medio de una revisión para evaluar la asociación de plaguicidas con la inducción de linfoma no **Hodgkin (LNH)**, las autoras mencionan que las investigaciones han demostrado una asociación entre los pesticidas ácido diclorofenoxiacético (2,4-D), diazinón, glifosato y malatión y dicha enfermedad y se comparten algunos mecanismos de carcinogenicidad (121) (122). Esta propuesta menciona un estudio canadiense desarrollado en seis provincias, con 513 casos de **linfoma no Hodgkin** y 1 506 controles. Se evaluó la exposición a mezclas, específicamente para el uso del glifosato, a partir de lo cual se identificó una asociación en conjunto con malatión de OR 2.10 (IC 95 % 1.31-3.37) (37). Otra revisión mencionó un estudio De Roos et al. (2005) en el cual se indicó que existe una correlación significativa entre la exposición al glifosato y el **mieloma múltiple**; mientras que según León et al. (2019), la asociación se encontró con el **linfoma de células B grandes** (121).

En el año 2019, *Zhang, L. et al.*, a partir de un metaanálisis con información sobre una cohorte publicada en 2018 y cinco estudios de casos y controles, estimó para **LNH** riesgo relativo de 1.41 (IC 95% 1.13-1.75) entre los grupos con mayor exposición comparados con los de menor exposición. Asimismo, este equipo realizó un metaanálisis secundario con la misma población utilizando grupos de alta exposición en 2005, con un resultado de un metaRR 1.45 (IC 95% 1.11-1.91) (38).

Al respecto del **linfoma difuso de células B grandes**, un estudio realizado por *León, M. et al.* (2019), basado en tres estudios de cohortes, investigó la relación del uso constante de 14 grupos de plaguicidas y 33 ingredientes activos individuales con las neoplasias linfoides no Hodgkin. Específicamente, se le relacionó con la exposición a glifosato OR 1.36 (IC 95% 1.00-1.85) (123).

Melanoma cutáneo

Fortes, C. et al. (2016), por medio de un estudio de casos y controles en cuatro centros hospitalarios, los cuales contaron con una tasa de participación de 96 % y 94 %, respectivamente, determinaron que los sujetos expuestos a plaguicidas se enfrentan a un mayor riesgo de padecer **melanoma cutáneo**, especialmente si tienen una exposición ocupacional al sol (124).

El uso de pesticidas se asoció con un alto riesgo de padecerlo, con un RR 2.58 (IC 95% 1.18-5.65) y ajustado por la exposición a glifosato, mancozeb y maneb. Al contemplar también la exposición al sol, aumentó el riesgo de desarrollar la enfermedad RR 4.68 (IC 95% 1.29-17.0) (124).

Trastornos neurológicos y conductuales

De acuerdo con la revisión de literatura efectuada, algunos componentes de glifosato pueden cruzar la barrera hematoencefálica; en dos ejemplos se buscó visualizar la forma en que una intoxicación aguda con glifosato o una exposición crónica extensa puede desencadenar **trastornos neurológicos**. El primer caso es el de una mujer de 58 años que intentó suicidarse ingiriendo una gran cantidad de un herbicida (tensioactivo con glifosato) y posteriormente **desarrolló meningitis aséptica** con concentraciones medibles de este plaguicida en su líquido cefalorraquídeo (Sato et al., 2011). El segundo ejemplo corresponde a un hombre de 70 años quien, un mes después de la fumigación masiva de RoundUp® sin protección, desarrolló una **neuropatía vasculítica**, que en apariencia estaba relacionada con el herbicida (Kawagashira et al., 2017). Por lo tanto, la intoxicación aguda por glifosato o la exposición extensa podrían promover el desarrollo de enfermedades neurológicas (121).

Párkinson

Un ensayo biológico realizado en ratones mostró que la exposición a glifosato podría exacerbar la neurotoxicidad dopaminérgica inducida por MPTP en el cerebro adulto del ratón, considerándose entonces que la exposición a este herbicida sea un factor ambiental que favorezca la aparición de la **enfermedad de Parkinson** en la vejez. Las personas expuestas a glifosato tuvieron un 33% más de probabilidades de mortalidad prematura por enfermedad de Parkinson en relación con las personas no expuestas OR 1.33 (49).

Trastorno del espectro autista

Una investigación desarrollada con ratones mostró que la exposición a glifosato durante el embarazo y la lactancia puede aumentar el riesgo de aparición del **trastorno del espectro autista (TEA)** en la descendencia. Los investigadores llegaron a esta conclusión luego de que en las pruebas de aseo en la descendencia juvenil masculina se mostrara un mayor tiempo en comparación con los ratones tratados con agua. Por otra parte, la prueba de interacción social de 3 cámaras permitió observar un déficit en la interacción en comparación con el grupo control (125).



Por su parte, un estudio de casos y controles llevado a cabo con 2 961 individuos, con un diagnóstico de **trastorno del espectro autista**, incluidos 445 niños con comorbilidad por **discapacidad intelectual**, consideró que el riesgo asociado con la exposición prenatal fue OR 1.16 (IC 95% 1.06- 1.27). Se observó un aumento del riesgo después de la exposición prenatal dentro de los 2 kilómetros de la residencia de la madre durante el embarazo en comparación con los hijos e hijas de madres no expuestas. Además, esta investigación plantea que la exposición infantil puede aumentar el riesgo de una discapacidad intelectual en esta población (126).

Ansiedad y depresión

Según la revisión de *Peillexy, C. y Pelletier, M. (2020)*, se observaron comportamientos de **ansiedad** en ratones expuestos intranasalmente a dosis bajas de Glifoglex® (Baier et al., 2017). Del mismo modo, *Ait Bali et al. (2017, 2018)* mostraron que las exposiciones orales crónicas (12 semanas) e incluso subcrónicas (6 semanas) a RoundUp® causaron **ansiedad y comportamientos similares a la depresión**, indicados por el cambio en algunos comportamientos de los ratones: disminución del tiempo de aseo, aumento de la inmovilidad en experimentos en campo abierto (121).

Según *Catanni et al. (2017)*, estos mismos comportamientos similares a la depresión se observaron en crías de ratas expuestas a glifosato. Además, se encontró que la vía de la dopamina se alteró en el **cerebro del ratón y se generó una disminución de la serotonina** después de la exposición crónica a RoundUp® (121).

Embarazo y nacimiento

A nivel general se han documentado diferentes hallazgos relacionados con este tema. *Arbuckle et al. (2001)* plantean que existe una correlación entre la exposición a glifosato y una mayor frecuencia de abortos **espontáneos y partos prematuros** (128). Según mencionan los autores, la presentación de estos eventos podría relacionarse con la citotoxicidad de este plaguicida, ya que se observó tal efecto en las líneas celulares humanas umbilicales, embrionarias y placentarias (121).

Parto prematuro

Un estudio desarrollado por *Parvez, S. et al. (2018)* con una cohorte de 71 mujeres embarazadas con características sociodemográficas similares mostró una asociación entre la presencia de glifosato en orina y una **longitud gestacional menor**. El 93 % de las participantes tenían niveles de este plaguicida en orina por encima del límite de detección (0.1 ng/ml), especialmente en las mujeres embarazadas que vivían en zonas rurales ($r= 0.28$, $p 0.02$) (129).

En concordancia con lo anterior, en el 2021 se llevó a cabo una investigación con una cohorte multicéntrica de embarazos en los Estados Unidos. Se midió, en muestras de orina recogidas durante el segundo trimestre del embarazo, el glifosato y su metabolito Aminofosfonato Ácido Aminometilfosfónico (AMPA). Como resultado, se detectaron glifosato y AMPA en la mayoría de las muestras de orina (>94 %). Una **longitud gestacional** más corta se asoció con el glifosato materno HR 1.31 (IC 95 % 1.00-1.71) y AMPA un HR 1.32 (IC 95% 1.00-1.73) solo entre partos espontáneos utilizando modelos ajustados de peligros proporcionales de Cox (130).

Además, otra propuesta indica que la exposición a plaguicidas en el primer y segundo trimestre está asociada con el **parto prematuro**. El odds ratio fue ajustado por año de nacimiento, sexo infantil, edad materna, educación materna, etnia materna, paridad, la atención prenatal en el primer trimestre, el tipo de pago de la atención prenatal, el lugar de nacimiento materno y el estatus socioeconómico del vecindario de residencia. Los resultados para el primer trimestre fueron OR 1.05 (IC 95 % 1.02-1.08) y para el segundo trimestre fue OR 1.04 (IC 95 % 1.01-1.07) (131).

Aborto espontáneo

Un estudio retrospectivo de índole residencial y ocupacional en parejas buscó la asociación entre la exposición a glifosato y la incidencia de **abortos espontáneos**; específicamente, se vinculó con abortos tardíos y la exposición posterior a la concepción (128). El análisis se generó en dos momentos: en el último trimestre antes de concebir y el primer mes de embarazo, y en el segundo caso, hasta completar el primer trimestre de embarazo. Para abortos espontáneos tardíos (12-19 semanas) y glifosato, OR 1.7 (IC 95 % 1.0-2.9) (128).

Infertilidad masculina

En la revisión de *Van Bruggen, A. et al.* (2018) se menciona el manuscrito de *Abarikwu et al.* (2015) que indica que tras la exposición repetitiva a glifosato en dosis relativamente bajas (5 mg kg⁻¹), se vio comprometida la fertilidad en ratas macho. Por otro lado, una sola aplicación tuvo un efecto negativo en la **fertilidad** a una dosis alta (500 mg kg⁻¹) solamente (132).

Disrupción endocrina

Peillexy, C. y Pelletier, M. (2020) mencionan en su revisión que RoundUp® inhibe la producción de aromatasa de estrógeno en líneas celulares placentarias y embrionarias humanas (*Richard et al., 2005; Benachour et al., 2007*) (121).

Por otro lado, *Thongprakaisang et al.* (2013), a través de un estudio en las líneas celulares de cáncer de mama, mostraron que el glifosato activa los receptores de estrógeno (ER) (asumiendo que por un mecanismo indirecto). Estos autores sugirieron que el glifosato imita la actividad del estrógeno a través de la interacción con sus dos receptores, ER α y ER β , porque los antagonistas de ER bloquean la acción del glifosato. En este sentido, se plantea que este plaguicida puede actuar como un **disruptor endocrino de las vías del estrógeno** (121).

Asimismo, mencionan a *Romano et al.*, indicando que la producción de testosterona también se reduce en crías machos de ratas expuestas a dosis no tóxicas de glifosato, alterando el **comportamiento reproductivo**, con modificaciones de la preferencia sexual y un retraso en el primer monte de mujeres para iniciar la reproducción. Además, otro estudio mencionado indica que RoundUp® también podría reducir la producción de progesterona en las células placentarias humanas como efecto de la citotoxicidad del producto (*Young et al., 2015*) (121).

Daño hepático y renal

Sobre el daño hepático se encontró dos diferentes investigaciones que a continuación se sintetizan. *Van Bruggen, A. et al.* (2018) realizaron un estudio de exposición crónica, en donde ratas vivas con una dosis baja (56 mg kg⁻¹) de Roundup® por un periodo de 5 o 13 semanas tuvieron como efecto **daño hepático bioquímico y anatómico** (*Çağlar y Kolankaya, 2008*), mientras que al someterlas a una exposición crónica (2 años) a Roundup® a dosis muy bajas (50 ng l⁻¹; 4 ng kg⁻¹ bw d⁻¹) en agua potable causó daño hepático y renal y varios tumores en ratas de laboratorio (132).

En la misma línea, en ratas expuestas oralmente a dosis crecientes de RoundUp®, *Pandey et al.* (2019) identificaron **fibrosis de leve a grave**, caracterizada por la acumulación de colágeno, un aumento del peso hepático y un almacenamiento errático de glucógeno. A partir de estos resultados, los autores concluyeron que la afección por esta exposición podría causar hígado graso no alcohólico (121).

Enfermedad renal crónica

Un estudio desarrollado en Sri Lanka sobre la **enfermedad renal crónica de origen desconocido** vinculó la incidencia de esta patología con la práctica de beber agua de un pozo abandonado y la pulverización de glifosato y otros pesticidas en arrozales, espacios en donde los agricultores no utilizan equipo de protección personal. Después de ajustar las variables, los resultados en el análisis multivariable, el riesgo más alto de enfermedad renal mencionada se relacionó con los agricultores que bebieron agua de pozo, OR 2.52 (IC 95 % 1.12-5.70); los que tenían antecedentes de beber agua de un pozo abandonado, OR 5.43 (IC 95 % 2.88-10.26) y que rociaba glifosato en el campo; OR 5.12 (IC 95 % 2.33-11.26) como pesticida (133).

Otros

Problemas auditivos

En un estudio transversal desarrollado con 87 trabajadores y trabajadoras con edades comprendidas entre 19 y 59 años, estos fueron sometidos a audiometría de alta frecuencia. Entre ellos, el 73 % informó el uso de glifosato y en el 78 % de ellos se produjeron mezclas de diversos plaguicidas. Los trabajadores expuestos a plaguicidas tuvieron **peores resultados en el estudio de audiometría** realizado en comparación con aquellos que no habían tenido contacto con pesticidas ($p < 0,0001$) (134).

Artritis reumatoidea

A este respecto se consideró a las esposas de aplicadores de plaguicidas en los estados de Iowa y Carolina del Norte que padecían **artritis reumatoide**. Esta investigación buscó demostrar si la exposición al glifosato podría incidir en su aparición. Se encontraron dos hallazgos; en primer lugar, un nivel de asociación positivo entre las participantes expuestas a este plaguicida versus las no expuestas, OR 1.4 (IC 95 % 1.0-2.1); en segunda instancia, se encontró una asociación entre las mujeres cuya residencia infantil no fue la granja (vivían fuera de granjas), la aparición de esta enfermedad y una exposición posterior al glifosato; OR 1.9 (IC 95 % 1.1-3.4) (47).

d. Resumen

En la tabla 7 se presentan los principales eventos en salud identificados para el plaguicida glifosato, la cantidad de artículos encontrados para cada evento en relación con el plaguicida y los estudios que lo fundamentan.

Tabla 7. Eventos en salud registrados para el plaguicida glifosato, según la revisión documental

Eventos en salud registrados para el glifosato	Cantidad de artículos	Referencias
Enfermedades del sistema respiratorio		
Rinitis	n=1	(Rebecca E. Slager et al., 2010)
Enfermedades del sistema endocrino		
Disrupción endocrina	n=1	(Cindy Peillexy & Pelletier, n.d.)
Infertilidad masculina	n=1	(Van Bruggen et al., 2018)
Cánceres		
Linfoma no Hodgkin	n=2	(Costa et al., 2017; Zhanga et al., 2019)
Linfoma difuso de células B grandes	n=2	(Cindy Peillexy & Pelletier, n.d.; Leon et al., 2019)
Mieloma múltiple	n=1	(Cindy Peillexy & Pelletier, n.d.)
Melanoma cutáneo	n=1	(Fortes et al., 2016)
Otras enfermedades		
Párkinson	n=1	(Yaoyu Pu et al., 2020)
Abortos espontáneos /partos prematuros	n=5	(Arbuckle et al., 2001; Cindy Peillexy & Pelletier, n.d.; Lesseur et al., 2022; Ling et al., 2018; Parvez et al., 2018)
Ansiedad / depresión	n=1	(Cindy Peillexy & Pelletier, n.d.)
Artritis reumatoide	n=1	(Parks et al., 2016)
Daño hepático	n=2	(Cindy Peillexy & Pelletier, n.d.; Van Bruggen et al., 2018)
• Daño renal	n=2	(Jayasumana et al., 2015; Van Bruggen et al., 2018)
• Enfermedad renal crónica		
• Enfermedad renal en etapa terminal		
• Enfermedad crónica renal no tradicional		
Infertilidad masculina	n=1	(Van Bruggen et al., 2018)
Problemas auditivos	n=1	(De Sena et al., 2019)
Trastorno del espectro autista (TEA)	n=1	(Pu et al., 2021)

El glifosato es un plaguicida utilizado para el control de las malezas y su uso se ha exacerbado dada la resistencia de algunos cultivos. Es de notable interés la clasificación de la IARC como probablemente carcinogénico y lo mencionado en diferentes estudios sobre la toxicidad de los tensioactivos utilizados junto con el glifosato. Entre los efectos por toxicidad aguda en humanos se conocen los siguientes: dermatitis de contacto, epigastralgia, ulceración, hipertermia, anuria, oliguria, hipotensión, conjuntivitis, edema orbital, shock cariogénico y arritmia cardíaca, shock, disritmia, taquicardia, alteración de la conciencia y el estado mental, letargo, irritaciones dermatológicas, insuficiencia renal, lesión pulmonar aguda, náuseas, vómitos e hiperemia de mucosa según la dosis de exposición.

En cuanto a la toxicidad por glifosato, se han generado diversas investigaciones que lo relacionan con diferentes tipos de cáncer, entre ellos, los linfomas y el melanoma cutáneo, así como trastornos neurológicos y conductuales como la enfermedad de Parkinson, trastornos del espectro autista, ansiedad y depresión. Además, rinitis, eventos asociados con el embarazo y nacimiento de niños y niñas, disrupción endocrina, daño hepático y renal, enfermedad renal crónica y otros, tales como problemas auditivos y artritis reumatoidea. Estas investigaciones comprenden estudios realizados durante dos décadas, entre 2001-2021, entre las cuales sobresale la valoración de cinco propuestas relativas a abortos espontáneos y partos prematuros.

3. Paraquat

a. Generalidades

El paraquat es un herbicida que pertenece al grupo químico 1-1'-dimetil-4-4'-bipiridilo. Algunos de sus nombres comerciales son los siguientes: Agroquat, Angloxone, Astroquat, Ati-La, Bioquat, Boa, Brusquat, Cafesaquat, Casaquat, Casuku, Chapeador, Cuproquat, Daviquat, Escopeta, Exprone, Fedexone, Ferquat, Formuquat, Fuego, Gramcoop, Graminex, **Gramoxone**, Herbaxon, Herbiquat, Herboxone, Herquat, Inverquat, Jibokem, Kayquat, K-Quat, Kemazone Súper, Malexon, Paraquat, Pillarxone, Quatzone, Radex D, Rimaxone, Seraxone, Serquat, Súper Herbaxon, Súper Proquat, Superquat, Superxone, Ultragrass y Yerba-Xone (93).

Entre los principales usos se conoce el control no selectivo de malezas en muchos cultivos, como desecante en piña, caña de azúcar, soya y girasol (93). Este plaguicida actúa por contacto y se presenta en forma líquida en concentraciones del 20 % para uso agrícola. Se encuentra disponible para los agricultores desde hace más de 40 años en el mercado y se considera uno de los más vendidos en el mundo (135).

Por otra parte, la molécula de paraquat en el organismo produce radicales libres que reaccionan con el oxígeno, formando radicales iónicos de superóxido y peróxido de hidrógeno que regeneran el bipiridilo (135). El daño por este plaguicida se debe principalmente a la peroxidación lipídica de la membrana y la disminución de Nicotiamida-Adenina Dinucleotido fosfato (NADP) (135).

En cuanto a la toxicidad aguda en ratas –DL50/CL50–, oral es 110 mg/kg, inhalación 0,6 mg/L y dérmico 200 mg/kg (93). Las vías de intoxicación son oral –absorción intestinal–, vía ocular y dérmica (135). La concentración máxima en sangre se alcanza una hora después de la ingesta (135). Se estima que la intoxicación leve alcanza dosis menores de 20 mg/kg y las manifestaciones clínicas son leves. La intoxicación moderada a severa se produce con dosis entre 20 y 40 mg/kg, y produce daño hepático, renal y pulmonar, pero si la intoxicación supera los 40 mg/kg se observa una falla orgánica multisistémica y muerte en menos de 48 horas (135).

Según la EPA, el paraquat se considera muy tóxico y una pequeña dosis puede ser fatal para la salud humana. Este organismo ha indicado que la transferencia ilegal a otros envases ha desembocado en ingestas accidentales que provocan alrededor de 1 a 2 muertes al año. Además, menciona que los potenciales riesgos se dan para las personas trabajadoras que mezclan, cargan y aplican paraquat, o en su defecto, las que ingresan a los campos tratados con dicho plaguicida (136).

Esta organización reporta que no hay evidencia de carcinogenicidad para humanos (Categoría E). Respecto a la asociación con cáncer, el paraquat fue evaluado por el Toxicology Branch Peer Review Committee (now Carcinogenicity Assessment Review Committee (CARC)) en 1986, 1988 y 1989, y por el Scientific Advisory Panel (SAP) en 1989 (TXR 0007828). En 1986 se delimitó en la Categoría C (carcinogenicidad en animales); en 1988 se reevaluó en ratas y se reclasificó en Categoría E. Posteriormente, en 1989, se clasificó como D (evidencia equívoca de carcinogenicidad); sin embargo, al mes siguiente lo colocó como Categoría E (137). En este sentido, la EPA manifiesta su compromiso de que el paraquat sigue siendo objeto del proceso de reevaluación (138).

Para la Red mundial “*Pesticid Action Network*” (PAN), el paraquat forma parte de la “Docena Sucia”, es decir, la lista de doce plaguicidas que por su peligrosidad deberían estar prohibidos (139). Además, Pesticide Action Network y Pan Asia Pacific comparten el documento “Adverse health effects caused by paraquat”, en el cual presentan los efectos por exposición ocupacional y accidental, así como los efectos crónicos en salud asociados a paraquat (140).

Otro grupo de personas investigadoras señala, en cuanto a los residuos de paraquat como resultado de uso normal en alimentos y agua potable, que es poco probable que esto constituya un peligro para la población general (141). De acuerdo con la “Clasificación de los ingredientes activos de los plaguicidas” que toma como referencia el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (SGA), el paraquat se clasifica en el grupo 3, lo cual quiere decir que es moderadamente peligroso (15).

La intoxicación por paraquat tiene una tasa de letalidad elevada y en términos generales se caracteriza por la afectación de múltiples órganos como los pulmones, los riñones y el hígado. El pulmón es el órgano blanco en la intoxicación por paraquat y la insuficiencia respiratoria con fibrosis pulmonar aguda es la causa más común de muerte (135).

Incluso, destaca que la mayoría de los casos por intoxicación de este plaguicida se debe a la ingesta suicida, mientras que otros se catalogan como accidentales –en niños y personas en estado de ebriedad–. No obstante, también se ha asociado a accidentes ocupacionales (135). El paraquat es responsable, por lo tanto, de un gran volumen de muertes en todo el mundo, y aunque estas son mayormente intencionales, también se dan casos de tipo ocupacional y accidental en adultos y niños (142).

La Organización Mundial de la Salud clasifica el paraquat en el Grupo II, moderadamente peligroso (93). La prohibición de este agroquímico se reporta en países como Australia, Dinamarca, Finlandia, Hungría, Indonesia, Malasia, República de Corea, Suecia, Suiza, entre otros. Por su parte, la EPA clasificó el uso del plaguicida como restringido y actualmente existe una campaña global para su prohibición general (142).

En un estudio realizado en Corea (2014) con 249 agricultores (20 % usó paraquat), la mayoría de los participantes indicaron saber que el paraquat es altamente peligroso, sin embargo, no estaban de acuerdo con la necesidad de la prohibición en el uso (143). Además, otro estudio en Ardabil, Irán (n= 4876) reportó un riesgo percibido para la salud por exposición del plaguicida paraquat (n=6201), resultado que lo ubica como el segundo más alto después del clorotalonil (144).

A nivel centroamericano, *Castillo et al.*, 1989; *Wesseling y Castillo*, 1992; *Wesseling y col.*, 1993, plantearon que durante los años ochenta, países de la región reportaron la mayoría de las intoxicaciones debido al trabajo y que alrededor del 80 % de éstas se debió a organofosforados, carbamatos y paraquat (142). En las personas trabajadoras agrícolas de Nicaragua y Costa Rica se estimó que entre un 12 % y un 61 % tuvo síntomas autoreportados, de los cuales entre un 10 % y un 32 % fueron manifestaciones en piel y ojos (142).

Según *Wesseling et al.*, ningún país centroamericano ha restringido el uso del paraquat. Por su parte, otro estudio realizado en la zona Atlántica de Costa Rica reportó quemaduras de piel o dermatitis (145). Además, refiere a dos estudios *Wesseling C. et al.*, uno de 1999 y otro de 1996, en donde se establece una relación entre el cáncer y el uso de paraquat, específicamente de cáncer de piel (145).

En esta misma línea, pero en el caso específico de Costa Rica, durante los periodos 1980-1986 y 1992-1998 se reportó un aumento de la cantidad de muertes por intoxicaciones agudas por paraquat, particularmente por suicidio. La tasa de incidencia de intoxicaciones agudas por paraquat se estimó en 44 por cada millón de habitantes durante 1980-1986 (145). Por su parte, se sabe que un programa de intervención en 1990 redujo las intoxicaciones en plantaciones de banano en la zona Atlántica del país, máxime porque el paraquat fue el pesticida más frecuente asociado a lesiones, principalmente cutáneas y oculares para el periodo de 1993 y 1996 (146).

Costa Rica reconoció el uso de plaguicidas en los productores de papa de Cartago, identificando que el uso del paraquat corresponde a un 96 %, porcentaje que representa el 1.75 % del total de plaguicidas y el 53 % de los herbicidas (147).

En 2017, el Ministerio de Salud redacta la última versión del decreto “Prohibición del registro, importación, exportación, fabricación, formulación, almacenamiento, distribución, transporte, reempaque, reenvase, manipulación, venta, mezcla y uso de ingredientes activos grado técnico y plaguicidas sintéticos formulados que contengan los ingredientes activos paraquat y diquat y sus sales” (148). Sin embargo, éste no ha quedado en firme. El 8 de junio del 2021 (MS-DM-4639-2021) el mismo órgano indica:

*“La propuesta de reglamento que menciona **no se concretó** debido a que, desde finales del año pasado y hasta la fecha, los ministerios de Agricultura y Ganadería, Salud, así como Ambiente y Energía **han venido realizando un arduo trabajo referente a la normativa sobre agroquímicos en nuestro país, priorizando el tema referente a renovación de registros existentes, así como la inscripción de nuevas moléculas, lo cual, una vez concretado, permitirá que normativa de interés, como lo es el caso del decreto que consulta, pueda ser analizada y promulgada, sin generar contradicciones con el trabajo de revisión y actualización en el tema, que se ha venido realizando y espera culminarse pronto**”. (énfasis agregado) (pág.9) (148).*

Según el informe especial para sustentar la demanda de la prohibición del paraquat en Costa Rica elaborado por el Foro Emaús (2000), en 1997 este plaguicida ocupó el primer lugar de envenenamientos (23 %), siendo Limón el lugar donde más se registran casos. Al respecto de la sugerencia de prohibición indican (139):

- Paraquat ha provocado la muerte accidental de muchos trabajadores agrícolas en Costa Rica y en el mundo.
- No existe antídoto ni tratamiento eficaz para curar un envenenamiento con paraquat.
- Paraquat provoca la muerte después de una agonía a veces larga y siempre dolorosa.
- Paraquat es el agroquímico que provoca más intoxicaciones agudas en Costa Rica.
- En comparación con otros agroquímicos, las intoxicaciones con paraquat provocan incapacidades más largas y costosas.
- De la forma en que se usa en agricultura, el paraquat puede causar la muerte, aun en dosis pequeñas y bajas concentraciones. Además, es virtualmente imposible tomar todas las precauciones para evitar una exposición al producto.
- Casi el 70 % vendido en Costa Rica es usado por medianos y pequeños productores. Este sector de la población es el más vulnerable.
- Científicos costarricenses y extranjeros llegaron a la conclusión de que el uso de paraquat en bananeras no puede ser considerado seguro y que sería conveniente restringir su uso en los países en desarrollo, incluido Costa Rica.
- Existen pruebas de que, a largo plazo, paraquat tiene efectos negativos en la salud, en particular en los pulmones.
- El paraquat absorbido al suelo tiene una media vida muy larga.
- Las empresas bananeras no podrán lograr el sello “Better Bananas” si usan paraquat en sus plantaciones.

El pasado julio del 2021 se presentó un recurso de amparo contra el Ministerio de Salud, el Ministerio de Agricultura y Ganadería, el Ministerio de Ambiente y Energía y el Ministerio de Trabajo y Seguridad por retardar y evitar la publicación del decreto ejecutivo de “Prohibición del registro, importación, exportación, fabricación, formulación, almacenamiento, distribución, transporte, reempaque, reenvase, manipulación, venta, mezcla y uso de ingredientes activos grado técnico y plaguicidas sintéticos formulados que contengan los ingredientes activos paraquat y diquat y sus sales”, dado que, según Mariana Porras, comprometen los derechos constitucionales a la vida, la salud y a un ambiente ecológicamente equilibrado (149).

La Sala Constitucional, en agosto 2021, da lugar al recurso de amparo y ordena al señor ministro, Daniel Salas, un plazo de tres meses para que procedan con la actualización del informe paraquat, “Riesgos a la salud pública, salud laboral y al medio ambiente”, la propuesta de Decreto Ejecutivo “Prohibición de la importación, exportación, fabricación, formulación, almacenamiento, distribución, transporte, reempaque, reenvase, manipulación, venta, mezcla y uso de ingredientes activos grado técnico y plaguicidas sintéticos formulados que contenga el ingrediente activo 1,1'-DIMETIL-4,4'-bipiridilio (paraquat) y sus sales” y el proyecto del reglamento (150).

b. Eventos de salud asociados a la intoxicación aguda por Paraquat

La intoxicación aguda por paraquat presenta un cuadro clínico en la piel, el cual suele incluir irritación y ulceraciones; en ojos, irritación conjuntival y queratitis; en vías áreas superiores, irritación, edema y hemorragias; en aparato digestivo, laringitis, esofagitis y gastritis (135). En la fase gastrointestinal se producen náuseas, vómitos, dolor retroesternal, epigastralgia, dolor abdominal, disfonía y perforación esofágica o gástrica. Además, se ha reportado disfagia, sialorrea, diarrea y hemorragia digestiva. En la etapa hepatorenal, existe afectación hepática con aumento de bilirrubina y transaminasas, afectación renal caracterizada por aumento del nitrógeno ureico, creatinina y proteinuria. Por otra parte, la fase pulmonar se caracteriza por lesión pulmonar, el cuadro inicia con tos, taquipnea y cianosis progresiva. Posteriormente, se presenta disnea e hipoxemia refractaria al tratamiento, atelectasias, formación de membranas hialinas y evolución hacia la fibrosis (135).

El cuadro clínico por dosis ingerida puede desencadenar una agresión inicial en el tubo digestivo (dolor orofaríngeo, retroesternal, epigástrico y abdominal difuso); días posteriores a la intoxicación la persona podría sufrir afectaciones en el funcionamiento renal y hepático, presentando una insuficiencia respiratoria aguda con patrón radiológico alveolar y posterior evolución a una rápida fibrosis pulmonar. Además, se sabe que si la dosis de ingesta fue superior a 40 mg/kg se puede presentar alteración en la parte cardíaca, cierto grado de encefalopatía, shock y evolución letal en 24-48 horas (151).

Los síntomas posteriores a la intoxicación suelen ser deshidratación, hiponatremia, hipocalemia e hipotensión. Tal como se mencionó, transcurridas algunas horas y días después de la exposición es posible desarrollar confusión, coma, insuficiencia renal aguda, taquicardia, miopatía, insuficiencia hepática, cicatrización pulmonar, debilidad, edema pulmonar, insuficiente respiratoria y/o convulsiones (152).

Un reporte clínico (2008), de un hombre de 18 años sin antecedentes de patologías, menciona que éste consumió, por ingesta intencional, aproximadamente 80 ml de paraquat (formulación al 25%), el cual le causó un **síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA)** diagnosticado a partir de una radiografía de tórax (153). En Chile se obtuvo un reporte de caso por intoxicación aguda por paraquat –ingesta de 30 mL (138 mg/kg)– por intención suicida, que ocasionó **úlceras orales y faríngeas** (154).

Por su parte, se cuenta con un reporte de caso de Sudáfrica por intoxicación aguda por paraquat, el cual presenta, al quinto día, múltiples **lesiones hemorrágicas ulcerosas en boca y faringe**, además de **insuficiencia respiratoria** (155). En una serie de casos registrados, se reportaron dos intoxicaciones por ingesta de 10-15 ml de paraquat, situación que generó **dolor abdominal difuso, náuseas, vómitos y diarrea profusa**. Uno de los casos presentó saturación arterial de 99 % (156).

Holley-Harrison, HD. et al. (2021) observaron que la toxicidad grave se debe principalmente a ingestión y la exposición en piel, lo cual provoca **lesión corrosiva**. Además, mencionan el caso de exposición secundaria de una enfermera quien, durante el cuidado del paciente intoxicado por paraquat, se contaminó con orina mientras usaba equipo de protección personal básico (guantes). Presentó **ampollas en antebrazos bilaterales**, razón por la cual requirió de atención en el centro de quemados (157).

Una serie de casos (2008) muestra el riesgo de intoxicación intencional y accidental por paraquat. En primera instancia, se registra un paciente que ingirió dicho herbicida por autolesión deliberada –250ml–, a raíz de lo cual presentó quemaduras graves en la boca y lengua; además, el hombre desarrolló un **enfisema alrededor del cuello y parte superior del pecho** y falleció por insuficiencia respiratoria. Dos días después del deceso se reportaron dos casos asociados al traslado del primer paciente: ambos pacientes habían llevado al intoxicado y éste les había vomitado en el escroto, provocándoles **quemaduras de piel** que no afectaron el pene. Ambos desarrollaron **complicaciones renales y hepáticas** y uno de ellos, **lesiones respiratorias** (158).

En Corea, otro estudio por intoxicaciones agudas por paraquat (n=154) arrojó que los agricultores experimentaron dolor de **cabeza y dolor gastrointestinal**. En este artículo también se señala que este plaguicida es potencialmente letal en humanos y el riesgo de muerte está directamente relacionado con la cantidad ingerida y la absorción (159).

También en Asia, en un hospital de China, se revisaron los expedientes de los pacientes con neumonía diagnosticada por intoxicación aguda de paraquat (n=100). En el artículo se menciona que algunos de los pacientes presentaron **tos, esputo y vómitos** (160). En la misma línea, un estudio retrospectivo de los registros de intoxicación aguda por paraquat en otro hospital de China identificó manifestaciones clínicas como **vómitos, mareos, fatiga, presión en el pecho, dolor abdominal**, entre otros (161).

En Bolivia se estudió la asociación entre la protección de agricultores y biomarcadores de exposición de plaguicidas (n=297) y se llegó a la conclusión de que el paraquat es uno de los principales agroquímicos de mayor uso (52%). Entre los hallazgos destaca que solo un 17 % reportó utilizar el equipo de protección personal recomendado y el 84 % manifestó experimentar síntomas de intoxicación aguda, siendo las mujeres el grupo que más síntomas reportó (p <0.05). En cuanto a los síntomas reportados –sin desagregar la información por plaguicida–, se reportó el **dolor de cabeza** como el síntoma más común, especialmente entre las mujeres de dos comunidades (p <0.05 en ambos). Además, se consideraron otros como **ardor en los ojos, mareos, piel enrojecida y escalofríos**, entre otros. Un dato importante es que el 75 % de las personas agricultoras combinaron varios plaguicidas mientras fumigaban (162).

Un estudio transversal identifica riesgos de exposición –aérea y cutánea– de los plaguicidas 2.4-D y paraquat en personas agricultoras de cultivo de arroz (n=140) de un distrito de Kerian, en Malasia. En el estudio se consideraron variables de Equipo de Protección Personal (EPP), así como condiciones de temperatura, humedad y velocidad del viento. Entre las manifestaciones clínicas se reportaron: **dificultad para concentrarse, alteración del sueño, estrés, náuseas (p<0.05), vómitos, entumecimiento (p<0.05), sudoración excesiva (p<0.05), movimiento impreciso (p<0.05), pérdida de fuerza de agarre, hormigueo en los dedos, rostro rojizo (p<0.05), picazón en la piel (p<0.05) y picazón en los ojos**. También se reportaron niveles de enzimas hepáticas alteradas en los expuestos (p<0.05) (163).



Así mismo, en una investigación desarrollada en los Estados Unidos se registraron las enfermedades relacionadas por paraquat y diquat entre 1998 y 2011, a partir del National Poison Data System (NPDS). En este artículo, se reportaron específicamente por exposición a paraquat: **dolor de piel, eritema, sarpullido, edema, quemadura de piel, prurito, ampollas, dermatitis y urticaria**. Además, dolor, irritación e inflamación en los ojos; lagrimeo, conjuntivitis, abrasión corneal y quemaduras en los ojos. A nivel neurológico se registró **dolor de cabeza, mareo, visión borrosa, parestesias, debilidad y dolor muscular, hiperactividad-ansiedad y confusión**. En el área respiratoria se reportó disnea, dolor de las vías respiratorias superiores, **tos, depresión respiratoria, sibilancias, dolor de pecho pleurítico e irritación de las vías respiratorias inferiores**. Asimismo, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, hipertensión, taquicardia, dolor de pecho, fatiga, acidosis e hipertemia-fiebre (164).

En Corea del Sur, mediante una encuesta efectuada con agricultores hombres (n=1958), se evaluaron síntomas y tipos de tratamiento por intoxicaciones de plaguicidas. Del total de los participantes, el 10.4 % informó síntomas depresivos. En el año anterior, la intoxicación ocupacional por plaguicidas se asoció positivamente con el riesgo de síntomas depresivos (OR 1.61, IC 95 % 1.10-2.34). Mientras que los **síntomas depresivos** asociados por la intoxicación por Dicloruro de paraquat mostró un OR crudo de 2.24 (IC 95 % 1.21-4.14) y de 2.25 (IC 95 % 1.14-4.44) ajustado por edad, estado civil, ingresos, tabaquismo, estado de salud percibido y comorbilidad (165).

En China, una investigación señaló la asociación entre **fibrosis pulmonar** en pacientes por intoxicación paraquat. En concreto, se revisaron 120 expedientes de pacientes entre 2012-2014; de estos pacientes, un 32.5 % fallecieron y el 44.2 % desarrollaron fibrosis pulmonar (166). También en China, se valoraron las intoxicaciones por paraquat en niños y niñas, se tomaron 123 registros del Departamento de Pediatría en el Segundo Hospital Universitario West China de la Universidad de Sichuan (2012-2017), de los cuales el 81.3 % fueron dados de alta. Se reportaron dos muertes; una de ellas se debió a **insuficiencia respiratoria**. Entre las patologías reportadas destaca la **fibrosis pulmonar** (167).

Un estudio histopatológico de las lesiones hepáticas inducidas por paraquat en Sevilla indica una posibilidad de que la lesión del endotelio desempeñe un rol en el desarrollo de la **lesión hepatotóxica** producida por este plaguicida (168).

Por otra parte, en una investigación realizada en Ecuador –Cuenca Amazónica– se registró la percepción de riesgo de salud de agricultores (n=112), de los cuales el 99.1 % usó pesticidas, entre los cuales el paraquat fue el más utilizado (77.4%). Los encuestados mostraron buen conocimiento sobre los efectos agudos de los plaguicidas en la salud, así como sus rutas de exposición. En general, reconocieron las siguientes dolencias: **dolor de cabeza, mareos, irritación ocular, problemas de piel, vómitos, problemas respiratorios, esterilidad, problemas de estómago**, problemas mentales, abortos, cáncer y cansancio (169).

Otro estudio analizó la **trombosis de miembros inferiores** por intoxicación por paraquat. Sus autores concluyen que ante la intoxicación la sangre se encuentra en un estado de hipercoagulabilidad y el reposo prolongado en cama puede aumentar el riesgo de trombosis (170).

Una investigación con diseño de cohorte retrospectivo en el Hospital Provincial de Anhui, afiliado a la Universidad Médica de Anhui, en China, evaluó la relación entre **hemoperfusión** con la mortalidad de pacientes por intoxicación con paraquat. El estudio indica que la mortalidad a los 7 días fue del 53.6 % (15 pacientes), en tanto que la mortalidad a los 28 días fue del 64.3 % (28 pacientes). En cuanto a los hallazgos, mencionan que los pacientes por intoxicación por paraquat presentan diferentes **intensidades de hemoperfusión (HP), alcalosis respiratoria y daño renal agudo** que podría estar vinculado con la letalidad (171).

En lo referente a la letalidad, se encontraron dos estudios; el primero, realizado en la Uda Walawe en el sur de Sri Lanka, contempló 239 casos de intoxicación aguda por plaguicidas y menciona como una consecuencia la **letalidad** (18 %) por insecticida endosulfán y el herbicida paraquat; específicamente para este herbicida se reportaron 10 muertes de 31 casos (172). El segundo estudio analizó las características de la intoxicación aguda por plaguicidas en Ningbo (2011-2016), en donde se reportaron 2593 casos, de los cuales un 16.81 % correspondieron a paraquat. Cabe indicar que del total de intoxicaciones agudas por plaguicidas se reportó una **letalidad** de 4.82 % (173).

Finalmente, un estudio evaluó las prácticas de uso de plaguicidas asociadas a la mortalidad en Carolina del Norte y Iowa, en Estados Unidos. En los resultados se estimó un Hazard Ratio para el uso del paraquat de 1.35 (IC 95 % 1.05-1.74) ajustado por edad y lugar (174).



Enfermedad renal

En primer lugar, es importante indicar que el paraquat se secreta en el riñón a través de los túbulos proximales y generalmente induce especies reactivas de oxígeno, esto último causa daño en el ADN y genotoxicidad; también destruye los lípidos de la membrana induciendo a la muerte.

Un estudio in vitro en conejos demostró que el paraquat interrumpe la **cadena de transporte de electrones mitocondrial, induciendo estrés oxidativo** (Mølk AM & Friis C, 1997). Este plaguicida en combinación con el glifosato podría estar vinculado con la enfermedad renal crónica junto con condiciones ambientales y ocupaciones adversas como aumento de temperatura y deshidratación, entre otras (176).

Un estudio de cohorte prospectivo en Iowa y Carolina del Norte, en los Estados Unidos (n=52 394), relacionó la **enfermedad renal en la etapa terminal** en agricultores. Se encontró una exposición-respuesta positiva para paraquat, estimando un Hazard Ratio de 2.23 (IC 95 % 1.18-4.21) ajustado por edad y estado con una exposición de ≥ 2088 días (177).

Por otra parte, se estimó el riesgo de **enfermedad renal en etapa terminal** en esposas de agricultores expuestos por plaguicidas. En las mujeres que aplicaron pesticidas, la tasa de dicha enfermedad fue significativamente mayor entre las que informaron el uso general acumulado de pesticidas más alto (HR 4.22, IC 95 % 1.26-14.20). En tanto, para las esposas que nunca aplicaron pesticidas, la enfermedad se relacionó con el uso de paraquat (HR 1.99, IC 95 % 1.14-3.47) (178).

Un estudio de casos y controles efectuado en un hospital de Sri Lanka de Padavi de Sripura reportó un OR por exposición ocupacional a paraquat de 2.51 (IC 95 % 1.56-4.04) relacionada con **enfermedad crónica renal** (133). Otro diseño –de casos y controles– en hombres de El Salvador (n=4 817) estimó un OR de 1.73 (IC 95 % 1.34-2.25) de **enfermedad crónica renal y enfermedad crónica renal no tradicional** relacionada con exposición de paraquat. Con respecto a la enfermedad renal crónica con una exposición de 10 años al paraquat, registró un riesgo de 2.27 (IC 95 % 1.74 -2.95) y para enfermedad crónica renal no tradicional con los mismos años de exposición fue de 2.19 (IC 95% 1.40-3.43) (179).

Finalmente, se destaca que la **enfermedad renal crónica** de etiología desconocida está relacionada con las personas que laboran en la agricultura; se ha asociado a la exposición de los plaguicidas, principalmente glifosato y paraquat. En el artículo, además, citan a García-Trabanino et al., quienes han señalado que las regiones con cultivos de caña de azúcar donde se utiliza paraquat han mostrado un aumento de insuficiencia renal (176).

c. Otros eventos de salud asociados a la exposición por paraquat

Eventos relacionados con fertilidad, embarazo y neonatos

Hossain et al. determinaron la **calidad de semen** y exposición a plaguicidas. Para ello desarrollaron un estudio transversal en agricultores (n=152), de los cuales 63 habían estado expuestos a malatión o paraquat. En los resultados destaca que aquellos que se expusieron a plaguicidas tuvieron mayor riesgo de tener parámetros anormales del semen ($p < 0.05$) y reportaron valores inferiores de volumen, pH, concentración de espermatozoides, motilidad y recuento de leucocitos respecto a los no expuestos ($p < 0.05$) (175).

En cuanto a **abortos**, un estudio en Bolivia planteó que un tercio de todas las agricultoras informaron haber rociado pesticidas mientras estaban embarazadas o amamantando. Casi la mitad de todas las mujeres informaron haber tenido abortos espontáneos y el 17 %, haber dado a luz un niño con una malformación o haber sufrido muerte al nacer, sin diferencias significativas entre las comunidades (162).

Un estudio en California de los Estados Unidos estableció la asociación entre la exposición prenatal a plaguicidas con el **nacimiento prematuro y el bajo peso al nacer del neonato** (niños nacidos entre 1998 y 2010, n=194 732). La exposición residencial a plaguicidas aplicados en la agricultura se realizó dentro de los 2 km de las direcciones residenciales al nacer, por trimestre de embarazo y para 17 plaguicidas. Si la exposición por paraquat se realizó en el primer trimestre, el OR para parto prematuro fue de 1.11 (IC 95 % 1.07-1.16) ajustado por edad y sexo del infante; y 1.07 (IC 95 % 1.03-1.11) ajustado por año y sexo del infante, edad-educación-raza-paridad-control prenatal-seguro-de la madre. Por otra parte, si la exposición por paraquat se realizó en el segundo trimestre, el riesgo para parto prematuro fue de 1.11 (IC 95 % 1.07-1.15) ajustado por edad y sexo del infante y 1.06 (IC 95 % 1.02-1.10) ajustado por año y sexo del infante, edad-educación-raza-paridad-control prenatal-seguro-de la madre (131).

Neurológico y conductual

Li et al. (2016) determinan la afectación en la cognición, aprendizaje y memoria por exposición a paraquat. Mencionan que la exposición de paraquat y maneb son factores de riesgo latente para enfermedades del sistema nervioso central. El estudio en ratas demostró que la latencia de la reacción y la frecuencia de errores aumentaron después del tratamiento con los plaguicidas. Los resultados indican **daños en el hipocampo y deterioro de las capacidades** (aprendizaje, cognición y memoria) (180).

Otro evento en salud asociado es la enfermedad de **Alzheimer**; un estudio investigó los efectos de exposición al pesticida paraquat sobre los niveles de β -amiloide ($A\beta$) y la cognición, utilizando ratones de tipo salvaje y ratones transgénicos de proteína precursora de β -amiloide (APP). Los hallazgos arrojaron que después de la exposición al paraquat los ratones de tipo salvaje y los ratones transgénicos APP habían aumentado el daño oxidativo, específicamente en las mitocondrias de la corteza cerebral, además de exhibir disfunción mitocondrial. También, el daño mitocondrial elevado se correlacionó directamente con el **aprendizaje asociativo y la memoria deteriorada** y los niveles aumentados de $A\beta$ en ratones transgénicos APP expuestos a paraquat. Se concluye que el daño mitocondrial es un mecanismo clave que subyace al deterioro cognitivo (181).

Por medio de un ensayo biológico se evaluó los efectos a largo plazo de la exposición al paraquat sobre la cognición de ratones APP / PS1 de modelo animal con enfermedad de Alzheimer y ratones de tipo salvaje. Los resultados mostraron que los ratones APP / PS1 habían exacerbado el deterioro cognitivo y niveles elevados de $A\beta$ a los 5 meses después de la exposición al paraquat, y que los ratones de tipo salvaje sufrían deterioro cognitivo a los 5 y 16 meses después de la exposición al paraquat. Además, se observó un aumento del estrés oxidativo mitocondrial y un aumento de la inflamación cerebral, tanto en los ratones APP / PS1 expuestos al paraquat como en los ratones de tipo salvaje (182).

Enfermedad de tiroides

Goldner et al. (2010) relacionaron el uso de pesticidas y **enfermedad de tiroides** en mujeres de Iowa y Carolina del Norte (1993-1997). La prevalencia de la enfermedad tiroidea autodiagnosticada fue del 12.5 %, mientras que la prevalencia de hipotiroidismo e hipertiroidismo fue del 6.9 % y el 2.1 %, respectivamente. Además, se reportó un aumento de riesgo de hipotiroidismo con el uso de paraquat (OR 1.8, IC 95 % 1.1-2.8) con significancia estadística (103).

Anemia aplásica

La **anemia aplásica** –autoreportada y por criterio de experto– se asoció a la exposición por paraquat en las personas trabajadoras de Tailandia y representó un OR de 2.7 (IC 95 % 1.11-4.25). Es importante indicar que se encontró correlaciones entre los plaguicidas, dado que se suelen utilizar en el mismo trabajo. Por tanto no fue posible establecer el riesgo independiente para el paraquat (183).

Afecciones respiratorias

En Corea del Sur (2008-2009) se exploró la asociación ocupacional por paraquat y los efectos de **salud respiratoria**. Mediante un estudio transversal (n=2882) se identificó el **asma** –autoinformada y diagnosticada–, **enfermedad pulmonar obstructiva crónica y rinitis alérgica**; sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos expuestos/no expuestos. Además, se encontró una disminución en la capacidad vital forzada ($\beta = -5.20$, $p < 0.001$) y volumen respiratorio forzado ($\beta = -1.89$, $p < 0.001$) con cada unidad de años de aplicación por dicho plaguicida (184).

A partir del historial médico, en Grecia se identificaron enfermedades relacionadas con los rociadores de plaguicidas. Como parte de los hallazgos se menciona que hay frecuencias más altas de **rinitis alérgica** en comparación con el grupo control ($p = 0.002$ y $p = 0.024$, respectivamente). El riesgo para rinitis alérgica fue de 8.03 (IC 95 % 1.76-43.67) y el OR ajustado por edad, fumado y alcohol fue de 9.10 (IC95 % 1.70-48.54) (185).

En una revisión sistemática se cita a *Schenker et al.*, quienes realizaron un estudio en Costa Rica (2004) con 338 agricultores de plantaciones de banano, café y palma de aceite, y encontraron una asociación entre la dificultad de respirar con **sibilancias** debido a la exposición acumulada de paraquat ($p < 0.05$) (187). Con respecto al estudio de *Schenker et al.*, utilizaron el índice de exposición acumulativa, el cual contempla el manejo del paraquat ocupacional, la duración del empleo, el tipo de cultivo y el uso de equipo de protección. En los hallazgos se destaca que la exposición acumulada por paraquat aumenta el riesgo de **tos crónica** (OR 1.8, IC 95 % 1.0-3.1), **sibilancias persistentes** (OR 1.1, IC 95 % 0.7-1.6) y **dificultad para respirar con sibilancias** (OR 2.3 IC 95 % 1.2-5.1); los OR anteriores están ajustados por edad y tabaquismo actual (188).

Por su parte, *Hoppin et al.* (2001) realizaron una encuesta a 20 468 aplicadores de pesticidas entre 1994-1997 y concluyeron que entre los plaguicidas que contribuyen a las **sibilancias** se encuentra el paraquat (OR 1.27, IC 95 % 1.04-1.56) ajustado por edad, estado, tabaquismo anterior, tabaquismo actual y asma / atopia (122).

Así mismo, se valoró los factores de riesgo agrícolas con **bronquitis crónica** en mujeres agrícolas no fumadoras. El paraquat figura entre los plaguicidas que obtuvieron asociación con bronquitis crónica después del análisis multivariado (OR 1.91, IC 95 % 1.02-3.55) ajustado por edad, lugar de residencia y cada grupo –organofosforados, organoclorados, carbamatos, piretroides, fungicidas y fumigantes–(189).

Jiang et al. (2018) realizaron una investigación en el Hospital Nanjing Drum Tower, en China, durante el periodo 2008-2017 (n=342), y determinaron que entre los pacientes jóvenes la intoxicación se debió principalmente al paraquat (42.52 %). Pese a que los autores no desagregan la información para paraquat, se identificó muerte asociada por **insuficiencia respiratoria, insuficiencia circulatoria y síndrome de disfunción multiorgánica** (190).

Tumores y cáncer

El paraquat es capaz de modular la expresión de genes implicados en la inflamación proceso, incluyendo CXCL10, CXCL11, IL-10, y en la muerte celular, tales como BCL2, MMP-9 y BAK-1. Este herbicida también puede inducir la apoptosis a través de la vía mitocondrial asociada con p53. Es decir, puede tener una multitud de objetivos moleculares involucrados en la **tumorigénesis** y el mantenimiento de tumores, asegurando su papel como un disruptor del microambiente tumoral (73).

El cáncer puede estar vinculado, además, con niveles de metilación del ADN (ADNm) en la línea 1 de nucleótidos. Mediante un estudio con 596 hombres sin cáncer se encontró asociación entre el uso de agroquímicos (días de aplicación) y el nivel de ADNm de LINE-1 ajustado por raza, edad en el momento de extracción de sangre y consumo de alcohol. Los aplicadores en el grupo de días de vida más altos de paraquat experimentaron la asociación negativa más fuerte con los niveles de ADNm de LINE-1 (β -0.88, P 0.01); es decir, los individuos que estaban en la categoría de días de vida más alta para el paraquat exhibieron, en promedio, un 0.88 % menos de 5 mC que aquellos que nunca aplicaron este pesticida (191).

En Iowa y Carolina del Norte (Estados Unidos), a partir de un estudio de cohorte prospectivo, se estimó la relación entre paraquat e **incidencia de cáncer** en aplicadores de agroquímicos por 9.1 años. El 20.0 % reportó haber estado expuesto alguna vez al paraquat. El riesgo relativo fue de 0.95 (0.86-1.05) para todos los tipos de cáncer. En cuanto a los riesgos relativos de los cánceres seleccionados por las métricas de exposición en días, los usuarios de paraquat en el cuartil más alto de exposición al paraquat tuvieron un riesgo 1.5 veces mayor de **linfoma no Hodgkin** (LNH) (192).

Con respecto al **linfoma**, en un estudio en Italia se reclutaron 158 casos y 76 controles (*Bari y Taranto*). Los agricultores mostraron mayor riesgo de linfoma difuso de células B grandes (LDCB) con un OR de 10.9 (IC 95 % 2.3-51.6) y mieloma múltiple (OR 16.5, IC 95 % 1.4-195.7). Específicamente para paraquat, mostraron OR elevados y muy cercanos a la significación estadística (OR 2.48, IC 95 % 0.96-6.36). En el análisis multivariado, las personas expuestas a niveles bajos de paraquat también mostraron un mayor riesgo de todos los linfomas (OR 2.9, IC95 % 1.0-8.2), en particular de **linfoma no Hodgkin** (OR 2.8, IC 95 % 1.0-8.2). Además, la baja exposición al paraquat también se asoció con los subtipos **linfoma difuso de células B grandes L** (OR 3.8, IC 95 % 1-15.3) y **linfoma folicular** (OR 4.6, IC 95% 1.1-20.2) (193).

En Costa Rica, se investigó la exposición ocupacional de padres por plaguicidas y riesgo de **leucemia infantil** mediante un diseño de casos y controles (n=334) durante el periodo 1995-2000. Se incluyeron 22 plaguicidas, incluido el paraquat. Los resultados muestran que durante el año anterior a la concepción y durante el primer y segundo trimestre de vida se encontró una relación con el riesgo de leucemia (OR 2.4, IC 95 % 1.4-14.7). El riesgo de leucemia para niños y niñas de padres expuestos por paraquat en el primer año de vida del infante en relación con los que nunca se expusieron fue de 1.5 (OR IC 95 % 1.0-2.3), y en el año antes de la concepción se estimó en 2.3 (IC 95 % 1.1-5.2). Por otra parte, las madres expuestas a paraquat un año antes de la concepción respecto a las que nunca se expusieron alcanzaron un OR 3.4 (IC 95 % 1.0-11.8) para leucemia; mientras que para **leucemia linfocítica aguda** fue de 3.5 (IC 95 % 1.0-12.7). Si la madre se expuso por paraquat en el segundo trimestre, el OR fue de 9.5 (IC 95 % 1.1-85.5) respecto a las que no se expusieron (194).

En un estudio con agricultores de Nebraska, en los Estados Unidos, se consideraron hombres y mujeres diagnosticados con glioma (n=251) y controles (n=498). Específicamente, en hombres se estimó un OR de 3.9 (IC 95 % 1.8-8.6) si trabajó o vivió alguna vez en la granja. En general, para el paraquat se calculó un OR de 11.1 (IC 95 % 1.2-101) ajustado por la edad para **cáncer de cerebro** (195).

En los Estados Unidos también se asoció el **carcinoma de células renales** con los pesticidas, específicamente en los estados de Iowa y Carolina del Norte (n=308). En cuanto a los hallazgos, se identificó un aumento del riesgo de carcinoma de células renales con la exposición de plaguicidas rezagada y no rezagada. Se estimó un riesgo relativo para paraquat de 1.95 (IC 95 % 1.03-3.70) (196).

Por su parte, Spiewak investigó los plaguicidas como factor de riesgo de dermatológicas en agricultores, indicando que el paraquat es potencialmente cancerígeno. Los trabajadores que utilizan paraquat tienen mayor riesgo de desarrollar **cáncer de piel**. En un estudio de Costa Rica, Wesseling C. et al. identificaron los cánceres de piel (labio, melanoma, piel no melanocítico y pene) en regiones de cultivo de café con uso de paraquat (197). Además, en Costa Rica (2000) se estimó el número de trabajadores expuestos a paraquat y diquat y se llegó a la conclusión de que en total podría alcanzar una cifra de 200 500 y que el paraquat y diquat representarían el 13 % de los riesgos carcinógenos ocupacionales (101). Entretanto, un estudio realizado en Taiwán en 1985 reporta un brote de **lesiones cutáneas premalignas y malignas** entre los fabricantes de paraquat (198).

Enfermedad de Parkinson

Actualmente, no hay tanta claridad en cuanto a la causalidad del uso de los pesticidas y la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas. Para ello es necesario reconocer que el trastorno es multifactorial e incluye aspectos genéticos y ambientales. Sin embargo, en una revisión se establecen más de 100 estudios epidemiológicos en los cuales se establece la relación entre plaguicidas y el párkinson; para el caso de los herbicidas, el riesgo aumenta 1.4 veces, y específicamente para el paraquat, el riesgo aumenta 2.2 veces (53).


La exposición a este agroquímico podría estar relacionada con un mayor riesgo de párkinson; se han realizado estudios con animales para modelar aspectos de la patología de la enfermedad, incluyendo la pérdida de neuronas dopaminérgicas y la agregación de sinucleína a través de su inducción de estrés oxidativo y neuroinflamación. Además, *Richardson et al.* indican que la exposición al paraquat induce la hiperacetilación en modelos celulares de la enfermedad de Parkinson, lo que sugiere que la exposición prolongada a este pesticida puede promover la reprogramación epigenética. Se sabe también que la exposición tiende a aumentar el estrés oxidativo y la liberación de IL-6 para promover la neuroinflamación (54).

En este sentido, diferentes estudios muestran que la toxicidad por paraquat alcanza áreas cerebrales que están implicadas con la enfermedad de Parkinson. Por tanto, dicha molécula puede causar daño nigroestriatal. En tanto estudios in vitro e in vivo demostraron que la combinación de paraquat y maneb conduce efectos, los estudios in vitro indicaron un aumento de contenido de dopamina sinaptosomal, el cual puede causar estrés oxidativo. En el estudio en animales se mostró un deterioro de actividad locomotora (65).

Prasad et al. analizaron las regiones del cerebro para determinar los niveles de paraquat, la cantidad de peroxidación lipídica y actividad funcional del proteasoma 20S en ratones. Los resultados demuestran que el paraquat persiste en el mesencéfalo ventral de ratones durante un tiempo prolongado, con una vida media de aproximadamente un mes. Se desconoce la razón de esta persistencia en el cerebro a diferencia de otros órganos, pero esta puede contribuir a efectos adversos prolongados (76).

Otro estudio estimó la exposición prolongada por inhalación a bajas dosis de paraquat y disposición al cerebro y deterioro olfatorio, característica de la enfermedad de Parkinson. La investigación se realizó en ratones mediante la exposición del plaguicida en cerebro, pulmón y riñón. La inhalación provocó déficits persistentes de discriminación olfativa en machos y se encontró carga del plaguicida en pulmón y riñón; sin embargo, los valores volvieron a su normalidad dentro de las 4 semanas posteriores a la exposición (82).





Coughlan et al. realizaron un análisis proteómico de comparación de proteínas carboniladas del cuerpo estriado y la corteza de ratones expuestos a plaguicidas. Las personas autoras indican que el estrés oxidativo parece ser un mecanismo principal que subyace al daño al sistema de dopamina nigroestriatal en la enfermedad de Parkinson y la exposición a pesticidas. El estrés oxidativo mejorado conduce a la peroxidación de lípidos y la producción de aldehídos reactivos. Los tratamientos dieron como resultado alteraciones de comportamiento significativas en todos los ratones tratados y dopamina estriatal agotada en ratones (paraquat y maneb). Se observaron diferencias claras en las proteínas modificadas con 4-hidroxinonenal en el cuerpo estriado y la corteza. Los resultados muestran que los efectos relacionados con el tratamiento sobre las proteínas citoesqueléticas podrían alterar la función sináptica adecuada, lo que daría como resultado una función neuronal deteriorada e incluso una neurodegeneración. Por tanto, este estudio demuestra que el paraquat y maneb afectan negativamente al cerebro y al sistema nervioso central (83).

Con base en un ensayo biológico se buscó determinar la exposición por paraquat y maneb con posibles efectos aditivos en ratones que contribuyan con la enfermedad de Parkinson. Los ratones fueron expuestos al paraquat (5-10 mg/kg) o al maneb (15-30 mg/kg) i.p. solo o en combinación una vez por semana durante 4 semanas. Como parte de los hallazgos se encontraron disminuciones sostenidas de la actividad motora inmediatamente después de la aplicación de las dosis combinadas. Al mismo tiempo, los niveles de dopamina y metabolitos y el recambio de dopamina aumentaron después de la inyección solo con las exposiciones combinadas. Los autores indican que las exposiciones combinadas dieron lugar a efectos potenciados que parecen dirigirse a los sistemas dopaminérgicos nigroestriatales, por ende, sugieren que estas combinaciones son un factor de riesgo para el parkinsonismo (84).

Cabe destacar que los estudios que relacionan el paraquat con la enfermedad de Parkinson esporádica no son contundentes y parece haber una susceptibilidad diferencial interindividual. La hipótesis de las personas investigadoras es que la variabilidad genética contribuye a la diversidad de la susceptibilidad relacionada con el paraquat y la concentración de hierro. En general, los hallazgos sugieren que el gen *Prkag2* y las redes relacionadas pueden servir como objetivos potenciales contra la toxicidad del paraquat y demostrar la utilidad de modelos de ratón genéticamente diversos para el estudio de la toxicidad humana compleja (85).

Por otra parte, existe fuerte evidencia de la exposición crónica en dosis bajas de la combinación de paraquat y rotenona con el párkinson. En un artículo se cita una investigación que afirma que el riesgo de combinación de plaguicidas parece aumentar el riesgo; por ejemplo, en un estudio el riesgo crudo entre paraquat y el párkinson fue de 1.3 veces, sin embargo, al combinar la exposición con maneb o zinam aumenta el riesgo 3 veces (53).

Dentro de los estudios epidemiológicos, se refuerza la idea de que existe evidencia de mayor riesgo de párkinson asociado a la exposición a paraquat. Los OR para enfermedad de Parkinson superan 1.4; mientras que el uso frecuente de paraquat reportó un OR de 1.8 (IC 95 % 1.0-3.4) para párkinson prevalente. La combinación de ziram y paraquat estimó un OR de 1.26 (IC 95 % 0.86-1.86) (86).

En cuanto a la exposición ambiental por pesticidas y el riesgo por párkinson desarrollada en Países Bajos, muestra que la exposición –hectáreas y distancias sumado a la exposición acumulativa– (10 y 15 años) reporta un OR de 1.53 (IC 95 % 1.00-2.33) y OR 1.60 (IC 95 % 1.05-2.44) respectivamente para los años indicados (87).

Además, se menciona otro estudio en Taiwán, donde el paraquat alcanzó un OR de 3.22 (IC 95 % 2.41-4.31) para la enfermedad de Parkinson con exposición de corto tiempo y 6.44 (IC 95 % 2.41-17.2) para la mayor duración de uso. Otro estudio británico informó un mayor riesgo de párkinson trabajando en huertos (OR 3.69, IC 95 % 1.34-10.27) y un mayor riesgo asociado con el trabajo en plantas cepilladoras (OR 4.11, IC 95 % 0.91-18.50) (86).

Un estudio publicado en 2009 muestra la relación entre la enfermedad de Parkinson y la exposición residencial de maneb y paraquat en el Valle de California. A partir de una herramienta de evaluación de la exposición basada en sistemas de información geográfica, las personas autoras inscribieron 368 casos de enfermedad de Parkinson y 341 controles de población del Valle Central de California mediante un diseño epidemiológico de casos y controles. Como parte de los resultados se menciona que la exposición a ambos pesticidas dentro de los 500 metros de la casa aumentó el riesgo de la enfermedad en un 75 % (IC 95 % 1.13-2.73). Las personas de 60 años o menos en el momento del diagnóstico tenían un riesgo mucho mayor cuando se expusieron a maneb o paraquat solo (RR 2.27, IC95 % 0.91-5.70) o a ambos plaguicidas en combinación (RR 4.17, IC 95 % 1.15-15.16) en el periodo 1974-1989 (55).

Otra investigación desarrollada en Texas demostró un mayor riesgo de la enfermedad de Parkinson asociado al uso de los pesticidas orgánicos como rotenona y otros –incluido paraquat–; de hecho, a través de un estudio de casos y controles se encontró una tendencia al aumento del riesgo con la exposición al paraquat (OR 3.5, IC 95 % 0.4-31.6) (56).

Por su parte, en Fresno, Tulare y Kern, en el Valle Central de Carolina, empleando un sistema de información geográfico se estimó la exposición de ziram, maneb y paraquat dentro de un radio de 500m alrededor de las residencias y ocupaciones de las personas participantes, de acuerdo con los tiempos de exposición 1974-1999, 1974-1989 y 1990-1999. Se encontró un riesgo para párkinson de OR 1.82 (IC 95 % 1.03-3.21) para la exposición ocupacional de paraquat combinado con ziram. También se estimó un OR ocupacional de 3.09 (IC 95 % 1.69-5.64) y a nivel residencial fue de 1.86 (IC 95 % 1.09-3.18) por la exposición de maneb, ziram y paraquat combinados ajustados por edad, sexo, educación, fumado, historia familiar de párkinson y raza (57).

Ritz et al. indican, a partir de un diseño de casos y controles, que el riesgo de enfermar de Parkinson aumentó por separado la variabilidad genética en el transportador de dopamina. Los hallazgos sugieren una dosificación genética; específicamente con la alta exposición a paraquat y maneb en portadores de un alelo de susceptibilidad se aumentó el riesgo de párkinson en 3 veces (OR 2.99; IC 95 % 0.88-10.2), y en los portadores de dos o más alelos, más de 4 veces (OR 4.53, IC 95 % 1.70-12.1) (58).

En un estudio transversal realizado en México con 113 habitantes de La Ciénega de Jalisco, se observó una disminución de Glutathión Reducido/ Glutathión Oxidado (GSSG) como resultado de la exposición a organofosforados, carbamatos y paraquat. Las personas autoras concluyen que el aumento de los niveles de estrés oxidativo en las personas agricultoras expuestas ocupacionalmente, en particular los niveles de fluidez de la membrana, aumentaron tres veces en comparación con el grupo no expuesto tomando como referencia todos los agroquímicos (59).

La enfermedad de Parkinson en Luisiana, Estados Unidos, en el periodo 1999-2012, estableció factores de riesgo a partir de 23 224 registros médicos de un hospital. A partir de un estudio geográfico se estableció que el arroz y la caña de azúcar aparentemente están asociados con la enfermedad de Parkinson. En la descripción destaca que el clúster por la enfermedad de Parkinson está asociado con áreas donde se utilizan ciertos plaguicidas, incluido el paraquat (60).

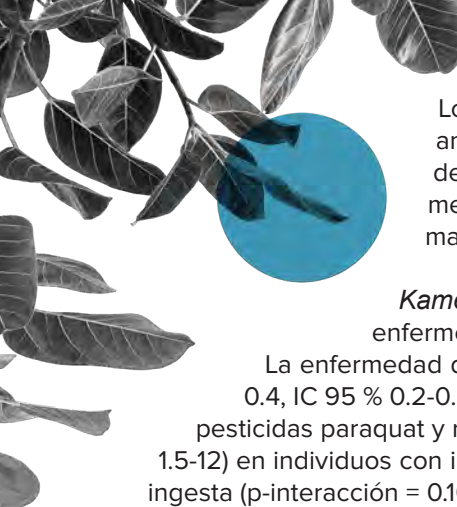
La "*Farming and Movement Evaluation (FAME)*" realizó un estudio de casos y controles anidado que contempló 69 casos y 237 controles. Como parte de los hallazgos se destaca que el uso de guantes protectores modificó las asociaciones de paraquat y permetrina con la enfermedad de Parkinson (OR 3.9, IC 95 % 1.3-11.7) con interacción $p = 0.15$; permetrina OR 4.3 (IC 95 % 1.2-15.6) con interacción de $p = 0.05$. Estos resultados evidencian la importancia del uso de los guantes protectores y las prácticas de higiene y medidas de salud pública para la prevención de esta enfermedad (61).

En un estudio de casos y controles de California, efectuado del 2001 al 2011, se buscó investigar el riesgo de enfermedad de Parkinson debido a la exposición al paraquat y traumatismo cerebral en humanos, dado que podría ser una interacción. En los resultados el riesgo aumentó 2 veces en los participantes con alguna lesión cerebral traumática autoreportada y una asociación con paraquat de OR 1.36 (IC95 % 1.02-1.81). Entretanto, el riesgo fue de 3 veces cuando los participantes reportaron una lesión y exposición al paraquat. Por lo tanto, ambas variables combinadas parecen aumentar el riesgo de la enfermedad (62).

En California se incluyeron 333 casos de tres condados, a partir de lo cual se realizó una evaluación de la exposición basada en un sistema de información geográfico para estimar la exposición a plaguicidas en un radio de 500 metros de los hogares. Además, se extrajo ADN genómico de una muestra de sangre o bucal. Los resultados indican que cuando se combinó con un alto nivel de exposición al paraquat, el alelo normalmente protector SNCA 259 se asoció inesperadamente con un mayor riesgo de párkinson (p -interacción = 0.10); además, el estudio sugiere que la asociación se debe a un mayor riesgo en sujetos con inicio de la enfermedad a la edad de 68 años o antes (OR 3.15, IC 95 % 0.74-13.37) (64).

Por su parte, *Goldman et al.* establecen la relación de paraquat y enfermedad de Parkinson mediante modificación genética. Se contemplaron 87 casos y 343 controles emparejados de Iowa y Carolina del Norte. El 52 % de los participantes reportó Glutathión S-transferasa M1 (GSTM1 * 0) y un 22 % tenían glutathión S-transferasa T1 (GSTT1 * 0). El genotipo GSTT1 modificó significativamente la asociación entre paraquat y enfermedad de Parkinson. En los hombres con GSTT1 funcional, el OR para la asociación con el uso de paraquat fue de 1.5 (IC 95 % 0.6-3.6); en los hombres con GSTT1 * 0, la OR fue 11.1 (IC 95 % 3.0-44.6; interacción $p: 0.027$). Aunque es necesaria la replicación, los resultados sugieren que el riesgo de enfermedad de Parkinson por exposición al paraquat podría ser particularmente alto en individuos que carecen de GSTT1 (GSTT1 * 0) (63).

La enfermedad de Parkinson está asociada a la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. Aunque no es clara la etiología, se plantea la hipótesis de que la enfermedad es el resultado de la susceptibilidad genética que interactúa con la agresión ambiental. Un estudio incluyó toma de imágenes de resonancia magnética y tensor de difusión de alta resolución ponderadas de 12 trabajadores agrícolas con exposición crónica a pesticidas. En los hallazgos establecen que los pacientes con párkinson mostraron cambios significativos esperados en todas las mediciones de tensor de difusión en la sustancia negra.



Los sujetos expuestos a plaguicidas, en comparación con los controles, tenían valores de anisotropía fraccionada significativamente más bajos ($p = 0.022$, después de la corrección de comparaciones múltiples), pero no diferencias significativas en las medidas de difusividad media, difusividad axial y difusividad radia. Por tanto, los cambios detectados por la resonancia magnética pueden marcar una posible variable que conduce a la enfermedad de Parkinson (66).

Kamel et al. investigaron la interacción entre la ingesta de grasas en la dieta, el uso de pesticidas y la enfermedad de Parkinson mediante un estudio de controles (89 casos y 336 controles emparejados).

La enfermedad de Parkinson se asoció inversamente con los Ácidos Grasos Poliinsaturados (PUFA) N-3 (OR 0.4, IC 95 % 0.2-0.8) y el precursor N-3 ácido α -linolénico (0.4, IC 95 % 0.2-0.8). Por su parte, la relación con los pesticidas paraquat y rotenona fue modificada por la ingesta de grasas. El OR para el paraquat fue de 4.2 (IC 95 % 1.5-12) en individuos con ingesta de PUFA por debajo de la mediana, pero 1.2 (IC 95 % 0.4-3.4) en aquellos con mayor ingesta (p -interacción = 0.10). Por consiguiente, concluyen que la dieta alta en PUFA y baja en grasas saturadas puede reducir el riesgo de párkinson (67).

En general, aunque no muchas personas investigadoras afirman tener evidencia contundente, las principales conclusiones refuerzan la idea de que existe evidencia de un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson vinculado con la exposición a paraquat. Además, los resultados sugirieron que la heterogeneidad de los estudios se debió a las diferencias en la evaluación de la exposición que al diseño del estudio, la fuente de la población de control, el ajuste de los resultados por posibles factores de confusión o el área geográfica (86).

Por otra parte, debido a lo difícil que es cuantificar el riesgo de enfermedad de Parkinson relacionado con ciertos plaguicidas, este otro estudio presenta un enfoque de exposición-respuesta novedoso y probabilístico basado en la población para cuantificar la contribución de la exposición del paraquat al riesgo de prevalencia de la enfermedad de Parkinson. En Taiwán se estableció que dada la exposición de paraquat 1 mM en el cerebro daría lugar al 79 % (IC 95 % 66-92) efecto inhibitor sobre la viabilidad de las células dopaminérgicas. Además, indican que, en el peor de los casos, la exposición a paraquat induciría aproximadamente un 23% de los casos de enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, sugieren que un enfoque mecanicista para explorar las tendencias de riesgo de enfermedad de Parkinson asociadas a la exposición a plaguicidas es una necesidad urgente que mejora los conocimientos sobre la perspectiva de los impactos de la exposición a plaguicidas en las enfermedades neurodegenerativas (68).

A continuación, se muestran algunas revisiones de literatura que sustentan la relación de exposición de paraquat con *Parkinson*. *Abby, L.* (2005) desarrolla una revisión de la asociación entre plaguicidas y la enfermedad de Parkinson. Dentro de los estudios epidemiológicos que encontraron asociación significativa con el paraquat están *Hertzman et al.* (1994), con un OR 1.25 (IC 95 % 0.34-4.63) y *Liou et al.*, con un OR 3.22 (IC 95 % 2.41-4.31). El químico que ha recibido la mayor atención en investigación animal y epidemiológica es el paraquat (69).

Dick (2006) realiza una revisión bibliográfica en Medline sobre pesticidas y párkinson. Específicamente en el caso del paraquat, sugiere, a partir de las investigaciones in vitro, que el plaguicida ejerce la toxicidad sobre las neuronas dopaminérgicas de forma diferente al MPTP (1-methy-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine). Las pruebas toxicológicas y epidemiológicas de que los pesticidas pueden provocar enfermedad de Parkinson han sido revisadas recientemente de forma exhaustiva por *Brown et al.* (2006). Además, las personas autoras citan varios estudios de casos y controles sobre la asociación entre la exposición a plaguicidas y el párkinson. Dichos estudios son principalmente en Norteamérica, pero también se encuentran algunos en Asia y Europa. Algunos de ellos han establecido una asociación entre la exposición a plaguicidas y un mayor riesgo de padecer la enfermedad; sin embargo, hasta el momento muy pocos han encontrado asociaciones con agentes individuales como el paraquat (70).

Dick cita a *Thiruchelvam et al.*, quienes señalan que, aunque las exposiciones a agentes individuales como el paraquat pueden no llevar a la enfermedad de Parkinson, la exposición a una combinación de agentes que afectan a los sistemas dopaminérgicos en múltiples puntos podría llevar a cambios neuropatológicos. En este sentido, existen estudios en ratones que mencionan que una combinación de paraquat y maneb puede causar neurotoxicidad nigroestriatal más allá de la causada individualmente por estos agentes (70). Finalmente, esta revisión menciona un estudio de Brown que presenta pruebas de agotamiento de la dopamina, agregación de la proteína α -sinucleína y aumento del estrés oxidativo en roedores tratados con paraquat (70).

Otra revisión sistemática realizada por *Freire & Koifamn* (2012), publicada en Medline, mostró que a pesar de las diferencias metodológicas se observó un riesgo de enfermedad de Parkinson significativamente mayor en 13 de 23 estudios de casos y controles que consideraron la exposición general a plaguicidas (estimaciones de riesgo de 1.1-2.4) y en 10 de 12 estudios que utilizaron otros diseños de investigación (estimaciones de riesgo de 2 o más alto) (71). Citan un estudio en Canadá que registró una mayor prevalencia de la enfermedad en las regiones agrícolas rurales respecto a las urbanas (*Barbeau et al.*, 1987) y este patrón se observó en otros países (*Kuopio et al.*, 1999, *Tandberg et al.*, 1995, *Wang et al.*, 1994). Además, de una cohorte de más de 22 000 aplicadores de plaguicidas concluyen en la existencia de un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson (RR entre 1.2 y 1.8) después de la exposición a varios plaguicidas, incluidos dieldrín, paraquat y maneb (*Kamel et al.*, 2001) (71).

Desde la década de los ochenta, el paraquat ha sido asociado con mayor frecuencia como neurotóxico potencial (*Costa et al.*, 2008, *Franco et al.*, 2010), y un creciente cuerpo de evidencia apoya la plausibilidad biológica de una asociación entre la exposición a pesticidas y párkinson. A continuación, se citan estudios que establecen dicha relación, mencionados por *Freire & Koifamn* (71):

- *Firestone y col.* (2010), estudio en Estados Unidos –Washington– sobre la exposición de malatión, paratión, diazinón, DDT, 2,4-D y paraquat con el párkinson.
- *Dhillon y col.* (2008), estudio en Texas, Estados Unidos, estimó un OR de 3.5 (IC 95 % 0.4-31.6) para la exposición al paraquat.
- *Ritz y col.* (2009), estudio en California, Estados Unidos, reportó un riesgo por exposición residencial a paraquat y maneb OR de 2.80 (IC 95 % 1.52-5.25). Además, tomando como referencia la alta exposición a paraquat y maneb, se estimó un OR 2.99 (IC 95 % 0.88-10.2) de variabilidad genética en el locus del transportador de dopamina (DAT); 4.53 (IC 95 % 1.70-12.1) para portadores de ≥ 2 alelos de susceptibilidad ($p = 0,0006$).
- *Costello y col.* (2009), en un estudio en California, indican, mediante un estudio georeferencial, que la exposición al paraquat y al maneb combinados dentro de los 500m de la residencia estimó un OR 1.75 (IC 95 % 1.13-2.73) en 1974-1999 y OR 2.14 ((IC 95 % 1.24-3.68) en 1974-1989. El riesgo ajustado por sexo, edad, raza, educación, tabaquismo, exposición ocupacional y otros pesticidas arrojó que la exposición a paraquat y maneb combinados entre casos de EP ≤ 60 años tuvo un OR de 5.07 (IC 95 % 1.75-14.71) en 1974-1999 y OR 4.17 (IC 95 % 1.15-15.16) en 1974-1989.
- *Tanner y col.* (2009), en Iowa y Carolina del Norte, señalan que el OR fue 2.80 (IC 95 % 0.81-9.72) para el uso de paraquat (herbicida).
- *Gatto y col.* (2009), en California, estimó el consumo de agua de pozos privados en áreas con uso de plaguicidas (diazinón, clorpirifos, propargita, paraquat, dimetoato y metomilo) y el párkinson, encontrando que la exposición potencial a grupos de plaguicidas estimó un riesgo OR de 1.66 (IC 95 % 1.04-2.66) para todos los plaguicidas (≥ 12 compuestos).
- *Wang y col.* (2011), estudio de California, establece, mediante estimación geográfica de la exposición residencial y en el lugar de trabajo, al paraquat, ziram y maneb, entre 1974 y 1999, un OR de 1.86 (IC 95 % 1.09-3.18) para residencial, exposición a paraquat, ziram y maneb combinados.
- *Tanner et al.* (2011), en Estados Unidos, determinó un OR 2.0 (IC 95 % 1.2-3.6) para la exposición de plaguicidas que causan estrés oxidativo –incluido el paraquat–.
- *Kamel et al.* (2007), en un estudio de los Estados Unidos, indica un OR de 1.0 (IC 95 % 0.5-1.9) para exposición al paraquat.

Por su parte, otra revisión publicada en 2014 sobre mecanismos técnicos y biológicos para la neurotoxicidad del paraquat establece la controversia de la relación entre el paraquat y la alteración con el complejo mitocondrial. *Miller* afirmó que en modelos animales el plaguicida no causó más del 25 % de pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra; otros han cuestionado esta afirmación indicando que lo anterior demuestra que el paraquat destruye neuronas dopaminérgicas en los roedores; además, señalan que la toxicidad del paraquat está intrínseca a otros factores biológicos y ambientales. En la polémica destaca que de los nueve estudios epidemiológicos (clínicos y preclínicos), seis mostraron que la exposición del paraquat está asociada a párkinson, pero según algunos la relación no es tan convincente dada la definición de exposición en los diseños epidemiológicos (72).

Aunado a ello, *Berry et al.* argumentaron que los estudios preclínicos forzaron la comparación con la toxicología de la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) e ignoraron los aspectos toxicocinéticos necesarios para que el paraquat entre en las neuronas. Los autores de esta revisión establecen la hipótesis de que la composición genética de los animales expuestos al paraquat (humanos o de laboratorio) desempeña un papel importante en la susceptibilidad basada en el huésped. Por ejemplo, mencionan que el hierro podría ser un factor importante en la toxicidad del plaguicida (72).

En esta misma línea, *Casey et al.* (2015) indican que el paraquat puede inducir daño mitocondrial, estrés y daño oxidativos. En la revisión destacan que es un compuesto de referencia para modelos neurodegenerativos experimentales y para comprender los mecanismos que conducen a enfermedades neurodegenerativas crónicas, como la enfermedad de Parkinson.

Otros compuestos pueden causar una secuencia equivalente de eventos en el pulmón, que van desde un estado inflamatorio fibrótico crónico hasta el cáncer, generalmente después de una exposición prolongada. Estos incluyen humo de tabaco, vapores de petróleo y, quizás, nanopartículas (73).

Zhang et al. (2016), a partir de una revisión, establecen que el paraquat es un fuerte inductor de estrés oxidativo que participa en la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno. La enfermedad de Parkinson por la exposición al paraquat es un problema multifactorial que implica una exposición crónica a dosis bajas y una lesión oxidativa al inducir el aumento de la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno en las mitocondrias. Además, indica la importancia del contexto ambiental de la exposición al paraquat, la química ambiental, la demografía humana, la genética y otros factores, como el uso de Equipo de Protección Personal para comprobar las relaciones entre este plaguicida y el párkinson (74).

Por su parte, otro artículo plantea que la evidencia sobre las exposiciones ambientales es sólida y juega un rol en la etiología de la enfermedad de Parkinson. Específicamente, la rotenona, el paraquat y los organoclorados han sido bien documentados en estudios epidemiológicos humanos como asociados con la enfermedad. En cuanto a los diseños de casos y controles, se evidencia cómo la exposición sustancial durante períodos prolongados relacionada con la agricultura –ocupación– parece indicar una asociación con el párkinson, pero se tienen menos datos sobre tasas de exposición más bajas (75).

En tanto, Cao et al. (2019) desarrollaron otra revisión sobre evidencia epidemiológica que respalda el vínculo entre el paraquat y el párkinson; los autores mencionan los principales estudios (77). Al revisar los estudios epidemiológicos, concluyen que los estudios proporcionan fuerte evidencia de que el paraquat juega un papel importante en el párkinson. Así mismo, citan a Rappold et al. (2011), quienes indican que el herbicida paraquat juega un rol en la muerte celular de la dopamina. La estructura del paraquat se parecía a la de la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina o MPTP, una neurotoxina que es transportada activamente a las neuronas dopaminérgicas por el transportador activo de dopamina. Algunos estudios demuestran que el paraquat puede modular la síntesis de dopamina e inducir la apoptosis. Los plaguicidas examinados alteran la expresión de muchos de estos genes. La importancia es que estas proteínas pueden contribuir a los aumentos del riesgo de enfermedad de Parkinson relacionados con los pesticidas (77).

Un metaanálisis efectuado a partir de las bases de datos PubMed, las bibliotecas Cochrane, EMBASE, Scopus, ISI Web of Knowledge, y TOXLINE obtuvo 5 209 artículos sobre párkinson y paraquat, de los cuales se seleccionan 14 artículos de acuerdo con los criterios de inclusión. En el metaanálisis se estimó una asociación entre la enfermedad por Parkinson y la exposición al paraquat (OR 1.64, IC 95 % 1.27-2.13) con significancia estadística (78).

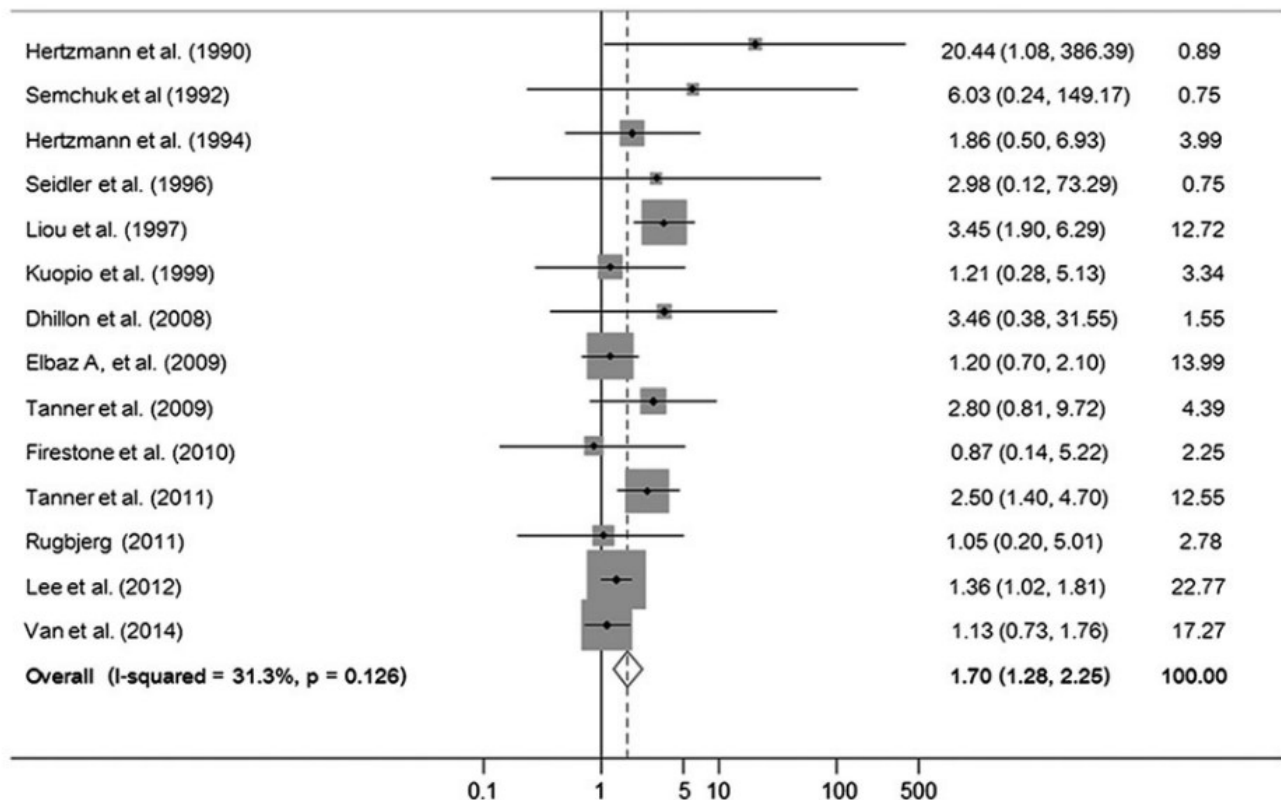


Figura 3. Metaanálisis de los efectos de enfermedad de Parkinson por exposición al paraquat (78)



Boyd et al., en 2020, valoró la exposición de paraquat y la enfermedad de Parkinson en humanos y modelos en animales de experimentación o estudios *in vitro*. En esta búsqueda se revisaron 8 685 artículos, de los cuales se seleccionaron 458; entre los resultados los investigadores destacan que se obtuvo un número considerable de evidencia que relaciona ambas variables (79).

Al respecto, la EPA indica que si bien existe evidencia epidemiológica que asocie el paraquat con la enfermedad de Parkinson, esta no es suficiente y no permite establecer una clara causalidad (137).

Finalmente, una revisión de 2021 se centró en estudios epidemiológicos sobre paraquat y parkinson, identificando en un inicio 275 artículos, de los cuales seleccionaron 12. A continuación se muestra el resumen de los hallazgos (81):

Tabla 8. Revisión de artículos encontrados entre paraquat y enfermedad de Parkinson de Weed (2021)

Año	Autores	Diseño epidemiológico	OR/RR (IC 95 %)
1992	Semchuk y col., 1992	Casos y controles	6,03 (0,24-149,2)
1994	Hertzman y col., 1994	Casos y controles	1,25 (0,34-4,63)
1996	Seidler y col., 1996	Casos y controles	2,98 (0,12-73,29)
1997	Liou y col., 1997	Casos y controles	3,22 (2,41-4,31)
1999	Kuopio y col., 1999	Casos y controles	1,21 (0,28-5,13)
2001	Engel et al., 2001	No especifica	0,80 (0,50-1,30)
2004	Elbaz et al., 2004 (Población masculina)	Casos y controles	1,04 (0,65-1,66)
2005	Firestone y col., 2005 (Hombres ocupacionales)	No especifica	1,67 (0,22-12,76)
2007	Kamel y col., 2007 (Casos de incidentes de enfermedad de Parkinson)	Cohorte	1,00 (0,50-1,90)
2007	Kamel y col., 2007 (Casos de enfermedad de Parkinson prevalentes)	Cohorte	1,80 (1,00-3,40)
2008	Dhillon y col., 2008	Casos y controles	3,50 (0,40 a 31,60)
2009	Costello et al., 2009	No especifica	1,01 (0,71-1,43)
2009	Elbaz et al., 2009 (Población masculina)	Casos y controles	1,20 (0,70-2,10)
2009	Tanner et al., 2009	Casos y controles	2,80 (0,81-9,72)
2010	Gatto y col., 2010	No especifica	1,10 (0,75-1,63)
2010	Firestone y col., 2010 (Población masculina)	Casos y controles	0,90 (0,14-5,43)
2011	Wang et al., 2011 (Residencial + Ocupacional)	No especifica	1,50 (1,03-2,18)
2011	Rugbjerg et al., 2011	No especifica	1,01 (0,20-5,01)
2011	Tanner et al., 2011	Casos y controles	2,50 (1,40-4,70)
2011	Tomenson y Campbell, 2011 (Trabajadores de producción masculinos)	No especifica	0,32 (0,01-1,76)
2012	Goldman y col., 2012 (Población masculina)	No especifica	2,60 (1,30 a 5,00)
2012	Lee y col., 2012 (Residencial + Lugar de trabajo)	Casos y controles	1,36 (1,02-1,81)
2014	Van der Mark y otros, 2014 (Casos prevalentes)	Casos y controles	1,13 (0,73-1,76)
2017	Brouwer y col., 2017 (Exposición ecológica)	Control de caso	0,94 (0,72-1,22)
2017	Sanders et al., 2017 (Exposición ecológica)	Control de caso	1,54 (1,24-1,92)

Fuente: Weed, 2021 (81)

El autor indica que la causalidad es un proceso complejo, y aun con los resultados de los estudios no se puede concluir que hay causalidad entre el paraquat y el párkinson (81). Sin embargo, Hidrovo (2004) argumenta que, pese a las posiciones controversiales, desde el punto de vista de salud pública se debería optar por una cultura de precaución (80).

d. Resumen

A continuación, en la tabla 9, se enlistan los principales eventos en salud identificados para el plaguicida paraquat, la cantidad de artículos encontrados para cada evento en relación con el plaguicida y los estudios que lo fundamentan.

Tabla 9. Eventos en salud registrados para el plaguicida paraquat según la revisión documental

Eventos en salud registrados para el Paraquat	Cantidad de artículos	Referencias
Enfermedades del sistema respiratorio		
Asma	n=1	(Cha et al., 2012)
Bronquitis crónica	n=1	(Valcin et al., 2007)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	n=1	(Cha et al., 2012)
Insuficiencia respiratoria	n=1	(Jiang et al., 2018)
Rinitis	n=3	(Cha et al., 2012; Chatzi et al., 2007; Koureas et al., 2017)
Sibilancias	n=3	(Hoppin et al., 2002; Myzabella et al., 2019; Schenker et al., 2004)
Tos crónica	n=1	(Schenker et al., 2004)
Enfermedades del sistema endocrino		
Hipotiroidismo	n=1	(Goldner et al., 2010)
Hipertiroidismo	n=1	(Goldner et al., 2010)
Cáncer		
Cáncer de cerebro	n=1	(W. J. Lee et al., 2005)
Cáncer de piel	n=2	(Spiewak, 2002; H. S. Yu et al., 2001)
Carcinoma de células renales	n=1	(Andreotti et al., 2020)
Leucemia infantil	n=1	(Monge et al., 2007)
Leucemia linfocítica aguda	n=1	(Monge et al., 2007)
Linfoma no Hodgkin	n=2	(Ferri et al., 2017; Park et al., 2009)
Linfoma difuso de células B grandes	n=1	(Ferri et al., 2017)
Linfoma folicular	n=1	(Ferri et al., 2017)
Otras enfermedades		
Párkinson	n=35	(Anderson et al., 2021; Baltazar et al., 2014; Boyd et al., 2020; Brouwer et al., 2017; Cao et al., 2019; Casey et al., 2015; Cheng et al., 2017; Costello et al., 2009; Coughlan et al., 2015; Dhillon et al., 2008; Dick, 2006; Du et al., 2014; Freire & Koifman, 2012; Furlong et al., 2015; Gatto et al., 2010; Goldman et al., 2012; Hugh-Jones et al., 2020; Idrovo, 2004; B. C. Jones et al., 2014; Kamel, 2013; Kamel et al., 2014; P. C. Lee et al., 2012; A. A. Li et al., 2005; Moretto & Colosio, 2011; Nandipati & Litvan, 2016; Prasad et al., 2007; Richardson et al., 2019; Ritz et al., 2009; Salazar-Flores et al., 2020; Tangamornsuksan et al., 2019; Thiruchelvam et al., 2000; Torres-Rojas et al., 2020; A. Wang et al., 2011; Weed, 2021; Zhang et al., 2016)
Abortos espontáneos /partos prematuros	n=2	(Barrón Cuenca et al., 2020; Ling et al., 2018)
Alzheimer	n=2	(Chen et al., 2012, 2015)
Anemia aplásica	n=1	(Prihartono et al., 2011)
-Daño renal -Enfermedad renal crónica -Enfermedad renal en etapa terminal -Enfermedad crónica renal no tradicional	n=5	(Gunatilake et al., 2019; Jayasumana et al., 2015; Lebov et al., 2016; Lebova et al., 2015; Orantes-Navarro et al., 2020)
Infertilidad masculina	n=1	(Hossain et al., 2010)

Con respecto al paraquat, existe evidencia científica sobre las repercusiones de la ingesta y exposición dérmica del agroquímico con la intoxicación aguda. Las manifestaciones suelen ser irritación y ulceraciones en la piel; irritación, edema y hemorragias en los ojos; laringitis, esofagitis y gastritis en el sistema digestivo. En la fase gastrointestinal se producen náuseas, vómitos, dolor retroesternal, epigastalgia, dolor abdominal, disfonía y perforación esofágica o gástrica. Además, se han reportado disfagia, sialorrea, diarrea y hemorragia digestiva. En la etapa hepatorenal, existe afectación hepática con aumento de bilirrubina y transaminasas, afectación renal caracterizada por aumento del nitrógeno ureico, creatinina y proteinuria. Por otra parte, la fase pulmonar se caracteriza por lesión pulmonar, el cuadro inicia con tos, taquipnea y cianosis progresiva. Posteriormente, se presenta disnea e hipoxemia refractaria al tratamiento, atelectasias, formación de membranas hialinas y evolución hacia la fibrosis.

La exposición al paraquat también se ha asociado a abortos, nacimiento prematuro, enfermedades renales y de tiroides, afecciones pulmonares –ejemplo: asma, sibilancias, rinitis, etc.–, artritis reumatoide, anemia aplásica y Alzheimer. En cuanto a cáncer se ha vinculado con linfoma no Hodgkin, linfoma difuso de células B grandes L, linfoma folicular, leucemia linfocítica aguda, leucemia infantil, cáncer de cerebro, cáncer de piel y carcinoma en células renales.

Uno de los eventos de salud más indagados por exposición al paraquat es el párkinson, y aunque no hay suficiente evidencia para determinar causalidad, sí existe evidencia robusta sobre la asociación con significancia estadística que sugiere la importancia de seguir investigando y dando prioridad en el marco de la salud pública.

4. Diazinón

a. Generalidades

El diazinón es un plaguicida que pertenece al grupo de los dietil fosforados. En lo referente a su interacción, se reconoce que se absorbe rápidamente por vía digestiva, de manera lenta y en menor grado por la piel intacta. Su metabolismo hepático origina un metabolito oxidado de mayor actividad anticolinesterásica. Es utilizado para el control de insectos en suelo, plantas ornamentales y cosechas de frutas y hortalizas (94).

Su fórmula es $C_{12}H_{21}N_{2}O_3PS$ y entre sus nombres comerciales se encuentran: Basudin, Crisapon, Danol, Danon, Diazigran, Diazinón, Diazipolvo, Diazol, Dination, Dinazol, Disanon, Efective, Formuron, Hormi-kill, Knox-out, Pelotón, Piñorel, Rimazinon, River, Shevadiazol, Spectracide, Sundiazinon, Vigilante, Zinoncoop (199).

La Organización Mundial de la Salud lo clasifica en el Grupo II, moderadamente peligroso. En cuanto a la toxicidad aguda en ratas –DL50/CL50– oral es 1250 mg/kg; inhalación >2,3 mg/L, 5,0 mg/L; dérmico >2 150 mg/kg (199). El diazinón es aplicado en la agricultura y en el control de insectos domésticos y de jardín; sin embargo, según menciona la IARC (2015), el volumen de producción ha disminuido después de que en el año 2006 se restringiera su uso en los Estados Unidos y Europa (18).

Este insecticida fue clasificado como probable carcinogénico en humanos (Grupo II A). Según la IARC (2015) en su monografía 112, hubo evidencia limitada de carcinogenicidad en humanos para linfoma no Hodgkin y cáncer de pulmón. Esta asociación proviene de estudios de exposiciones agrícolas en los EE. UU. y Canadá publicados desde 2001. Por otro lado, encontraron una fuerte evidencia de que el diazinón indujo daño cromosómico en el ADN (18).

Por otro lado, la EPA, en el Informe Anual sobre el cáncer (2018), indica que no es probable que el diazinón sea carcinogénico para humanos (112). Esta misma institución, en el año 2008, en su memorando sobre el insecticida diazinón, señala que el IRED (Interim Reregistration Eligibility Decision-2002) realizó una evaluación de la aparición de este plaguicida en aguas para consumo humano y entre sus resultados encontraron una cantidad inferior a la que podría generar daños a la salud de la población; sin embargo, identificaron que posiblemente por el proceso de potabilización del agua, el diazinón se metabolizó en diazoxón y su presencia no podía descartarse en los hogares (200).

Ante este panorama, la EPA sostiene que la eliminación de usos residenciales, las aplicaciones aéreas y la reducción en el uso de temporada inactiva de cultivos son medidas de mitigación que pueden reducir la cantidad de diazinón que se encuentra en aguas subterráneas y superficiales (200)





b. Eventos de salud asociados a la intoxicación aguda por Diazinón

Con respecto a toxicidad aguda, se presentan cuatro documentos que refieren eventos asociados a la intoxicación por diazinón, dentro de los cuales destacan: **ansiedad y cambios en el estado de ánimo, rinitis, hipercrinia pulmonar y vómito**. En primer lugar, en 2016, en el Reino Unido se desarrolló un estudio donde la exposición aguda al diazinón in vivo (0 o 39 mg / kg ip) inhibió la colinesterasa y aumentó la tasa de activación basal del núcleo de Ralph Dorsal, que es la principal fuente de neuronas 5-HT (el neurotransmisor de la serotonina), conduce a la acumulación de acetilcolina, que, a su vez, activa los receptores nicotínicos y también en las neuronas glutamatérgicas liberando glutamato y aumentando el riesgo de desarrollar **ansiedad y otros trastornos como depresión** después de la exposición ocupacional a organofosforados (201).

Por otra parte, dos estudios realizados en Iowa y Carolina del Norte, en los Estados Unidos, mencionan una asociación entre el diazinón y la **rinitis**. En uno de los estudios fue significativo en un modelo politómico general y se asoció con un OR elevado de 13+ episodios de rinitis (13+ episodios OR 1.23, (IC 95% 1.09-1.38); ajustado para: edad, raza, educación, estado de residencia, índice de masa corporal, si se encontraba en la actualidad trabajando en un granja, años de mezcla de pesticidas, reparación de motores, reparación de equipos de pesticidas, soldadura, pintura, manipulación de granos almacenados, manipulación de no almacenado, trabajo en áreas porcinas, trabajo con cerdos u otros animales de granja, matanza de animales, cultivo de repollo, árboles de Navidad, maíz de campo, maíz dulce y heno, en relación con la categoría de referencia de no rinitis en el último año (127), y en el otro el OR fue de 1.84 % con un IC 95 % 1.23-2.75; en este caso, las OR se ajustaron por edad, nivel educativo, si creció en una granja, en relación con la categoría de referencia de no uso del pesticida individual en el último año (202).

En Uruguay, en el 2007, se estudiaron trece casos de intoxicación en niños de 4.5 años en promedio, que se expusieron por medio de ingesta accidental de una presentación líquida al 60 %. Además, en cinco casos se registró la absorción cutánea por su aplicación corporal o en cuero cabelludo en presencia de pediculosis o escabiasis. Los principales síntomas fueron: **contracción de la pupila, inflamación pulmonar y vómitos**. Otros síntomas presentados fueron convulsiones, **diarrea, ataxia bradicardia hipotonía muscular, sudoración y coma**. En todos los casos, los síntomas iniciaron antes de las 3 horas (203). Sobre el estudio anterior se reconoce la limitación de que al incluir un número bajo de casos no se puede extrapolar sus conclusiones; sin embargo, se considera relevante dada la exposición a esta población y el reconocimiento de los síntomas causados (203).

En cuanto a la muerte por intoxicación aguda, en una investigación realizada en 2007 en Uruguay, se estudiaron tres casos de intoxicación, de los cuales uno de los niños falleció por **hipertensión endocraneana**. No se tiene claro la causalidad, especialmente porque esta sucedió al cuarto día de estar hospitalizado, después de haber respondido al tratamiento atropínico (203).

c. Otros eventos de salud asociados a la toxicidad por Diazinón

Sobre toxicidad crónica se han desarrollado diversas investigaciones que relacionan al diazinón con diferentes tipos de cáncer; entre ellos, linfomas, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, leucemia y sarcoma de tejidos blandos. Además, enfermedades neurológicas y conductuales como párkinson; trastorno espectro autista; ansiedad y depresión; de índole respiratorio, incluida la rinitis; así como otros relacionados con el embarazo, condiciones del nacimiento y la disrupción endocrina.

Cáncer

Linfomas

En un estudio en Carolina del Norte se identificó una estrecha relación entre la exposición a diferentes plaguicidas y los diferentes subtipos de **linfoma no Hodgkin (LNH)**; para ello, utilizaron modelos de Poisson para calcular los riesgos relativos (RR) y los intervalos de confianza para evaluar las asociaciones entre 26 plaguicidas y LNH y cinco subtipos de LNH, al tiempo que ajustaron posibles factores de confusión (edad, estado, carrera y herbicida). En el caso del diazinón, se asoció con linfoma folicular con un OR 3.8 (IC 95 % 1.2–11.4) (204).

En esta misma línea, un estudio desarrollado con el Consorcio InterLymph buscó relacionar el uso de insecticidas ocupacionales y el riesgo de LNH mediante la combinación de datos de nueve estudios de casos y controles; en dicho estudio se incluyeron 7 909 casos y 8 644 controles de América del Norte, la Unión Europea y Australia. El diazinón tuvo una asociación significativa para el **linfoma folicular**, con un OR 2.05 (IC 95 % 1.24-3.37) ajustado por edad, raza, estado y días totales de uso de herbicidas (205).

En 2003 se realizó un análisis sobre la incidencia de **LNH**, tomando en cuenta tres estudios de casos y controles desarrollados en Iowa, Minnesota y Kansas, con una muestra de 3 417 personas. Examinaron 47 plaguicidas en forma simultánea, obteniendo una asociación positiva con pocos de ellos después de los ajustes. En el caso del diazinón, al efectuarse la regresión logística, el OR fue de 1.9 (IC 95 % 1.1-3) (206). Asimismo, una revisión sistemática reciente relacionó el diazinón con varios tipos de **cáncer hematológico**. Con respecto a LNH, se mostró una asociación cuando la persona se expuso por más de quince años (OR 2.6; IC95 % 1.2-5.9) (36).

Hu, L. et al. (2017) realizaron un metaanálisis en el cual se asoció significativamente el diazinón con el LNH, por medio de la interrupción del sistema colinérgico de los linfocitos. En el estudio se incluyó un total de diez estudios observacionales: cinco de cohorte, cuatro de casos y controles y uno de casos y controles anidado específicamente para diazinón; el OR fue de 1.39 (IC 95 % 1.11-1.73) (50). Otro metaanálisis realizado en el 2021 citó el estudio de *Alavanja et al.* (2014), mediante el cual se identificó, por medio de una cohorte, que la relación entre diazinón y LNH tuvo un RR de 3.8 (IC 95 % 1.2-11.4) cuando la exposición al plaguicida fue alta (207).

Cáncer de pulmón

En este caso, se cuenta con un estudio de cohorte prospectivo en Iowa y Carolina del Norte, que contó con la participación de 57 284 aplicadores de pesticidas y 32 333 cónyuges sin antecedentes de **cáncer de pulmón**. Al valorarse las exposiciones más altas (>108.5 días de exposición de por vida), se encontró una vinculación entre el cáncer de pulmón y el plaguicida diazinón en dos grupos referentes, con un OR: 1.0, 1.6, 2.7, 3.7; p = 0.04. Los odds ratios fueron ajustados por fumado, edad, sexo y el total de días de cualquier aplicación de plaguicida (31).

En esta misma localidad, pero en 2015, se evaluaron los patrones de exposición-respuesta por medio de una regresión de Poisson en una población de 22 830 aplicadores de plaguicidas. La tendencia mostró una respuesta significativa para el **cáncer de pulmón** según el aumento de los días de exposición (RR> 38.8 días versus no expuestos = 1.60, IC 95 % 1.11-2.31; tendencia de P = 0.02). Cabe destacar que el RR se ajustó por edad, consumo de alcohol, fumado, educación, historia familiar del cáncer y el estado de residencia (32).

Cáncer de ovario

Una investigación de cohorte, realizada en Iowa y Carolina del Norte en el 2015, vinculó por medio de una regresión de Poisson el riesgo relativo de enfermar de **cáncer de ovario** (RR 1.,87, IC 95 % 1.02-3.43) (208). En este estudio se observó un mayor riesgo entre el uso de diazinón y la aparición de cánceres relacionados con hormonas (mama, tiroides y ovario) que con respecto al uso de organofosforados en general (208).

Leucemia

En el estudio realizado por *Beane, L.* (2005), en los Estados de Iowa y Carolina del Norte, a partir de un diseño de cohorte prospectivo, participaron 23 106 aplicadores de plaguicidas. Se estimó una asociación entre la exposición al diazinón y la **leucemia** con un RR 3.36 (IC del 95 % 1.08-10.49); específicamente, aumenta la asociación de esta patología para el tercil más alto de uso del plaguicida (>38.8) en comparación con población no expuesta (33).

En la revisión sistemática de *Moura et al.* (2020) se citó un estudio de cohorte donde se relacionó la **leucemia** con la exposición a diazinón, condicionado a un tiempo de exposición superior a 38 días durante la vida laboral, con un RR de 3.36 (IC 95 % 1.08-10.49) (36).

Sarcoma de tejidos blandos

Mediante un diseño de casos y controles, realizado por *Pahwa, P. et al.* (2011) en Canadá, a partir de una regresión logística condicional, se identificó una historia positiva de cáncer con familiares de primer grado y la exposición a diazinón y aldrín. Específicamente con el plaguicida diazinón, el OR fue de 3.31 (IC 95 % 1.78-6.23) (209).

Trastornos neurológicos y conductuales

Párkinson

Gatto et al. (2009) desarrollaron un estudio de casos y controles que relaciona la aparición de la **enfermedad de Parkinson** con la exposición a diazinón. La investigación se realizó con 368 casos y 341 controles, y se analizó el consumo de agua de pozos privados contaminados con agroquímicos por medio de un sistema de información geográfica. En la regresión logística incondicional, el OR fue de 1.58 (IC 95 % 1.03-2.3) para cualquier exposición potencial al diazinón (51).

Una investigación de casos y controles en California, con una participación de 351 casos incidentes y 363 controles en tres condados, determinó que los portadores del genotipo PON1-55 expuestos a organofosforados tienen un mayor riesgo de sufrir la **enfermedad de Parkinson**. Con respecto a la exposición al diazinón, el OR fue de 2.2 (IC 95 % 1.1-4.5) (52).

Freire, C. y Koifman, S. (2012) llevaron a cabo una revisión en la cual se menciona el estudio realizado por *Manthripragada et al.* (2010), de casos y controles, en donde participaron 351 casos. Por medio de un sistema de información geográfica se valoró la exposición residencial a varios plaguicidas; en la regresión logística incondicional el OR fue de 2.24 (IC 95 % 1.12-4.48) para diazinón (71).

Trastorno espectro autista

En el año 2019 se realizó una investigación en California y Central Valley, Estados Unidos, sobre la posible incidencia del **trastorno del espectro autista (TEA)**, por una exposición prenatal a pesticidas ambientales dentro de un rango de los 2 kilómetros de la residencia de la madre en el embarazo. Participaron 2 961 personas con diagnóstico y se integró los datos del uso de plaguicidas por medio de un sistema de información geográfico. En el caso de TEA con discapacidad intelectual vinculado con la exposición a diazinón, el OR fue de 1.41 (IC 95 % 1.15-1.73) (126).

Ansiedad y depresión

Un estudio experimental en el año 2015 examinó los efectos de la exposición a niveles bajos de organofosforados y analizó cuáles son los comportamientos socioafectivos y cambios neuroquímicos en ratas. El diazinón **redujo la expresión del transportador** de 5-HT (neurotransmisor de la serotonina), y esto le sugiere a los investigadores que también puede generarse un cambio en su transmisión, predisponiendo a la aparición de una depresión (210).

En línea con esta investigación, Savy, C. et al. (2018) expusieron rata macho vía oral a diazinón (0, 1, 2 mg / kg, 5 días a la semana durante 12 semanas) e identificaron que la exposición crónica a diazinón en la edad adulta, por debajo del umbral para inhibir la acetilcolinesterasa, **estimula la transmisión sináptica, glutamatérgica, dopaminérgica y serotoninérgica**. Los investigadores definen que estos hallazgos podrían ser la base de resultados adversos neurológicos (211).

Afectaciones respiratorias: Rinitis

Los artículos mencionados en la toxicidad aguda sobre **rinitis** son también un referente para la toxicidad crónica en la población de aplicadores de plaguicidas (127,202).

Embarazo y nacimiento

En Bangladesh se llevó a cabo un estudio de cohorte prospectivo, donde las mujeres con concentraciones detectables de IMPY (metabolito del diazinón) presentaron un mayor riesgo de tener un hijo con **bajo peso al nacer** en comparación con otras mujeres cuyas pruebas no mostraron concentraciones detectables. *Jaacks, L. et al.* (2019), después del ajuste efectuado, presentaron un RR de 2.13 (IC 95 % 1.12-4.08) (212).

En concordancia con lo anterior, en Iowa y Carolina del Norte se identificó una posible relación entre la exposición a plaguicidas y la aparición de **diabetes mellitus gestacional**. En este análisis, las mujeres que mencionaron haber estado expuestas a plaguicidas de uso agrícola durante el embarazo tenían más probabilidades de informar este padecimiento. El riesgo fue significativo para diazinón, así como para 2.4,5-T; 2.4,5-TP, atrazina, butilato, diazinón y carbofurano (213).

Disrupción endocrina

En el año 2018, se realizó una investigación en los estados de Iowa y Carolina del Norte, en la cual se valoró el aumento del riesgo de padecer **hipotiroidismo** tras la exposición a plaguicidas. Con el diazinón, específicamente, se contabilizaron 312 casos de personas expuestas, con un OR de 1.27 (IC 95 % 1.10-1.8) (39).

En otra propuesta realizada por *Li, AJ et al.* (2020) con orina de mujeres participantes y efectuada entre 2007 y 2009, en las muestras se analizó un total once plaguicidas y sus metabolitos; específicamente relacionadas con el diazinón, el metabolito IMPY fue uno de los más encontrados. Según los autores, es un primer esfuerzo para relacionar la endometriosis con la exposición a sustancias disruptoras endocrinas (214).

Otros

En una investigación efectuada en Irán sobre el peligro crónico de los insecticidas para la salud humana, se señala que el diazinón es uno de los factores más contribuyentes a la cogeneración total del riesgo (71 %). El estudio indicó, además, que algunos productos de diazinón contienen varias impurezas altamente tóxicas que pueden generarse tras el almacenamiento y aumentar su toxicidad (215).

d. Resumen

En la tabla 10, que se presenta a continuación, se sistematizan los principales eventos en salud identificados para el plaguicida diazinón, la cantidad de artículos encontrados para cada evento en relación con el plaguicida y los estudios que lo fundamentan.



Tabla 10. Eventos en salud registrados para el plaguicida diazinón según la revisión documental

Eventos en salud registrados para el diazinón	Cantidad de Artículos	Referencias
Enfermedades del sistema respiratorio		
Rinitis	n=2	(R. E. Slager et al., 2009; Rebecca E Slager et al., 2010)
Enfermedades del sistema endocrino		
Disrupción endocrina	n=1	(A. J. Li et al., 2021)
Hipotiroidismo	n=1	(Shrestha et al., 2018)
Cánceres		
Cáncer de mama	n=1	(Lerro et al. 2016)
Cáncer de ovario	n=1	(Lerro et al. 2016)
Cáncer de pulmón	n=3	(Alavanja et al., 2004; Freeman et al., 2005; R. R. Jones et al., 2019)
Cáncer de tiroides	n=1	(Lerro et al. 2016)
Cáncer hematológico	n=1	(de Moura et al., 2020)
Leucemia	n=3	(de Moura et al., 2020; Freeman et al., 2005)
Linfoma de Hodgkin	n=1	(Karunanayake et al., 2012)
Linfoma no Hodgkin	n=5	Shrestha et al., 2018; United States Environmental Protection Agency, 2005; Van Wendel De Joode et al., 2016; Palzes et al., 2019; Manyilizu et al., 2019.
Linfoma folicular	n=1	(Alavanja et al., 2014; Anneclaire J. De Roos et al., 2021)
Sarcoma de tejidos blandos	n=1	(Pahwa et al., 2011)
Otras enfermedades		
Parkinson	n=3	(Angelika D. Manthripragada, Sadie Costello, Myles G. Cockburn, Jeff M. Bronstein, 2014; Gatto et al., 2009; Hu et al., 2017)
Ansiedad / depresión	n=1	(Savy et al., 2015)
Bajo peso al nacer	n=1	(Lindsay M. Jaacks, Nancy Diao, Antonia M. Calafat, Maria Ospina, Maitreyi Mazumdar, Md Omar Sharif Ibne Hasan, Robert Wright, Quazi Quamruzzaman, 2020)
Diabetes mellitus gestacional	n=1	(Tina M. Saldana, Olga Basso, Jane A. Hoppin, Donna D. Baird, Charles Knott, Aaron Blair, Michael C.R. Alavanja, 2008)
Trastorno del espectro autista (TEA)	n=1	(Von Ehrenstein et al., 2019)

El diazinón es un plaguicida utilizado para el control de insectos en suelo, plantas ornamentales y cosechas de frutas y hortalizas. La Organización Mundial de la Salud lo clasificó en el Grupo II, moderadamente peligroso. Los hallazgos más relevantes se relacionan con la exposición de linfomas, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, leucemia y sarcoma de tejidos blandos. Además, enfermedades neurológicas y conductuales como párkinson, trastorno del espectro autista, ansiedad y depresión, enfermedades de índole respiratorio, como rinitis, y otros problemas relacionados con el embarazo, condiciones del nacimiento y disrupción endocrina. Así mismo, con respecto a la toxicidad aguda, se encontró relación con ansiedad y cambios en el estado de ánimo, rinitis, hipercrinia pulmonar y vómito.

5.2.4-D

a. Generalidades

El plaguicida 2.4-D pertenece al grupo químico ácido fenoxiacético, clorado. Algunos de los nombres comerciales con los que se le conoce son los siguientes: Cademix, Actril, Agromina, Agroz, Agrozam, Agrozamoranos, Amina, Aminacoop, Aminamart, Amina Proficol, Aminex, Arbuskip, AS 6, Astaaki, Astro, Baton, Biesterfeeld, Biokim, Bioquimherbikil, Bullgrass, Butyrac, Cañamina, Casagri, Cash, Combatran, Cozaid, Crosser, Crisamina, Cuproamina, Cuproester, Dalla, Dinitrex, Dominal, DMA, Duclar, Durtokamina, Escolite, Esteron, Fenoxal, Flash, Formonal, FQ 6, Fullmina, Hedonal, Helm, Helmamina, Hormonil, Marman, Matmina, Matmonte, Mega, M-Uno, Navajo, Nelore, Pasa, Paso D, Pastoreo, Pestinex, Pielik, Prosser, Rimaxil, Sanzir, Sataqui, Seracsa, Soldado, Solution, Superagromina, Superior, Telper, Tordon, Toram, Totem, Upa, Vaquero, Vetagri, Vigilant, Vulcan y Weedard (95).

La acción biocida es herbicida y es utilizado, sobre todo, para control de malezas en hoja de pastos, caña de azúcar, arroz, maíz, sorgo, forestales y café, entre otros. Generalmente, se suele mezclar con: (+ ioxinil); (+ picloram); (+ fluroxipir); (+ aminopyralid), (+ dicamba); (+ diclorprop + dicamba); (+ ácido naftalenoacético); (+ ácido naftalenoacético + ácido giberélico); (+ mecoprop + dicamba); (+ mcpa); (+ metsulfuron metil); (+ piperofos); (+ triclopir); (+ fenoxaprop-p + mcpa); (+ carfentrazone); (+ hidrazida maleica); (+ aminopyralid); (+ glifosato) (95).

La toxicidad aguda establecida en ratas DL50/CL50 oral es de 469 mg/kg, 639-764 mg/kg, inhalación 1.79 mg/L y dérmico (ratas): >1600 mg/kg. Dérmico en conejos: >2400 mg/kg. En cuanto a la clasificación de la OMS, ha sido incluido en el Grupo 2, moderadamente peligroso (95).

Para junio del 2015, la IARC, en el documento “*Monographs evaluate DDT, lindane, and 2,4-D*”, clasifica dicho plaguicida como posiblemente carcinógeno para los seres humanos (Grupo II B), basándose en evidencia en humanos y evidencia limitada en animales de experimentación. Agrega que existe una fuerte evidencia de que el 2,4-D induce estrés oxidativo, un mecanismo que puede operar en humanos. Pese a que el estudio indica que hay evidencia moderada de que el 2,4-D provoca inmunosupresión, según estudios *in vivo* e *in vitro*, los estudios epidemiológicos no han encontrado aumentos fuertes o consistentes en el riesgo de LNH u otros cánceres en relación con la exposición al 2,4-D (216).

Cabe destacar que la EPA ha aclarado que El 2,4-D no es el agente naranja, pues este último fue una mezcla de dos herbicidas diferentes: 2,4,5-T y 2,4-D (además de queroseno y combustible diesel). Por lo general, el 2,4,5-T contenía altos niveles de dioxina, un químico que causa cáncer y otros problemas de salud humana. A partir de 1985, la EPA ha cancelado todos los usos del 2,4,5-T y ya no permite su uso en los Estados Unidos (217).

No obstante, dado que en la revisión se encontraron varios artículos científicos que hacen referencia al riesgo en la salud que causó el agente naranja, se detalla los resultados encontrados: un artículo asoció dicho agente con cáncer (218,219), específicamente con cáncer de próstata (220–222), leucemia (223,224), cáncer de colon (223,225), cáncer de boca (225), glándulas salivales (225), estómago (225, 226), pulmón (226) e hígado (225). Además, se han reportado enfermedades de piel (223), neuropatía periférica (223), esclerosis múltiple (223), enfermedades psicóticas (223), lipidemia (223), enterocolitis (223), hipertensión (223) y riesgo de gammapatía monoclonal (227,228).

b. Eventos en salud asociados a la intoxicación aguda por 2.4-D

En un estudio con productores de arroz en Malasia se evaluó la exposición cutánea e inhalación de 2.4-D. La estimación de 2.4-D de exposición por inhalación con pulverizador manual fue de 0.027 ± 0.019 , mientras que motorizado fue de 0.038 ± 0.0028 . Según los autores, no se encontró exposición por inhalación que exceda el límite de exposición permisible. El viento fue una variable que se asoció –estadísticamente significativa– con la exposición por inhalación (163).



Asimismo, se estimaron los niveles de enzimas hepáticas entre los encuestados y se identificó una diferencia con significancia estadística ($p < 0.05$), siendo más alta en los expuestos, que superaron los valores normales de 0-48 UI/L y 30-60 UI/L. En cuanto a las manifestaciones clínicas, no se desagregó la información entre 2.4-D y paraquat; sin embargo, para estos dos plaguicidas se reportaron problemas como **dificultad de concentración, trastornos de sueño, estrés, náuseas, vómitos, sudoración excesiva, movimientos imprecisos, pérdida de fuerza de agarre, hormigueo en dedos, enrojecimiento de la cara, picazón en la piel y ojos** (163).

c. Otros eventos en salud asociados a la toxicidad de 2.4-D

Dalsager et al. (2018), en una valoración con las concentraciones de los metabolitos de los plaguicidas ácido 2.4-diclorofenoxiacético (2.4-D) y otros plaguicidas en 858 mujeres gestantes, no encontraron asociaciones significativas de las concentraciones de metabolitos de plaguicidas y los resultados del nacimiento. Empero, las participantes presentaron una circunferencia abdominal más corta con concentraciones maternas de 3-PBA más altas (β : -0.3, IC95 % -0.5, -0.003cm). El estudio concluye que podría existir **alteraciones débiles de la acción de las hormonas sexuales** (229).

Otra investigación evaluó la exposición ambiental –dosis bajas– y los efectos en el desarrollo del embrión en un estudio in vitro con ratones. Se incluyeron seis herbicidas (atrazina, dicamba, metolaclor, ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D)], pendimetalina y mecoprop), tres insecticidas (clorpirifos, terbufos y permetrina), dos fungicidas (clorotalonil y mancozeb), un desecante (diquat) y un fertilizante (nitrato de amonio). En cuanto a 2.4-D, se comprobaron efectos en el desarrollo de embriones de preimplantación, específicamente, de 77.35 % \pm 3.97 de **blastocistos en desarrollo** y 12.92 % \pm 0.70 de **apoptosis** con diferencias estadísticamente significativas comparado con el grupo control (230).

Al respecto, un estudio epidemiológico con 619 mujeres en edad reproductiva en Utah y California reportó que las concentraciones del 2.4-D en orina se presentó mayormente en mujeres jóvenes, negras no hispanas y nulíparas. Se estimó un OR entre todos los participantes de mayores concentraciones de 2.4-D de 0.66 (IC 95 % 0.37-1.19) ajustado por sitio, edad, raza, paridad, fumado, consumo de alcohol, ingresos del hogar y creatinina; los autores indican un $p < 0.001$ (214).

Cáncer

En Argentina, *Butinof et al.* describieron la distribución de plaguicidas y la asociación con indicadores de carga de cáncer. Mediante un estudio ecológico a nivel país asociaron a las tasas de mortalidad de **cáncer total, mama y próstata**. Se encontraron asociaciones significativas entre las distribuciones espaciales de las tasas de mortalidad ajustadas y la exposición (se encontraron 12 plaguicidas, entre los cuales figura 2.4-D como el de mayor utilización) para cáncer total en varones ($\exp\beta$: 1.02; EE=0.006) y cáncer de mama ($\exp\beta$: 1.01, EE=0.01) (231).

Un ensayo biológico con cangrejos examinó la absorción de arsénico después de una exposición prolongada –2.4-D y metanearsonato monosódico–. A partir de la exploración del músculo, branquias y hepatopáncreas, se determinó que este último bioconcentró la mayor cantidad de arsénico. Los riesgos de **cáncer** se promediaron en aproximadamente 7 tumores adicionales en una población de 10 000, y 6 tumores adicionales en una población de 10 000, asumiendo un consumo de por vida de cangrejos expuestos a la mezcla de herbicidas sin y con surfactante, respectivamente (232).

Otro estudio determinó la longitud de los telómeros de **células bucales**, mediante un diseño de cohorte prospectivo ($n = 57\ 310$ aplicadores) entre 1999 y 2006. Se estimó que la longitud relativa de los telómeros disminuyó significativamente en relación con un mayor número de días de uso de pesticidas; para 2.4-D ($\exp\beta$ 0.004, -0.012 ± 0.004). Los autores señalan que siete plaguicidas –incluido el 2.4-D– están asociados con el riesgo de **cáncer** (233). Por su parte, una propuesta de estudio de casos y controles entre hombres para estimar la relación de plaguicidas con el **linfoma no Hodgkin** se concretó en un estudio de casos y controles (513 casos y 1506 controles), a partir del cual se determinó que el riesgo aumenta por exposición individual al 2.4-D 1.17 (IC 95 % 0.84-1.64) ajustado por edad y provincia (44).

En Canadá, con base en un diseño de casos y controles, se consultó la exposición de 10 horas/año o más, y se mostró un aumento en el riesgo de **LNH** de manera estadísticamente significativa por la exposición, siendo el OR de 1.32 (IC 95 %: 1.01-1.73) ajustado por edad y provincia de residencia (45).

En una revisión sobre ácido 2.4-D y riesgo de LNH, que incluyó estudios de cohorte y casos y controles, se identificaron doce artículos observacionales, once de casos y controles y uno de cohorte. Se estimó un riesgo global de 1.73 (IC 95 %: 1.10-2.72). A continuación, se muestra un resumen de los riesgos relativos / odds ratio (46):

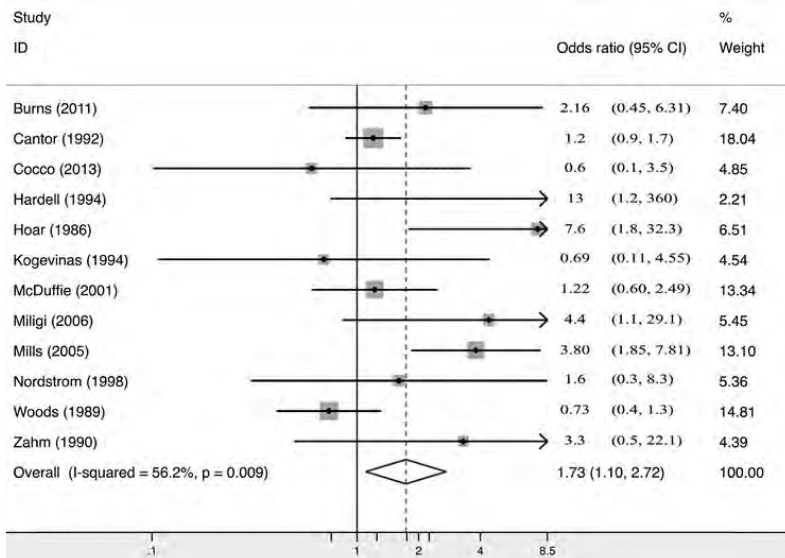


Figura 4. Meta-análisis de los efectos de enfermedad de LN H por exposición de 2.4-D (46)

Por último, en California se examinó la asociación entre la exposición de herbicidas y leucemia linfoblástica aguda infantil (269 casos y 333 controles). En este caso, el OR para 2.4-D fue de 0.96 (IC 95 % 0.85-1.08) (234).

Diabetes

En una propuesta de cohorte en la que participaron 87 jóvenes, se identificó que en el cuartil más alto de 2,4-D tenían un nivel de péptido C en ayunas 47.3% más bajo en comparación con los participantes en el cuartil más bajo. A partir de esos resultados, los investigadores concluyen que los plaguicidas podrían estar asociados con el **deterioro de las células beta y un peor control glucémico en jóvenes con diabetes** (235).

Con el fin de analizar esta patología en los Estados Unidos, se revisó las asociaciones de exposición de este agroquímico (2,4-D) con factores de riesgo **relacionados con la patogenicidad del infarto agudo de miocardio y la diabetes tipo 2**, tales como: dislipidemia y alteración del metabolismo de la glucosa. El objetivo fue investigar el patrón de toxicidad de los herbicidas clorofenoxi y los efectos de una exposición previa al 2,4-D. Para ello se evaluaron los niveles de lípidos, el metabolismo de la glucosa y la hormona estimulante de la tiroides en adultos sanos. Los resultados arrojan que la exposición al 2,4-D se asoció con cambios en los biomarcadores y con base en la literatura publicada, se han relacionado con factores de riesgo de infarto agudo de miocardio y diabetes tipo 2 (236).

Vías respiratorias

Se realizó un análisis transversal de **rinitis** ocupacional y exposición a plaguicidas, utilizando datos proporcionados por aplicadores comerciales de pesticidas en la cohorte. Dicho análisis comprendió 57 311 aplicadores de pesticidas con licencia (52 395 agricultores y 4 916 aplicadores comerciales). La cohorte se reclutó entre 1993 y 1997 entre las personas que solicitan la certificación para usar pesticidas de uso restringido en Iowa y Carolina del Norte. Este estudio proporcionó sugerencias de que el uso de herbicida de aceite de petróleo y algunos insecticidas organofosforados pueden contribuir a los síntomas de las vías respiratorias superiores (237).

Otros

El plaguicida 2.4-D y el nitrato han sido señalados como contaminantes de aguas subterráneas rurales. Un estudio buscó determinar si el 2.4-D y el nitrato producen cambios de la expresión génica en células expuestas a partir de un modelo de exposición *in vitro*. Los genes afectados que se encontraron indican que las células HepG2 responden a la exposición ambiental de bajo nivel y producen una respuesta celular que se asocia con alteraciones en la expresión de muchos genes. Dichos genes afectados se caracterizaron como respuesta al estrés, control del ciclo celular, genes inmunológicos y de reparación del ADN. Por lo tanto, el 2.4-D demostró un efecto de letalidad y proliferación celular a altos niveles de exposición (238).

Por otra parte, un ensayo biológico se abocó a determinar si los protectores solares contienen absorbentes físicos de UV dióxido de Titania (TiO₂) u óxido de zinc (ZnO) para mejorar la absorción de pesticidas. El estudio se hizo con ratones con permeabilidad *in vitro*, utilizando pesticidas como 2,4-D, paraquat, paratión o malatión. En el caso de nueve protectores solares probados, aumentó la absorción transdérmica de 2,4-D (p<0.05).

Los resultados sugieren que sustituir la feniltrimeticona como disolvente podría servir de barrera para la penetración del 2,4-D en la piel y, además, servir de protector solar. Por consiguiente, subrayan la importancia de promover el uso de protector solar incluso con el efecto secundario indeseable de una mayor penetración a través de la piel (239).

Adicionalmente, un estudio retrospectivo de cohorte efectuado en Ontario (Canadá) con familias de agricultores evaluó la exposición a plaguicidas. El 47,6 % de las 126 familias presentaron niveles detectables de 2,4-D en las muestras de orina. de las variables que explican los niveles de dicho herbicida en la orina, se destacó la formulación de plaguicida, ropa / equipo de protección, equipo de aplicación, práctica de manipulación y práctica de higiene personal (p<0.05) (240).

Por otra parte, en Carolina del Norte, específicamente en hijos e hijas de trabajadores agrícolas (n=60), se detectó la presencia del herbicida 2,4-D en las muestras de orina de 25 niños (en un 41.7 % de las muestras); la mediana de creatina fue de 0.14 (µg/L) mientras que la creatinina ajustada fue de 0.23 (µg/g de creatinina). Los autores subrayan la necesidad de realizar cambios desde la salud ambiental y ocupacional para contrarrestar dichas exposiciones (241).

Para finalizar, el documento “*Analysis of global trends and gaps for studies about 2,4-D herbicide toxicity: A scientometric review*” resume los datos disponibles en Web of Science (WoS) para proporcionar información sobre las características específicas de la toxicidad y mutagenicidad del 2,4-D. Utiliza un nuevo método para visualizar cuantitativamente y resumir información sobre el desarrollo de este campo. Este análisis cuantitativo permitió hacer inferencias sobre las tendencias globales en toxicología y mutagenicidad 2,4-D, con el fin de identificar tendencias y brechas y así contribuir a futuros esfuerzos de investigación (242).

d. Resumen

Para finalizar, en la tabla 11 se detallan los principales eventos en salud identificados para el plaguicida 2-4 D, la cantidad de artículos encontrados para cada evento en relación con el plaguicida y los estudios que lo fundamentan.

Tabla 11. Eventos en salud registrados para el plaguicida 2,4D según la revisión documental

Eventos en salud registrados para el 2.4-D	Cantidad de artículos	Referencias
Enfermedades del sistema respiratorio		
Rinitis	n=1	(Hoppin & Gerr, 2017)
Cánceres		
Cáncer de mama	n=1	(Butinof et al., 2017)
Cáncer de próstata	n=1	(Butinof et al., 2017)
Cáncer oral	n=1	(Hou et al., 2013)
Linfoma de Hodgkin	n=1	(Karunanayake et al., 2012)
Linfoma no Hodgkin	n=4	(Costa et al., 2017; McDuffie et al., 2001, 2005; Smith et al., 2017)
Otras enfermedades		
Diabetes /diabetes II	n=2	(Navdep et al., 2014; Schreinemachers, 2010)
Enfermedades cardiovasculares/ Infarto de miocardio	n=1	(Schreinemachers, 2010)

El plaguicida 2,4-D, pese a ser considerado moderadamente peligroso, evidencia diversidad de estudios tanto *in vitro* como *in vivo*, además de las investigaciones de corte epidemiológico con asociaciones a eventos en salud de tipo crónico. Se vincula con eventos como cáncer (mama, próstata, linfoma no Hodgkin), diabetes y rinitis, entre otros, en publicaciones emitidas en un rango que va del 2001 al 2017.

6. Terbufos

a. Generalidades

El terbufos es un ingrediente activo de acción insecticida y nematicida; pertenece al grupo químico organofosforado. Entre sus principales usos se destaca el control de insectos del suelo y nematodos en banano, plátano, soya, café, tabaco, maíz y sorgo. Para efectos comerciales, se le conoce como Agrinfos, Agrofos, Biosban, Counter, Disafos, Forater, K-Fos, Marmafos, Megater, Merinfos, Pillarfox, Refoster, Rimafos, Sagafos, Terbofox, Terbu-Kill, Terbuter, Terbufos, Terbugran, Terbusag, Terrafox, Terbuwest, Trancazo, Turbolux y Yuenfa (96).

Es importante considerar su toxicidad, según tipo de exposición. De hecho, respecto de la tópica se destaca lo siguiente: capacidad irritativa ocular positiva (leve), dérmica positiva y capacidad alérgica. Por su parte, para la toxicidad crónica y a largo plazo, se ha vinculado –con necesidad de profundizar– a los siguientes fenómenos: **pérdida de memoria, irritabilidad, tiempo de reacción retardada y ansiedad** (96).

La IARC, en “*Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans*”, con base en el *Report of the Advisory Group to Recommend Priorities for the IARC Monographs during 2020-2024*, ha revelado una asociación de dicho plaguicida con el cáncer de próstata. Como evidencia adicional, también ha valorado posibles asociaciones entre terbufos y elevados riesgos de todos los cánceres combinados, tales como linfoma no Hodgkin y cáncer de mama, aunque la evidencia para el cáncer de mama es marginal (17).

Mientras tanto, la *US Environmental Protection Agency Office of Pesticide Programs Reregistration*, en el documento “*Eligibility Decision for Terbufos*”, plantea algunas preocupaciones sobre el riesgo alimentario –tanto agudo como crónico–, señalando que está por debajo del nivel de preocupación del organismo. No obstante, las estimaciones de riesgo en agua potable –basado en modelos–, tanto de aguas subterráneas como superficiales para exposiciones agudas y crónicas, es de preocupación para la mayoría de las poblaciones, especialmente los lactantes y los niños (243).

b. Eventos de salud asociados a toxicidad por terbufos


Cáncer

Eryn K. Matich (2021) resalta las asociaciones positivas significativas entre personas que viven cerca de granjas en España y riesgo de **cáncer de colon**, esto según *Parron et al.*, 2014. Entretanto, para las poblaciones de Costa Rica se le asocia con el riesgo de cáncer de recto, de acuerdo con *Seling et al.*, 1999 (244).

Además, dicho autor investigó la asociación entre la exposición a plaguicidas y el riesgo de **cáncer colorrectal**. Así, con base en una búsqueda bibliográfica sistemática, se incluyeron 139 artículos para evaluación cualitativa. Los participantes del estudio fueron agricultores, aplicadores de pesticidas, fabricantes de pesticidas, cónyuges de aplicadores de pesticidas, residentes de granjas, coreanos veteranos de la guerra de Vietnam, comunidades rurales y quienes consumían alimentos con residuos de plaguicidas. Los resultados de los estudios se dividieron entre aquellos con resultados positivos significativos (39 resultados significativos) e inversos (41 resultados significativos). Cabe indicar que si bien se identificó un número similar de asociaciones significativas positivas e inversas, ciertos pesticidas como los terbufos presentan un riesgo elevado asociado de **cáncer colorrectal**, así como uso legal actual en los Estados Unidos (244).

Otra revisión, también en los Estados Unidos, evaluó sistemáticamente la literatura publicada sobre la relación entre la exposición a organofosforados y el riesgo de cáncer de mama. Incluyó estudios epidemiológicos y de laboratorio. Se revisaron veintisiete artículos de texto completo y se determinó que algunos estudios en humanos mostraron que la exposición al terbufos se asoció positivamente con el riesgo de **cáncer de mama** en humanos. Sin embargo, los estudios en humanos fueron limitados en número, de hecho, en su mayoría se incluyeron entornos agrícolas en varias áreas geográficas de los Estados Unidos, además, no abordó la exposición acumulativa. Dados los resultados, es necesario examinar más a fondo la relación entre la exposición a organofosforados y el riesgo de cáncer de mama, especialmente en humanos en entornos no agrícolas (245).

En Iowa y Carolina del Norte, por su parte, se examinó las asociaciones entre el uso de insecticidas y la incidencia de **cáncer de mama** entre las cónyuges de los aplicadores de plaguicidas (agricultores). Fueron inscritos un total de 52 394 aplicadores de pesticidas privados en la cohorte, durante un periodo que se extendió entre 1993 y 1997. Finalmente, la cohorte analítica fue de 30 594 mujeres; de ellas, un total de 1 081 fueron diagnosticados con cáncer de mama (durante el período de seguimiento).



La mediana de edad al momento de la inscripción fue de 46 años. Las asociaciones de mujeres y el uso de estos insecticidas por parte de los maridos mostró una concordancia limitada en algunos de los plaguicidas estudiados; no obstante, en estas localidades el terbufos parece estar asociado a un mayor riesgo, tanto en las mujeres como en sus maridos (246).

En vista de que el terbufos es el cuarto insecticida organofosforado (OP) más utilizado en los Estados Unidos, es común encontrar la asociación entre su uso y la incidencia de **cáncer**. También en Iowa y Carolina del Norte, se efectuó un estudio de cohorte prospectivo de 57 310 aplicadores de pesticidas autorizados (50 plaguicidas, incluido terbufos). Los casos incluyen todos los primeros cánceres primarios diagnosticados entre la inscripción del plaguicida y el 31 de diciembre de 2005. Se encontraron asociaciones sugerentes entre el uso ocupacional de terbufos y varios sitios de cáncer. No obstante, la interpretación cautelosa de estos resultados está justificada por la falta de evidencia experimental y epidemiológica para apoyar los efectos cancerígenos (247).

Por su parte, también en cáncer, específicamente, con el **linfoma no Hodgkin (LNH)** y la **leucemia linfocítica crónica (CLL)** y **mieloma múltiple (MM)**, en Carolina del Norte y Iowa, con base en una cohorte prospectiva de agricultores, se registraron un total de 523 casos entre 54 306 aplicadores de pesticidas desde la inscripción (1993-1997), hasta diciembre 31 de 2011 en Iowa y 31 de diciembre de 2010 en Carolina del Norte. Los resultados mostraron que los pesticidas de diferentes clases químicas y funcionales se asociaron con un riesgo excesivo de NHL y NHL subtipos, pero no todos los miembros de una sola clase de pesticidas se asociaron con un riesgo elevado de LNH o LNH subtipos (204).

Estos hallazgos son de los primeros en sugerir vínculos entre DDT, lindano, permetrina, diazinón y terbufos con subtipos de **LNH**. Cabe destacar, además, que el terbufos fue el único pesticida asociado con un mayor riesgo de LNH total en el análisis alguna vez / nunca usado (RR 1.2, IC 95 % .0-1.5), aunque la tendencia para aumentar el uso y el riesgo de LNH total fue no significativo ($p = 0.43$). Los resultados agregan nueva información importante con respecto a la participación de plaguicidas en el desarrollo de **LNH** y algunas pistas nuevas con respecto a posibles vínculos con subtipos de NHL que merecen evaluación en el futuro estudios (204).

Otra propuesta efectuada en tres países –Francia, Noruega y Estados Unidos–, investigó la relación entre el uso de 14 pesticidas químicos seleccionados y 33 ingredientes químicos activos individuales con **LNH** en general o subtipos principales. Se estudió el uso de plaguicidas por medio de la historia autoinformada combinado con matrices de exposición a cultivos (Francia y Noruega) o uso de por vida autoinformado de ingredientes activos. Durante el seguimiento, se diagnosticaron 2 430 casos de LNH en 316 270 agricultores. Moderadamente, se observaron meta-HR elevados para LNH y el uso de terbufos (meta-HR 1.18, IC 95 % 1.00-1.39). Las asociaciones de plaguicidas con LNH parecen ser subtipo- y químico- específico. No obstante, se indica que la necesidad de perfeccionar las estimaciones de exposición y los análisis de exposición-respuesta (123).

Koutros, et al. (2013) estudiaron el riesgo de **cáncer de próstata** asociado con plaguicidas específicos (1993-2007) con 1 962 casos de incidentes, incluyendo 919 cánceres de próstata agresivos entre 54 412 aplicadores. Las ratios y los intervalos de confianza del 95 % se calcularon utilizando la regresión de Poisson para evaluar el uso de por vida de 48 plaguicidas y la incidencia de cáncer de próstata. El terbufos se asoció significativamente con cáncer de próstata agresivo (RR para el cuarto trimestre frente a no expuestos = 1.29, IC 95 % 1.02-1.64; $p = 0.03$). En conclusión, se observaron incrementos significativos en el riesgo de cáncer de próstata agresivo asociado con terbufos (248).

Por último, en un estudio de casos y controles anidado de 776 casos y 1 444 controles del Estudio de Salud Agrícola (AHS) se examinaron las interacciones entre 39 plaguicidas (sin exposición, baja y alta exposición) y 220 polimorfismos de nucleótidos (SNP) en 59 genes. Se utilizó la tasa de descubrimiento falso (FDR) para tener en cuenta las comparaciones múltiples y se encontró 17 interacciones que mostraron un aumento monótono significativo en el riesgo de **cáncer de próstata** con la exposición a pesticidas en un genotipo y ninguna asociación significativa en el otro genotipo (249).

La asociación más destacada fue para **ALOXE3 rs3027208** y terbufos, de modo que los hombres portadores del alelo T, que eran usuarios bajos, tenían una OR de 1.86 (IC 95 % 1.16-2.99) y los usuarios altos un OR de 2.00 (IC 95 % 1.28-3.15) en comparación con aquellos sin uso de terbufos. Por su parte, los hombres que portaban el genotipo CC no exhibieron una asociación significativa. Con esto se aporta el dato de que la variación genética en los genes del metabolismo de los lípidos puede modificar las asociaciones de los pesticidas con el cáncer de próstata; sin embargo, los resultados requieren replicación (249).



También relativo a cáncer, pero en el 2013, *Karami et al.* realizan un estudio de casos y controles anidado, en el cual observaron la interacción entre insecticidas organofosforados, terbufos y paratión, y las variantes de genes de la vía de la vitamina D con respecto a **cáncer de próstata**. Esto porque se cree que la vitamina D y sus metabolitos impiden la carcinogénesis y sugieren que estudios previos han demostrado que los pesticidas desregulan las propiedades anticancerígenas de la vitamina D. Por lo que plantean la hipótesis de que ciertos pesticidas pueden estar relacionados con el cáncer de próstata a través de una interacción con la vitamina D. En este estudio, encontraron variaciones genéticas en los genes de la vía de la vitamina D, en particular GC rs7041, un SNP previamente vinculado con niveles más bajos de vitamina D (250).

Párkinson

En “*Pesticide use and incident Parkinson’s disease in a cohort of farmers and their spouses*” se evaluó el uso de pesticidas y la **enfermedad de Parkinson** en 38 274 aplicadores de pesticidas y 27 836 de sus cónyuges durante 20 años, con base en el uso de 50 pesticidas específicos y días de vida ponderados por intensidad. Un total de 373 aplicadores y 118 cónyuges autoinformaron párkinson del incidente diagnosticado por el médico. El terbufos registró un HR: 1.31 (IC 95 %: 1.02-1.68) asociado al riesgo elevado de párkinson (251).

Además, presentó evidencia de un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson para algunos plaguicidas y sugiere una mayor susceptibilidad para la enfermedad entre personas con traumatismo craneoencefálico, aunque se necesitan más investigaciones para comprender el impacto de las lesiones en la cabeza (251).

c. Resumen

En la tabla 12 se detallan los principales eventos en salud identificados para el plaguicida terbufos, la cantidad de artículos encontrados para cada evento en relación con el plaguicida y los estudios que lo fundamentan.

Tabla 12. Eventos en salud registrados para el plaguicida terbufos según la revisión documental

Eventos en salud registrados para el terbufos	Cantidad de artículos	Referencias
Cáncer		
Cáncer de colon	n=1	(Matich et al., 2021)
Cáncer de mama	n=2	(Engel et al., 2017; Yang et al., 2020)
Cáncer de próstata	n=3	(Andreotti et al., 2012; Karami et al., 2013; Koutros et al., 2013)
Cáncer rectal	n=1	(Matich et al., 2021)
Leucemia linfocítica crónica	n=1	(Alavanja et al., 2014)
Linfoma no Hodgkin	n=2	(Alavanja et al., 2014; Leon et al., 2019)
Mieloma múltiple	n=1	(Alavanja et al., 2014)
Otras enfermedades		
Párkinson	n=1	(Shrestha et al., 2020)

El terbufos ha sido asociado a eventos en salud tales como el cáncer de próstata, colon, mama, leucemia y el linfoma no Hodgkin. Dado que los pesticidas pueden permanecer en el suelo, el agua y el aire, la exposición puede afectar a las personas trabajadoras, sus cónyuges, comunidades rurales –cercanas a estas granjas y fábricas–; por ende, es preciso tomar medidas precautorias. El terbufos está presente en siete tipos de cáncer diferentes, con especial incidencia en el cáncer de próstata, para el cual existen tres estudios efectuados entre el año 2013 y el 2021.

7. Diurón

a. Generalidades

El diurón es un ingrediente activo de acción herbicida y pertenece al grupo químico urea, clorado. Entre sus principales usos se destacan el control pre y post emergente temprano selectivo de malezas de hoja ancha y gramíneas en algodón, banano, caña de azúcar, maíz, sorgo, piña, cítricos y áreas no cultivadas. Para efectos comerciales se le llama: Atrex, Batazo, Bioron, Crisapon, Direx, Diumar, Diurex, Diurolaq, Diuron, Drexel, Dorac, Duirolaq, Hierbatox, Karmex, Killuron, Kovar, K-Suron, Novaron, Sanduron y Senduron (97).

Es importante considerar su toxicidad; respecto de la tóxica, se destaca la capacidad irritativa; ocular positivo (leve), dérmica positiva (leve), capacidad alergénica positiva (leve). Por su parte, para la toxicidad crónica y a largo plazo se ha vinculado –con necesidad de profundizar– a neurotoxicidad, teratogenicidad, mutagenicidad y carcinogenicidad (97).

Para octubre 2016, la IARC, en el documento “*Monographs evaluate pentachlorophenol and some related compounds*”, incluye a diurón en 3,3', 4,4'-tetracloroazobenceno (TCAB) y lo clasifica como probablemente cancerígeno para los seres humanos (Grupo II A); además, señaló que había suficiente evidencia en animales de experimentación para la carcinogenicidad. Cabe destacar que fue asignado al Grupo 2A porque, basado en por consideraciones mecanicistas, pertenece a una clase de agentes para los que uno o más miembros han sido clasificados en Grupo I o Grupo II A (252).

Respecto de la toxicidad sistémica subcrónica y crónica, en “*Reregistration Eligibility Decision (RED) for Diuron*”, para septiembre del 2003, la EPA detalla que los principales sitios diana de diurón son sangre, vejiga y riñón. Resalta que hallazgos de patología macroscópica en estudios crónicos en ratas y ratones mostraron una mayor incidencia de hinchazón de la vejiga urinaria y engrosamiento de la pared a dosis altas (253).

El daño relativo a la contaminación ambiental también ha sido susceptible de estudio. Ante esto son particularmente interesantes dos investigaciones generadas al norte de Costa Rica. El primer caso es el humedal Ramsar Caño Negro (ubicado entre Guatuso y Los Chiles), lugar donde los ecosistemas acuáticos pueden considerarse vulnerables a la contaminación por diuron debido a cambios en el uso de la tierra, que ha ido migrando hacia la agricultura. A su vez, en el año 2011 y 2012, se realizaron muestreos trimestrales en diez sitios ubicados en los tramos medio e inferior de la cuenca del río Frío, que pasan a través de áreas de cultivo y luego drenan hacia el humedal de Caño Negro (254).

Esta investigación señaló que tres de los diez sitios (ríos Thiales, Mónico y Sabogal) presentaron contaminación por seis ingredientes activos de plaguicidas e insecticidas, siendo el diuron el plaguicida que se encuentra con mayor frecuencia y presenta un cociente de riesgo (RQ) de (> 1) en el 70 % de las muestras positivas (254).

El segundo caso es el río Caño Azul (en Guatuso), en donde *Méndez et al.* (2018) estimaron las concentraciones químicas en agua, aire, suelo, sedimentos y plantas de banano a lo largo del tiempo, según las propiedades de los plaguicidas y los patrones de emisión para el área de drenaje del río, zona influenciada por las plantaciones de banano y piña (255).

Este estudio de caso ubicó tres sustancias químicas representativas: el herbicida diuron, el nematocida ethoprofos y el fungicida epoxiconazol. Si bien demostraron que las concentraciones en la fruta permanecen por debajo de los límites máximos de residuos de los Estados Unidos y de la Unión Europea establecidos para garantizar la salud del consumidor, los del medio ambiente son muy variados y alcanzan concentraciones máximas en el agua que pueden superar los umbrales para la salud del ecosistema (255).

Por otra parte, en Brasil (Paraná), se observaron evidencias de contaminación de “cuerpos de agua” alarmantes de diurón e imazetapir en la zona y en las aguas subterráneas, con confirmación por el cribado y la cuantificación de 12 plaguicidas en todas las muestras estudiadas, incluida el agua potable. Las altas concentraciones en aguas superficiales y subterráneas atrajeron más atención en comparación con otras regiones (256).

La Escuela de Agricultura “Luiz de Queiroz”, de la Universidad de São Paulo, realizó un estudio en el sistema de tratamiento público que recoge agua del río Piracicaba. *Calegari et al.* (2018) señalan que el uso intensivo de pesticidas, como los herbicidas diurón y hexazinona, conduce a una preocupación por la preservación de la calidad del agua de los recursos hídricos destinados al consumo humano. Sobre todo, porque las técnicas convencionales para el tratamiento del agua no tienen alta capacidad para eliminar herbicidas; por lo tanto, surge la necesidad de estudiar otras técnicas (257).

Aunado a ello, en São Paulo se evaluó la dinámica de cuatro herbicidas presentes en tres mezclas diferentes a través de su incorporación, porción y eliminación en el tejido muscular de la tilapia (*Oreochromis niloticus*). Se identificó que el diurón es un producto de uso intensivo en la industria de la caña de azúcar que tiene un alto riesgo de comprometer la calidad del agua y los organismos que viven allí debido a las pérdidas por escorrentía, lixiviación y otros procesos (258). Pese a que se concluyó que el riesgo de lesiones a la población por el consumo de filetes de tilapia es bajo, se requiere tener precaución respecto a los lugares en donde se realizan las aplicaciones de herbicidas, las cuales, con alta frecuencia, se llevan a cabo cerca de cuerpos de agua, ya que el consumo de pescado de estas áreas es bastante común, dado que se estimó a partir de condiciones de laboratorio.

Por último, un estudio aportado por la *Faculty of Health Sciences, School of Pharmacy/Toxicology* de la University of Eastern Finland investigó la toxicocinética del diurón en perfusión placentaria humana *in vivo* en microsomas placentarios humanos y células cancerosas trofoblásticas humanas (BeWo) *in vitro*. Destaca que el diurón atraviesa la placenta humana y que este puede metabolizarse en la placenta a un metabolito tóxico a través de CYP1A1. Así pues, si las mujeres embarazadas están expuestas al diurón, esto implica la exposición fetal *in vivo* a dicho plaguicida, lo que puede provocar fetotoxicidad (259).

b. Resumen

A modo de cierre, y a partir de la literatura valorada, el diurón es considerado genotóxico en las células humanas, no obstante, la revisión arrojó resultados de estudios asociados principalmente a la contaminación por residuos del plaguicida. Lo anterior invita a considerar la importancia de realizar estudios en poblaciones humanas asociadas a la exposición al diurón, para determinar su posible vínculo con eventos en salud específicos. Cabe destacar que la toxicidad crónica y a largo plazo del diurón se ha vinculado con la carcinogenicidad, pues la IARC lo ha clasificado como “probablemente cancerígeno” para los seres humanos (Grupo 2A).



8. Clorpirifos

a. Generalidades

Se trata de un biocida que tiene por nombre común (ISO) chlorpirifos y pertenece al grupo químico organofosforado, clorado. También es común hallarlo bajo los siguientes nombres comerciales: Agromil, Attamix, Batazo, Baygon Trampas, Clorban, Bolsa Polynsect, Clorfos, Clorpigran, Clorpirifos, Clorsint, Compa, CPF, Dursban Aromida, Farbex, Folafos, Forafos, Folikil, Gama Rollo, Herphos, Hormiguicida DAF, Impacto, K-atta, Kaysban, K-Opsis, Lorcoop, Lorsban, Lorsnext, Mirinex, Pest Band, Pestban, Pirinex, Pirinox, Raid Sistema Exterminador, Rimpirifos, Rochlop, Sassex, Soluthion, Solver, Sumpyrifos, Swat, Terfos, Termicida, Terminator, Vexter. Su principal uso es como insecticida para el control de plagas domésticas (Blattellidae, Muscidae, Isóptera) en cultivos como el banano y el plátano, así como en fundas protectoras del fruto (98).

El clorpirifos es un insecticida y acaricida de amplio espectro para el control de numerosas plagas de insectos y algunos ácaros. Los productos que contienen clorpirifos están registrados para más de 50 usos agrícolas, incluidos los cultivos de frutas y verduras, los frutos secos, el sorgo, el trigo y otros usos alimentarios. Se utiliza para tratar usos no alimentarios, como el algodón, las plantas ornamentales de vivero y de viveros y jardines, árboles de Navidad, césped de campos de golf, plantas de invernadero, así como para tratamientos no estructurales de la madera y como adulticida para mosquitos (260). Dado que es poco soluble en agua, generalmente se mezcla con líquidos aceitosos antes de aplicarse a cosechas o animales. También puede aplicarse a cosechas en forma de cápsulas (261).

Este insecticida entra al medio ambiente a través de la aplicación directa en cosechas, prados, viviendas, edificios, etc., y a través de volatilización, derrames y disposición de residuos de clorpirifos (261). Tiene una baja solubilidad en el agua y tiende a asociarse más con la fase orgánica que con la acuosa. En el suelo es absorbido y no percola con facilidad, se degrada lentamente por la acción microbiana al 3,5,6-tricloropiridin-2-ol (TCP). Este metabolito es medianamente soluble, volátil, persistente, móvil en el suelo y tiene un alto potencial de lixiviación (98). El clorpirifos-oxón, 3,5,6-tricloro-2-piridinol (TCP) es más tóxico y potente inhibidor de la acetilcolinesterasa (AChE), por lo que la caracterización del peligro para el clorpirifos y su degradado oxón se basa en los efectos adversos para la salud en animales y humanos relacionados con la inhibición de la AChE, y el potencial de efectos en el neurodesarrollo (260).

Algunas formas comunes en las que el público se expone al clorpirifos son a través de la inhalación, al ser aplicado para el control de plagas, tanto en el hogar como en cosechas; al tocar tierra en cosechas o estructuras donde se roció y al ingerir alimentos con residuos (261). En el caso de trabajadores y trabajadoras, las personas que mezclan, cargan y/o aplican productos pesticidas que contienen clorpirifos pueden estar expuestos por vía dérmica o por inhalación. Se debe tomar en cuenta la duración de las exposiciones a corto, mediano y largo plazo. Las estimaciones de riesgo dérmico y por inhalación se miden a partir de la inhibición de la AChE en los glóbulos rojos (260).

Es conocido por ser un insecticida con capacidad irritativa ocular, cuya exposición crónica causa un síndrome parecido a la influenza. Se ha descrito que puede provocar desorientación, pérdida de la memoria, falta de concentración, depresión severa, irritabilidad, insomnio y dificultad para hablar luego de una exposición crónica en humanos (260).

El respirar aire donde se roció clorpirifos puede producir una variedad de efectos sobre el sistema nervioso, incluyendo dolores de cabeza, visión borrosa, lagrimeo, excesiva salivación, secreción nasal, mareo, confusión, debilidad o temblores musculares, náusea, diarrea y cambios bruscos en el latido del corazón (el efecto depende de la cantidad de clorpirifos en el aire y de la duración de la exposición). Asimismo, el ingerir clorpirifos a través de alimentos contaminados u objetos puede causar síntomas similares. La exposición a altos niveles puede producir sudor profuso, pérdida del control intestinal, serios temblores musculares, convulsiones, pérdida del conocimiento (coma) o la muerte (261).

En cuanto a la contaminación del aire con clorpirifos, cabe destacar que en el año 2018, mediante una carta enviada por Michael T. Kleinman, profesor y codirector del *"Air Pollution Health Effects Laboratory Department of Medicine Division of Occupational and Environmental Health"* de la Universidad de California, al señor Brian R. Leahy, director del *"Department of Pesticide Regulation"* de California, expone que a partir de un exhaustivo y minucioso análisis de datos sobre la toxicidad del clorpirifos, se recomienda incluir esta sustancia en la lista de contaminantes tóxicos del aire y tomar las medidas reglamentarias necesarias (262).

Sobre los efectos en el neurodesarrollo en fetos y niños, la EPA destaca los resultados observados provenientes de varios estudios epidemiológicos en madres y niños, concluyendo que los 3 estudios de cohortes estadounidenses (CCCEH, CHAMACOS y Mt. Sinai) proporcionan la evidencia epidemiológica más sólida disponible y pruebas suficientes de que hay efectos en el neurodesarrollo que se producen con el clorpirifos a niveles de exposición inferiores a los requeridos para la inhibición de la AChE (19).

El clorpirifos también ha sido evaluado en relación con el cáncer y de él se ha dicho que “no es probable que sea cancerígeno para los seres humanos”. Sin embargo, los estudios de carcinogenicidad y los datos epidemiológicos disponibles en el Estudio de Salud Agrícola (AHS) establecen asociaciones preliminares con diferentes tipos de cáncer: mama, pulmón, colorrectal y próstata, lo cual justifica dar seguimiento y promover investigación adicional. Estos estudios de carcinogenicidad del clorpirifos se han resumido en el memorando titulado *Chlorpyrifos Carcinogenicity: Review of Evidence from the U.S. Agricultural Health Study (AHS) Epidemiologic Evaluations 2003-2009* (Christensen, D388167, 6/16/2011) (260).

Por otro lado, la IARC ha catalogado al clorpirifos como una sustancia de prioridad media y señala un incremento en el riesgo de leucemia en los aplicadores profesionales, la cual ha sido notificada en un estudio de cohortes, así como un riesgo de linfoma no Hodgking en varios estudios de casos y controles; además, se dispone de datos provenientes de bioensayos sobre el cáncer. Los estudios mecanísticos han indicado propiedades inmunotóxicas, genotóxicas y prooxidantes relacionadas con la activación de ciertas vías de señalización implicadas en la regulación de la proliferación y la supervivencia celular (263).

En Costa Rica el clorpirifos es conocido por causar la mayoría de las intoxicaciones; de hecho, se ha detectado en niveles bajos en muestras de lavado de manos y pies. Su metabolito TCP se ha encontrado en muestras de orina de niños y niñas que habitan en zonas agrícolas (principalmente dedicadas al cultivo de banano y plátano) de la región de Talamanca (2005-2006). También lo han reportado en el polvo de casas que colindan con una plantación de banano en Limón (2002). En Honduras se presentaron síntomas de intoxicación aguda en un tercio de 48 aplicadores de bolsa plástica impregnada de clorpirifos en racimos de bananos (2005). En Nicaragua está relacionado con el déficit en el aprendizaje verbal inmediato y el desempeño visomotor y se ha detectado su metabolito (TCPY) en la orina de niños, niñas y trabajadores agrícolas de banano de Chinandega (2005). Por último, en Panamá ha provocado dermatitis de contacto y ha presentado pruebas de parche positivas (98).

Sobre los efectos ambientales observados en Centroamérica y Costa Rica, el IRET también destaca que se ha reportado y detectado en (98):

- Agua superficial y tributarios del Lago Arenal (1987-1988).
- En sedimentos costeros de las desembocaduras de ríos en el Caribe (1989) y en biota (pepino de mar) del arrecife coralino de Cahuita (1992).
- Fue uno de los i.a. más detectados en agua superficial y sedimentos (principalmente cerca de plantas empacadoras de banano) de la cuenca del río Suerte y del área de Conservación Tortuguero (ACTo) en concentraciones que representaban un riesgo para organismos acuáticos (1993-1997).
- Sedimentos de la cuenca del río San Carlos (1997).



- Muestras de agua superficial de canales, quebradas y ríos de áreas de cultivo de piña en Pocora, Siquirres (2001).
- Aguas superficiales de la cuenca del río Sixaola en concentraciones que representan un riesgo para el ambiente acuático y en agua utilizada para consumo humano (2006).
- En el pelo de una población de perezosos del Caribe que habitan cerca de cultivos de banano y piña (2005-2007).
- En agua superficial y en el suelo de regiones hortícolas de Cartago (2006 y 2008).
- En agua y camarón provenientes del sistema de drenajes Arenal-Tempisque (1998).
- Agua superficial de quebradas y ríos de zonas de cultivo de piña en Volcán de Buenos Aires de Puntarenas (2000).
- Muestras de agua de riego y parcelas de arroz cercanas al PNPV, Guanacaste (2001).
- Muestras de suelo del departamento de Choluteca luego del huracán Mitch (2001) en Honduras.
- Muestras de agua de pozos para consumo humano y de agua superficial de ríos en diferentes regiones de Guatemala (1998 a 2001).
- Agua de pozo para consumo humano en las comunidades de occidente (2007) en Nicaragua.

Por último, en Costa Rica se ha encontrado en hortalizas durante los años 1997-1998, 2001-2003, 2006-2007 y en frutas en el 2007 (98). Aunado a lo anterior, según el último informe del Servicio Fitosanitario de Costa Rica sobre residuos de plaguicidas en vegetales frescos (2021), el clorpirifos fue encontrado en muestras de vegetales frescos durante el 2020, y representó uno de los plaguicidas con mayor número de incumplimientos sobre los Límites Máximos de Residuos (LMR), pues se encontraron un total de 34 inconformidades (16).

b. Eventos de salud asociados a la intoxicación aguda por Clorpirifos

La toxicidad aguda del clorpirifos está establecida en DL50/CL50 oral (ratas) 66mg/kg, 135-163 mg/kg, para inhalación (ratas) >0,2 mg/L; dérmica (ratas): >2000 mg/kg; dérmico (conejos) >5000 mg/kg. El clorpirifos está clasificado en el Grupo II. moderadamente peligroso, por la OMS y grupo II, moderadamente tóxico, por la EPA. Su acción tóxica se caracteriza por el síndrome tóxico por inhibidores de la colinesterasa, toxicidad tóxica, capacidad irritativa y ocular positiva (moderada) y dérmica positiva (98).

A partir de la revisión, se hallaron dos estudios con reportes de eventos de intoxicación aguda. El primero fue realizado en el 2020 y reportó un total de 40 pacientes con intoxicación por clorpirifos, a quienes dividieron en dos grupos; uno que sobrevivió sin complicaciones graves y otro en el cual las

personas murieron o sobrevivieron con complicaciones graves. La mayoría de los pacientes fueron hombres (80.0 %) y todos ellos desarrollaron **crisis colinérgicas agudas como emesis** (45.0 %), **insuficiencia respiratoria** (42.5 %), **taquicardia** (30.0 %), **lesión renal** (22.5 %) y **convulsiones** (7.5 %). El síndrome intermedio se desarrolló en el 12.5 % de los pacientes y la tasa de mortalidad de los pacientes con intoxicación por clorpirifos fue del 15.0 % (264).

El segundo estudio fue en Arusha, al norte de Tanzania, con 128 trabajadores agrícolas quienes reportaron los síntomas que presentaron al usar pesticidas. Los plaguicidas más utilizados fueron profenofos, mancozeb, clorpirifos, cipermetrina, deltametrina, permetrina, lambda-cihalotrina, endosulfán y carbosulfán. La mayoría (>90 %) de los trabajadores agrícolas no utilizaron ropa de protección personal mientras manipulaban plaguicidas; además, la mayoría comían y bebían sin lavarse las manos después de manipular las sustancias, mientras otros fumaban y mascaban chicle. Tomando en consideración estas prácticas, se obtuvieron los siguientes resultados: fumar al aplicar pesticidas aumentó el riesgo de aparición de **dolor en el pecho** (OR 4.0, IC 95 % 1.14-15.43), así como el **olvido** (OR 4.0, IC 95 % 1.30-14.02). Masticar chicle y comer al aplicar pesticidas se asoció con la **diarrea** (OR 11.0, IC 95 % 1.80-6.84 y OR 7.0, IC 95 % 1.27-3.67, respectivamente). Los datos muestran no solo los eventos en salud registrados por los trabajadores, sino también los riesgos asociados a las prácticas y comportamiento que pueden llevar a una intoxicación aguda completamente evitable (43).

c. Eventos de salud asociados a toxicidad crónica por Clorpirifos

El clorpirifos ha sido relacionado con la neurotoxicidad nivel 2 (colinérgico, neuropatía retardada). La IARC lo ha clasificado como "E", evidencia de no carcinogenicidad y la EPA lo ha colocado en la categoría 2 por disrupción endocrina y de genotoxicidad positiva (aberraciones cromosómicas). Ha sido asociado positivamente al párkinson y otros efectos crónicos como síndrome tipo influenza: debilidad, anorexia y malestar general. También desorientación, pérdida de memoria, irritabilidad, insomnio, dificultad para hablar y depresión severa (98).

Desarrollo prenatal y neurodesarrollo

La mayoría de los estudios registrados sobre toxicidad crónica se relacionan con afectaciones o alteraciones del sistema neurológico, tanto en poblaciones ocupacionalmente expuestas, donde normalmente predomina el sexo masculino, como en poblaciones residenciales que habitan cerca de zonas agrícolas. Muchos de los estudios residenciales se enfocan en los efectos sobre mujeres embarazadas y los posibles daños que puede provocar durante el desarrollo infantil.

En la revisión elaborada por *Curtis AC. et al.* del 2018, presentan datos que sugieren una posible asociación entre la exposición al clorpirifos y efectos adversos del **desarrollo neurológico**. Señalan, entre otras cosas, que las poblaciones particularmente vulnerables son las mujeres embarazadas, los niños menores de dos años y los trabajadores agrícolas, tomando en cuenta que puede haber variabilidad genética en la susceptibilidad a las toxinas ambientales (265).

Este estudio destaca el análisis de la EPA sobre la asociación entre los trastornos del desarrollo neurológico en niños y la exposición al clorpirifos, el cual se realizó a partir de investigaciones epidemiológicas de tres cohortes de nacimiento prospectivas sobre madres y recién nacidos. Este proceso fue desarrollado por tres centros de investigación de salud ambiental infantil de los Estados Unidos, a partir de los cuales la EPA (2016) concluyó que existe suficiente evidencia de efectos en el desarrollo neurológico relacionados con la exposición al clorpirifos (265).

Entre los datos de *Rauh et al.* se destaca que los niveles de exposición prenatal al clorpirifos tenían significativamente más probabilidades de demostrar **retrasos en el desarrollo cognitivo** OR 2.4 (IC95 % 1.1-5.1) y **desarrollo psicomotor** OR 4.9 (IC 95 % 1.8-13.7). Los niños con el más alto nivel de exposición a clorpirifos también demostraron un aumento estadísticamente significativo en los **problemas de atención** OR 11.26 (IC 95 % 1.79-70.99), trastorno por déficit de atención con **hiperactividad** OR 6.50.

(IC 95 % 1.09-38.69) y síntomas de trastorno del desarrollo OR 5.39 (IC 95 % 1.21-24.11) en la edad de 3 años (266). Estos hallazgos y los de otras revisiones como la de *Colborn T. et al.* aportan evidencia de que el clorpirifos afecta el **neurodesarrollo y promueve otras alteraciones del sistema nervioso** (266).

En Rohlman, Egypto, se condujo un estudio longitudinal para examinar el impacto de la exposición al clorpirifos en el rendimiento neuroconductual de una población adolescente, cuantificando la exposición y el rendimiento neuroconductual antes, durante y después del período de aplicación de plaguicida. A partir de esto, se encontraron **déficits en el rendimiento neuroconductual** acumulado en un grupo de alta exposición. Los cambios en el rendimiento neuroconductual a lo largo de la temporada de aplicación indicaron un patrón de deterioro del rendimiento en el grupo de alta exposición, en comparación con el grupo de baja exposición. Los déficits aumentaron durante la temporada de aplicación y se mantuvieron incluso meses después de que cesara la aplicación (267).

En Estados Unidos (California), se valoró la exposición a plaguicidas organofosforados (dialquifosfato, malatión y del clorpirifos) y el desarrollo neurológico en niños pequeños (24 meses) mexicano-estadounidenses, cuyas familias eran trabajadores agrícolas (principalmente latinos). Se encontraron asociaciones adversas por exposición prenatal a plaguicidas organofosforados, tales como **afectaciones del desarrollo mental** y problemas de desarrollo generalizados a los 24 meses de edad (268). Asimismo, también en el estado de California, se analizó los riesgos de exposición a plaguicidas de varios grupos (organofosforados, piretroides y carbamatos) durante el embarazo. En este caso, la evaluación sobre el clorpirifos arrojó riesgos significativos OR 1.06 (IC 95 % 1.04-1.10) y OR 1.05 (IC 95 % 1.02-1.08) y reveló que la exposición a los plaguicidas en el primer y segundo trimestre se asocia con el **parto prematuro**, pero rara vez con el bajo peso al nacer a término (131).

La toxicidad crónica también se ha intentado estudiar a partir de la exposición por el consumo de alimentos con residuos de plaguicidas. Dos estudios –una revisión de bibliografía (269) y un análisis en mujeres embarazadas de Francia (270)– muestran posibles efectos neuroquímicos e implicaciones en el **desarrollo prenatal** que condicionan la salud en etapas adultas. El estudio de mujeres embarazadas de Francia (n=14 099) encontró un riesgo acumulativo estadísticamente significativo para los efectos neuroquímicos relacionados con la ingesta elevada de tres insecticidas organofosforados (clorpirifos, pirimifosmetil y dimetoato), detectados principalmente en frutas y cereales (270).

Una investigación reciente (2021) realizada en Ghana (271) estudió a una población de trabajadores agrícolas aplicadores de pesticidas y halló asociaciones entre exposición-respuesta al clorpirifos OR 1.68 (IC 95 % 1.05-2.70). Se determinó probabilidades de que se produzcan efectos adversos por clorpirifos en escenarios de exposición crónica y aguda, sin embargo, se presentaron principalmente escenarios de exposición aguda. Con esta investigación se encontraron efectos asociados a la neurotoxicidad, tales como **problemas cognitivos y del aprendizaje, pérdida de fuerza muscular, fatiga, estados emocionales, efectos adversos en la electrofisiología de los nervios periféricos**. Asimismo, encontraron aumento de la 8-hidroxidesoxiguanosina (8-OHdG) urinaria –una indicación de daño oxidativo potencial al ADN–, la función tiroidea alterada en humanos y alteraciones de procesos metabólicos (depresión de la actividad de la butirilcolinesterasa y niveles estradiol).

Un resumen de resultados sobre la exposición a diferentes contaminantes en la primera infancia y desarrollo prenatal realizado por *Perera FP. et al.* en Nueva York, Estados Unidos, consideró tres estudios del Centro para la Salud Ambiental de los Niños de Columbia, que partieron de una cohorte prospectiva que incluyó 700 mujeres embarazadas y recién nacidos del norte de Manhattan. Estos estudios consistieron en examinar los efectos de la exposición prenatal a tóxicos comunes en el crecimiento fetal, el desarrollo neurológico temprano y la salud respiratoria, a partir de cuestionarios y el análisis del plasma del cordón umbilical, así como biomarcadores (272).

Por último, una de las investigaciones –incluida en el resumen– titulada “*Prenatal insecticide exposures, birth weight and length among an urban minority cohort*”, desarrollada por *Whyatt RM et al.*, se enfocó en pesticidas residenciales (químicos sintéticos). Esta investigación encontró que el clorpirifos del cordón umbilical, y una medida combinada de clorpirifos, diazinón y propoxur-metabolito del cordón umbilical, estaban inversamente asociados con el peso y/o la longitud al nacer ($P < 0,05$). Los resultados resaltaron la importancia de crear políticas para reducir la exposición a contaminantes atmosféricos y plaguicidas que tienen efectos potencialmente adversos sobre el crecimiento fetal y el neurodesarrollo infantil (272).



Diabetes

La revisión de *Firmin S. et al.* presenta datos emergentes sobre la alteración del desarrollo por tóxicos y su posterior efecto relacionado con la diabetes tipo II. A partir de los datos encontrados, los autores muestran los efectos neonatales adversos de varios contaminantes alimentarios (bisfenol A, clorpirifos y productos químicos perfluorados) durante el embarazo y la lactancia, en la integridad y funcionalidad del páncreas en la edad adulta. Estos efectos pueden conducir a una desregulación del metabolismo de la glucosa y de la síntesis de insulina, lo que facilita el **desarrollo de la resistencia a la insulina y la progresión de la diabetes en el adulto** (269).

A pesar de que los datos epidemiológicos y experimentales son limitados, y a menudo poco concluyentes, los datos más recientes mostraron que los lactantes parecen tener un mayor riesgo de padecer **diabetes de tipo 2 en su vida posterior**. Esto puede ser el resultado de la exposición continuada a contaminantes químicos en alimentos durante la ventana crítica del desarrollo del páncreas (269).

Trastornos del espectro autista (TEA)

Los efectos tóxicos clorpirifos han sido relacionados con **trastornos del espectro autista** (TEA) y otros desórdenes neurológicos. Se encontraron tres artículos que hacen referencia al tema: una revisión sistemática que examina el efecto de la disrupción endocrina para inducir el TEA, el déficit atencional y desórdenes de la **hiperactividad** (273). Otro estudio en California, con mujeres embarazadas y la exposición por proximidad a zonas agrícolas (274) y por último, también en California, un estudio en el cual se analizaron los casos (n=2 961) de individuos diagnosticados con TEA (126).

En la revisión de *Cock et al.* se analizaron 21 publicaciones y a partir de ellas se concluye, en referencia a los TEA, que no se dispone de suficientes datos, pero que los estudios realizados hasta ahora parecen mostrar una asociación entre la exposición prenatal a las **disruptores del sistema endocrino** y la aparición de TEA. Además, las observaciones indican una relación entre la exposición perinatal a disruptores del sistema endocrino y la prevalencia del desórdenes de la hiperactividad y déficit atencional (273).

Por otra parte, la propuesta realizada en California (274) contempló la exposición de mujeres que vivían dentro un rango de 1.5km de distancia de la aplicación de pesticidas durante su embarazo. Este estudio estimó que la proximidad a los organofosforados en algún momento de la gestación significó un aumento del 60 % en el riesgo de **TEA**; dicho riesgo es mayor en el caso de las exposiciones en el tercer trimestre OR 2.0 (IC 95 % 1.1-3.6) y de las aplicaciones de clorpirifos, en el segundo trimestre OR 3.3. (IC 95 % 1.5-7.4). Este resultado refuerza las pruebas que relacionan los trastornos del neurodesarrollo con la exposición a plaguicidas durante la gestación, especialmente a los organofosforados.

Otro estudio de casos y controles, también desarrollado en el estado de California, tomó 2 961 individuos con un diagnóstico de **trastorno del espectro autista** a través de los registros del Departamento de Servicios de Desarrollo de California. A partir de los datos, estimaron la exposición prenatal e infantil a los plaguicidas y se seleccionaron 11 plaguicidas de alto uso. En el caso del trastorno del espectro autista con discapacidad intelectual, los cocientes de probabilidades estimados fueron más elevados (alrededor de un 30 %) para la exposición prenatal a glifosato, clorpirifos (OR 1.13, IC 95 % 1.05-1.23), diazinón, permetrina, bromuro de metilo y miclobutanil. La exposición en el primer año de vida aumentó las probabilidades de padecer el trastorno con discapacidad intelectual comórbida hasta en un 50 % para algunas sustancias plaguicidas. Los resultados sugieren que el riesgo de trastorno del espectro autista en la descendencia aumenta tras la exposición prenatal a plaguicidas ambientales en un radio de 2km de la residencia de las madres durante el embarazo. Esto último en comparación con la descendencia de mujeres de la misma región agrícola sin dicha exposición (126).

Cáncer

Cáncer del riñón

En el 2020, *Andreotti G et al.* estimaron el riesgo de desarrollar **carcinoma de células renales** (CCR) –la forma más común de cáncer de riñón– en los estados de Iowa y Carolina del Norte (Estados Unidos) asociado al uso de varios plaguicidas por parte de trabajadores aplicadores de agroquímicos. A partir de una cohorte prospectiva de 55 873 aplicadores, se diagnosticaron 308 casos entre la inscripción (1993-1997) y el final del seguimiento (2014-2015). Los investigadores encontraron asociaciones de este tipo de cáncer para cuatro herbicidas (2,4,5-T, atrazina, cianazina y paraquat) y dos insecticidas (clorpirifos y clordano) (196).



Adicionalmente, estimaron las razones de la tasa de incidencia (RR) y los intervalos de confianza (IC) del 95 % mediante la regresión de Poisson, controlando los posibles factores de confusión, con exposiciones a plaguicidas rezagadas y no rezagadas. Se encontraron asociaciones entre la exposición-respuesta con clorpirifos en el grupo más alto de 1.68 (IC 95 % 1.05-2.70; $p= 0:01$) y otros plaguicidas. También observaron un mayor riesgo de CCR entre los usuarios más altos de clorpirifos en comparación con los que nunca usaron este insecticida [10 años: RR 1.51 (IC 95 % 1.02-2.22; $p= 0:03$); 20 años de 1.68 (IC 95 % 1.05-2.70; $p= 0:01$). Los autores consideran que estos hallazgos brindan información sobre productos químicos específicos que pueden influir en el riesgo de CCR entre los aplicadores de pesticidas (196).

Cáncer de mama

Engel LS et al. hizo un seguimiento de cohortes compuesto por mujeres esposas de trabajadores aplicadores de plaguicidas. Durante un seguimiento promedio de 14.7 años, el 39 % de las mujeres informaron haber usado insecticidas alguna vez y 1 081 fueron diagnosticadas con cáncer de mama. Aunque el uso de insecticidas en general no se asoció con el riesgo de cáncer de mama, el riesgo fue elevado entre las mujeres que alguna vez habían usado los organofosforados clorpirifos (HR 1.4, IC 95 % 1.0-2.0) o terbufos (HR 1.5, IC 95 % 1.0-2.1). Con todos los resultados obtenidos, se sugiere que el uso de ciertos insecticidas organofosforados, incluidos el terbufos, el clorpirifos y el fonofos, puede estar asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama (246).

Glioma

En Nebraska, Estados Unidos, se efectuó una investigación del riesgo ocupacional que incluyó hombres y mujeres que trabajan en agricultura, con el fin de evaluar el riesgo de glioma en adultos asociado con la agricultura y el uso de pesticidas agrícolas (195). A partir de un estudio de casos ($n = 251$) y controles ($n = 498$), se utilizó una regresión logística incondicional para calcular los odds ratios (OR) ajustados para la agricultura y para el uso de clases individuales y químicas de insecticidas y herbicidas. Entre los hombres, el haber vivido o trabajado alguna vez en una granja y la duración de la actividad agrícola fueron factores asociados con un riesgo significativamente mayor de glioma (>55 años en una granja OR 3.9. IC 95 % 1.8-8.6).

En el caso de dos herbicidas y tres insecticidas, sobre la base de un pequeño número de casos expuestos, las OR aumentaron significativamente para los herbicidas metribuzin (OR 3.4, IC 95 % 1.2-9.7) y paraquat (OR 11.1, IC 95 % 1.2-10.1), y para los insecticidas bufencarb (OR 18.9, IC 95 % 1.9-187) clorpirifos (OR 22.6, IC 95 %: 2.7-191) y cumafos (OR 5.9, IC 95 % 1.1-32). Con estos datos, se comprueban asociaciones significativas entre algunas exposiciones específicas a plaguicidas agrícolas y el riesgo de glioma entre los agricultores varones, pero no entre las agricultoras de Nebraska. Además, se indica que las asociaciones positivas observadas para el clorpirifos y los otros plaguicidas justifican una mayor evaluación (195).

Cáncer de pulmón

Una investigación de cohorte prospectivo evaluó la incidencia de cáncer entre los aplicadores (con licencia) de plaguicidas expuestos a clorpirifos en Iowa y Carolina del Norte (35). Un total de 54 383 aplicadores de pesticidas (más del 90 % hombres) fueron incluidos en este análisis. Se utilizó un análisis de regresión de Poisson para evaluar la asociación entre la exposición al clorpirifos y la incidencia de cáncer después de ajustar los posibles factores de confusión. La incidencia de **cáncer de pulmón** tuvo una asociación estadísticamente significativa, tanto con los días de exposición a clorpirifos a lo largo de la vida ($p=0.002$) como con los días de exposición a clorpirifos ponderados por intensidad ($p= 0.036$).

Además, tras ajustar otras exposiciones a plaguicidas y factores demográficos, los individuos en el cuartil más alto de días de exposición a clorpirifos a lo largo de su vida (>56 días) tenían un riesgo relativo de cáncer de pulmón 2.18 (IC 95 % 1.31-3.64) veces mayor que los que no estaban expuestos a clorpirifos. Los autores consideraron que sus hallazgos sugieren una asociación entre el uso de clorpirifos y la incidencia de cáncer de pulmón, la cual merece una evaluación adicional. Asimismo, indican que los resultados deben interpretarse con cautela y que deben realizarse más estudios con otras poblaciones (35).

Cáncer colorrectal

En relación con el **cáncer colorrectal**, se identificaron dos estudios referentes al tema. El primero se basó en una población de trabajadores que aplican plaguicidas en zonas de cultivos de Iowa y Carolina del Norte, Estados Unidos (275) e incluyó a un total de 56 813 aplicadores de plaguicidas sin antecedentes de cáncer colorrectal. Se diagnosticaron un total de 305 cánceres colorrectales incidentes (212 de colon, 93 de recto) durante el período de estudio, 1993-2002. Cabe destacar que la mayoría de los 50 pesticidas estudiados no se asociaron con el riesgo de cáncer colorrectal; sin embargo, el uso de clorpirifos mostró una tendencia de respuesta a la exposición significativa ($p = 0.008$) para el cáncer de recto, que aumentó a 2.7 veces (IC 95 % 1.2-6.4), un aumento del riesgo en la categoría de exposición más alta. A pesar de que esta exploración sugiere una asociación entre la incidencia de cáncer colorrectal y el uso de determinados plaguicidas, en particular el clorpirifos y el aldicarb, los autores señalan que se deben interpretar los datos con cautela y promover otros estudios sobre el tema.

El segundo estudio hizo una revisión de literatura referente a la incidencia de cáncer colorrectal en asociación a la exposición a pesticidas, que incluyó 139 artículos para evaluación cualitativa. Nueve plaguicidas tuvieron asociaciones positivas significativas con el riesgo de **cáncer rectal**, uno de ellos fue el clorpirifos (*Lee et al., 2007b*). Además, el autor agrega que de los plaguicidas asociados, siete de ellos, incluido el clorpirifos, presentaron asociaciones positivas medianas o grandes con el riesgo de cáncer rectal (244).

Linfoma de Hodgkin

En Canadá se analizó el riesgo de **linfoma de Hodgkin** por exposición a plaguicidas, específicamente en población masculina mediante un estudio de casos y controles (316 casos y 1 506 controles). Con respecto a la exposición por clorpirifos, se estimó un OR de 1.19 (IC 95 % 1.03-1.37) ajustado por edad, provincia de residencia, uso de los cuatro pesticidas (2,4-D, mecoprop, malatión, diazinón); los cuales están altamente correlacionados con el uso de clorpirifos y el diagnóstico de mononucleosis infecciosa. *Karunanayake et al.* concluyen que la asociación debe interpretarse con precaución dado el número tan bajo de expuestos, empero, los resultados demuestran la necesidad de seguir investigando los efectos propiamente en el cáncer (276).

Párkinson

El párkinson ha sido una enfermedad muy asociada a la exposición a pesticidas y en particular con el clorpirifos. A partir de esta revisión, se encontraron 4 artículos que vinculan el párkinson con este insecticida. Un primer estudio de *Dhilon AS. et al.* realizado en Texas, Estados Unidos, hace un análisis de casos de una cohorte de 800 pacientes diagnosticados con párkinson. Este estudio mostró un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson asociado con pesticidas organofosforado, entre ellos el clorpirifos, que presenta un OR de 2.0 (IC 95 % 1.02-3.8) (56).

Un segundo estudio hace una revisión de literatura de *Freire C. et al.* (71), parte de 50 estudios epidemiológicos que analizan directamente la asociación de la exposición a plaguicidas o factores ambientales relacionados con el párkinson, y en él determinan que esta enfermedad se ha asociado a los insecticidas, especialmente al clorpirifos y a los organoclorados, presentando riesgos significativos, tal como lo indican *Gatto et al.* (2009), con OR 1.87 (IC 95 % 1.05-3.31) para clorpirifos; en tanto que *Manthripragada et al.* (2010), para clorpirifos, señala OR 2.24 (IC 95 % 1.12-4.48).

Cabe destacar que varios estudios encontraron asociaciones más fuertes en individuos genéticamente susceptibles. Asimismo, estos resultados refuerzan considerablemente la evidencia de que la exposición a los pesticidas en el agua de pozo puede contribuir al riesgo de párkinson, mientras que en los estudios sobre la agricultura y la residencia rural encontraron una asociación inconsistente o escasa con la enfermedad.

En línea con lo anterior, el estudio de *Gatto et al.* realizado en California, Estados Unidos, analizó el riesgo de párkinson en relación con el consumo de agua contaminada con pesticidas. Se examinaron seis pesticidas por separado (diazinón, clorpirifos, propargita, paraquat, dimetoato y metomilo). Los altos niveles de posible contaminación del agua con clorpirifos (OR 1.87, IC 95 % 1.05-3.31), y otros pesticidas llevaron a aumentos de aproximadamente el 70-90 % en el riesgo relativo de párkinson. Los autores consideran que este estudio añade evidencia de que el consumo de agua de pozo presumiblemente contaminada con pesticidas puede jugar un papel en la etiología del párkinson (51).

En Louisiana, Estados Unidos, se realizó otra investigación basada en casos de párkinson (60). El objetivo principal fue mapear los riesgos de dicha enfermedad (casos por cada 10.000 personas) frente a los cultivos y sus pesticidas. Los principales riesgos identificados fueron los plaguicidas utilizados en zonas de silvicultura, bosques y pastos, donde se aplicaba 2,4-D, paraquat y clorpirifos, los cuales también fueron asociados a la contaminación de fuentes de agua.

Por último, otro análisis realizado en California, Estados Unidos, estudió la vinculación entre la exposición a plaguicidas organofosforados (diazinón, clorpirifos y paration) y el párkinson, y la influencia de un polimorfismo funcional en la posición 55 en la región de codificación del gen PON1 (PON1-55). A partir de un diseño de 51 casos incidentes y controles 363 entre la población de tres condados rurales (hombres y mujeres) de California, donde los y las participantes proporcionaron una muestra de ADN e información sobre la exposición residencial a los organofosforados. Se encontró que los portadores de la variante del genotipo MM PON1-55 expuestos a organofosforados mostraron un aumento de más de 2 veces en el riesgo de la enfermedad de párkinson (para el diazinón, odds ratio = 2,2 [intervalo de confianza del 95% = 1,1-4,5] y para el clorpirifos, 2,6 [1,3-5,4]) en comparación con las personas que tenían el genotipo salvaje o heterocigoto y ninguna exposición (52).

Los investigadores concluyen que la estimación del efecto para el clorpirifos fue más pronunciada en los casos y controles de menor edad (≤ 60 años) (5,3 [1,7-16]) y que el aumento del riesgo observado entre los portadores de la variante PON1-55 para organofosforados específicos metabolizados por PON1 subrayan la importancia de considerar los factores de susceptibilidad al estudiar las exposiciones ambientales en la enfermedad de Parkinson (52).

Alteraciones del metabolismo y del sistema endocrino

Un estudio de cohorte realizado en poblaciones de Pakistán y Camerún tuvo como objetivo evaluar las posibles desregulaciones metabólicas como consecuencia de la exposición crónica a pesticidas organofosforados, partiendo de que la exposición prolongada de los seres humanos a estas sustancias podría provocar trastornos metabólicos como hipertensión arterial, hiperglucemia, sobrepeso o dislipidemia. Para ello, tomaron muestras de sangre de 300 participantes de cada país y encontraron residuos de malatión, paratión y clorpirifos en las muestras de los cameruneses, y de malatión y clorpirifos en las muestras pakistaníes (277).

A partir de estos análisis, se observó un aumento del índice de masa corporal (IMC), la insulina, la glucosa en sangre, la dislipidemia y la hipertensión en los grupos expuestos, por lo que se concluye que ambas cohortes del estudio mostraron varias desregulaciones metabólicas atribuibles a la exposición crónica a una mezcla de pesticidas organofosforados, lo que podría contribuir al establecimiento del síndrome metabólico y otras enfermedades crónicas.

Cabe aclarar que, aunque confirmaron el uso y la presencia de pesticidas organofosforados en los grupos estudiados, no se pudo abordar ciertos factores de confusión potenciales como la dieta. Por esta razón, sugieren realizar otros estudios amplios basados en la población para comprender las disfunciones metabólicas diferenciales causadas por la exposición a mezclas pesticidas organofosforados estructuralmente diferentes (277).

En otro estudio de los mismos autores (*Leonel Javeres MN. et al.*) publicado en el 2020, investigaron la desregulación pancreática y la diabetes en grupos de paquistaníes y cameruneses expuestos (n=904 hombres y mujeres adultos) a una mezcla de pesticidas organofosforados. A partir de los análisis, evidenciaron residuos de malatión, clorpirifos y paratión en las muestras de plasma y con ello los resultados arrojaron que: la acetilcolinesterasa de los glóbulos rojos se redujo significativamente en los grupos expuestos; en ambas poblaciones, las funciones pancreáticas investigadas resultaron estar estadísticamente más desreguladas que las no expuestas; la exposición a organofosforados indicó riesgo de diabetes y desregulaciones de insulina, glucemia, adiponectina, triglicéridos y TNF- α (278).

Con todo esto concluyen que los dos grupos de población expuestos mostraron una mezcla de residuos de organofosforados y desregulación pancreática y que el análisis de los datos y la regresión logística mostraron mayores riesgos de diabetes y desregulación pancreática entre los grupos expuestos, lo que lleva a la alteración de las secreciones endocrinas y exocrinas. Así las cosas, se sugiere la importancia de realizar más estudios de exposición ocupacional y ambiental con mezcla de plaguicidas y su impacto en la salud pública de la región (278).

Con base en una revisión bibliográfica realizada en 2019, los autores *Yuan X et al.* indagan sobre los efectos de los pesticidas en la microbiota intestinal, cuyo título expone que la microbiota intestinal puede ser un receptor de plaguicidas al ser una de las primeras barreras ante la ingesta de alimentos con residuos de agroquímicos. A partir de los hallazgos relacionados al pesticida clorpirifos, exponen que un ensayo *in vivo* en ratones mostró que la ingesta de esta sustancia puede promover la obesidad y la resistencia a la insulina a través de la influencia en el intestino y la microbiota intestinal. Finalmente, señalan que las consecuencias a largo plazo del consumo crónico de plaguicidas (a través de la exposición dietética) sobre la diversidad microbiana deben ser abordadas y calculadas (279).

Por otra parte, en el 2017 *De Long NE et al.*, presentan los hallazgos de una revisión sobre exposición a sustancias químicas en los primeros años de vida (en el útero y primera infancia) y riesgo de síndrome metabólico. En concreto, el estudio explora la evidencia sobre la exposición a plaguicidas como imidacloprid, clorpirifos y glifosato, entre otros (280). Entre los principales hallazgos destacaron que:

- La exposición prenatal al clorpirifos en ratas provocó hiperlipidemia e hiperinsulinemia, lo que condujo a la aparición del síndrome metabólico en la edad adulta (Slotkin TA. et al. 2005).
- La exposición aguda y crónica al clorpirifos se asocia con un aumento del peso corporal, una alteración de la homeostasis de los lípidos y un aumento de la presión arterial (Meggs WJ y Brewer KL, 2007), (Acker CI y Nogueira, 2012 CW) y (Gordon CJ y Padnos BK, 2000).
- El aumento de la síntesis y el almacenamiento de ácidos grasos se ha corroborado *in vitro* tras la exposición al clorpirifos (Howell GE et al., 2016).

Dado lo anterior, los autores concluyen que es biológicamente plausible que, en los seres humanos, la exposición al clorpirifos en las primeras etapas de la vida pueda aumentar el riesgo de trastornos metabólicos y que las exposiciones que ocurren en la vida temprana (en el útero y la primera infancia) pueden tener un efecto más profundo en el riesgo de obesidad y síndrome metabólico de por vida (280).

En relación también con las alteraciones del sistema endocrino, en Pakistán (281) se evaluó la concentración de plaguicidas en polvo y los riesgos a la salud asociados. A partir de muestras de sangre y orina en agricultores, trabajadores de fábrica, residentes urbanos y rurales se identificaron biomarcadores de efecto como butirilcolinesterasa (BuChE), LH, FSH, testosterona y estrés oxidativo. Los biomarcadores urinarios (TCPY e IMPY) se encontraron más altos en sujetos expuestos –clorpirifos y diazinón– en comparación con el control. Por tanto, los sujetos expuestos experimentaron estrés oxidativo, alteraciones endocrinas y estrés nervioso.

Enfermedades cardiovasculares

Sobre la exposición a plaguicidas como el clorpirifos y el riesgo de enfermedades cardiovasculares, se encontró dos estudios. El primero de *Dayton et al.*, realizado en el 2010, evaluó la relación entre el uso de plaguicidas y el infarto de miocardio no mortal entre las mujeres agricultoras (cohorte de 22,425), de las cuales 168 informaron de un infarto de miocardio después de la inscripción. Los resultados mostraron que seis de los 27 plaguicidas individuales evaluados se asociaron significativamente con el infarto de miocardio no mortal, incluyendo el clorpirifos (OR= 2.1, IC 95 % 1.2-3.7), el coumafos, el carbofurano, el metalaxil, la pendimetalina y la trifluralina; todos ellos con odds ratios >1.7.

Estos productos químicos fueron utilizados en <10% de los casos, y su uso estaba correlacionado, lo cual dificultó atribuir la elevación del riesgo a un pesticida específico; sin embargo, la razón de probabilidades para clorpirifos reducido fue de 3.2 a 2.2 (IC del 95% = 1.2-42). En este estudio finalmente se sugiere la necesidad de contar con futuras investigaciones sobre los plaguicidas y riesgo de infarto de miocardio entre las mujeres agrícolas (282).



El segundo estudio corresponde con una revisión sistemática desarrollada en el 2020 por *Zago AM et al.*, sobre riesgos de enfermedades cardiovasculares por exposición a pesticidas. Los resultados mostraron que la exposición laboral a los plaguicidas como el clorpirifos, coumafos, carbofurano, bromuro de etileno, mancozeb, ziram, metalaxil, pendimetalina y trifluralina se asociaron a un riesgo de 1.8 a 3.2 de infarto agudo de miocardio (283).

Afectaciones del sistema respiratorio

La **rinitis** se ha asociado al uso de plaguicidas (127), específicamente un estudio en Iowa y Carolina del norte estudió datos de 21958 agricultores (1993-1997) identificando 2 397 con rinitis (16 % expuestos). En cuanto al riesgo, estimó un OR por exposición a clorpirifos de 1.06 (IC 95 % 1.01-1.11).

Otros dos estudios de *Hoppin JA et al.* (122,284) indagaron la relación entre la exposición a pesticidas y manifestaciones de **sibilancias** en el sistema respiratorio de aplicadores de plaguicidas en Iowa y Carolina del Norte. Un total de 20 468 aplicadores, con edades comprendidas entre los 16 y los 88 años fueron incluidos, de lo cuales el 19 % informó de sibilancias en el último año y entre los plaguicidas sospechosos de provocar sibilancias, se destacó el paraquat, tres organofosforados (paratión, malatión y clorpirifos) y tiocarbamato, los cuales presentaron indicadores de riesgo elevados (OR). Para clorpirifos se reportó una OR de 1.12 (IC 95 % 1.01-1.25).

Afectaciones del sistema reproductor femenino

Por su parte, en Utah y California (214) se exploró la asociación de las concentraciones urinarias de plaguicidas y el diagnóstico de **endometriosis**, a partir de 610 mujeres expuestas a 11 pesticidas –incluido el clorpirifos–. Se estimó que en la población el riesgo de endometriosis fue de 1.06 (OR IC 95 % 0.61-1.86), estando en el grupo más alto de exposición de 3,5,6-tricloro-2- piridinol (TCPY) respecto a los más bajos; sin embargo, al comparar las categorías de TCPY se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Por tanto, se determinó que concentraciones altas de clorpirifos y otros agroquímicos pueden estar vinculadas con la endometriosis.

Genotoxicidad

Zeljezi, et al. (2009) estudiaron, mediante un diseño de casos y controles emparejado (sexo, edad y tabaquismo), el efecto de exposición a diferentes plaguicidas sobre translocación cromosómica. Para ello, incluyeron 32 trabajadores de plantas expuestos a carbofurano, clorpirifos, metalaxil y dodina (igual número para los controles). Como parte de los hallazgos se destaca un aumento observado en las roturas de cromátidas (5.2 ± 2.49) respecto a los controles (2.1 ± 0.87). La frecuencia genómica de las translocaciones también fue significativamente elevada comparando ambos grupos. Además, se encontró una correlación de rendimiento de traslocación dentro de los años dedicados a la producción de plaguicidas, lo cual representa un riesgo para la integridad del genoma. Dichas aberraciones cromosómicas –daños del genoma– pueden mostrar un riesgo de cáncer en la población expuesta (285).

e. Resumen

En la tabla 13 se detallan los principales eventos en salud identificados para el plaguicida clorpirifos, la cantidad de artículos encontrados para cada evento en relación con el plaguicida y los estudios que lo fundamentan.

Tabla 13. Eventos en salud registrados para el plaguicida clorpirifos según la revisión documental

Eventos en salud registrados para el clorpirifos	Cantidad de artículos	Referencias
Enfermedades del sistema respiratorio		
Rinitis	n=1	(Rebecca E Slager et al., 2010)
Sibilancias	n=2	(Hoppin et al., 2002, 2006)
Enfermedades del sistema endocrino		
Alteraciones endocrinas	n=1	(Waheed et al., 2017)
Cánceres		
Cáncer de colon	n=1	(Adam D. Friedman, 2013)
Cáncer de mama	n=1	(Engel et al., 2017)
Cáncer de pulmón	n=1	(Won Jin Lee et al., 2004)
Cáncer rectal	n=2	(Adam D. Friedman, 2013; Matich et al., 2021)
Carcinoma de células renales	n=1	(Andreotti et al., 2020)
Glioma	n=1	(W. J. Lee et al., 2005)
Linfoma de Hodgkin	n=1	(Karunanayake et al., 2012)
Otras enfermedades		
Párkinson	n=5	(Angelika D. Manthripragada, Sadie Costello, Myles G. Cockburn, Jeff M. Bronstein, 2014; Dhillon et al., 2008; Freire & Koifman, 2012; Gatto et al., 2009; Hugh-Jones et al., 2020)
Abortos espontáneos /partos prematuros	n=1	(Ling et al., 2018)
Afectaciones de la microbiota intestinal	n=1	(Yuan et al., 2019)
Ansiedad / depresión	n=1	(USEPA, 2020)
Desregulación pancreática y la diabetes	n=1	(Leonel Javeres et al., 2020)
Diabetes /Diabetes II	n=2	(Firmin et al., 2016; Leonel Javeres et al., 2020)
Enfermedades cardiovasculares/ Infarto de miocardio	n=2	(Dayton et al., 2010; Zago et al., 2020)
Trastorno del espectro autista (TEA)	n=3	(De Cock et al., 2012; Shelton et al., 2015; Von Ehrenstein et al., 2019)
Trastornos metabólicos como hipertensión arterial, hiperglucemia, sobrepeso o dislipidemia	n=2	(De Long & Holloway, 2017; Javeres et al., 2021)

El clorpirifos se ha asociado con enfermedades como párkinson, cáncer del riñón, cáncer de pulmón, glioma, trastorno del espectro autista, alteraciones del sistema endocrino, alteraciones en el desarrollo y el neurodesarrollo. Según los hallazgos de la revisión, debe darse especial atención a las exposiciones laborales sin protección y a las exposiciones residenciales de niños y mujeres embarazadas.

Los riesgos de exposición al clorpirifos han sido evaluados tanto de manera individual como en mezcla con otros compuestos o pesticidas. Algunos estudios también han valorado la toxicidad de los metabolitos producto de su degradación. Las investigaciones epidemiológicas incluidas han mostrado que el clorpirifos tiene cualidades neurotóxicas y genotóxicas que pueden desencadenar enfermedades crónicas a futuro, especialmente durante el desarrollo del feto.

9. Clorotalonil

a. Generalidades

Su nombre común (ISO-I) es chlorothalonil, pertenece al grupo químico benzonitrilo-clorado y su ingrediente activo es el clorotalonil. Se utiliza como fungicida para control de enfermedades en cultivos frutales (banano), de hortalizas, café, etc. Normalmente se puede encontrar bajo los siguientes nombres comerciales: Afungil, Agrichem, As Clonil, Azote Clorotalonil, Bala, Balear, Bandeco, Biomil, Bradanil, Bravo, Cadonil, Calsil, Carguil, Centauro, Clorto-B, Clortosip, Daconil, Direx, Duro, Echo, Eco, Eza, Glider, Knight, Maximus, PCB Clorotalonil, Pillarich, Prix, Ridonate, Stanfruco, Talon, Talonil, Termil H, Thalonex, Triteno, Viclor y Visclor (99).

El clorotalonil actúa principalmente como fungicida, pero también tiene cierta actividad como bactericida, microbiocida, algicida, insecticida y acaricida. Es un plaguicida no sistémico de amplio espectro. El clorotalonil está registrado en una amplia variedad de usos incluyendo cultivos de campo, hortalizas y huertos, así como para el césped; también como moho para ser añadido a la pintura y otros tratamientos de superficie. El clorotalonil está formulado en polvo, granulado (seco y dispersable en agua), polvo mojable fluido seco, concentrado fluido, material impregnado o listo para usar. Los métodos de aplicación incluyen el pulverizador manual o el esparcidor de gránulos, pulverizador manual o de gránulos; pulverizador de mochila; quimigación; pulverizador terrestre de volumen; avión; chorro de aire; equipo especial asistido por aire; tratamientos de cepillado e inmersión; pulverización sin aire, etc (286).

Se produce comercialmente desde 1969 (OMS, 1996). Su exposición ocupacional puede darse durante su producción y durante su uso como plaguicida o conservante. Los trabajadores de los cultivos pueden estar expuestos al clorotalonil por contacto dérmico e inhalación de polvo durante la aplicación y como resultado del contacto con el follaje tratado (*National Library of Medicine*, 1998a). En cuanto a la exposición de la población por su diseminación en el ambiente, el clorotalonil se ha detectado en algunos productos agrícolas crudos y alimentos en varios países en concentraciones de 0,001-7,5 mg/kg (OMS, 1996; *National Library of Medicine*, 1998a), en aguas superficiales, subterráneas y marinas (OMS, 1996; Cox, 1997; *National Library of Medicine*, 1998a), en muestras de aire interior (0,1 a 6,7 ng/m³) y en muestras de aire exterior en los mismos lugares de 0,2 a 0,8 ng/m³ (*National Library of Medicine*, 1998a) (287).

En cuanto a su potencial cancerígeno, en 1999 la IARC estableció en un informe que el clorotalonil es posiblemente cancerígeno para los seres humanos (grupo 2B). Esto a partir de ensayos biológicos (IARC, 1983), con administración oral en la dieta de tres experimentos en ratones y tres experimentos en ratas. Dichos estudios mostraron la producción de adenomas y adenocarcinomas del epitelio tubular renal en baja incidencia en ratas macho y hembra, además de tumores tubulares renales (adenomas y carcinomas) en los machos de cada especie y en las ratas hembras, así como la incidencia de papilomas y carcinomas en los machos y las hembras de cada especie. A partir de lo anterior, este organismo concluye el informe indicando que existen pruebas suficientes en animales sobre la carcinogenicidad del clorotalonil, pero que no disponen de pruebas suficientes en humanos (287).

En el contexto centroamericano y costarricense, el clorotalonil ha sido detectado en el polvo de casas y escuelas que colindan con plantaciones de banano en Limón, Costa Rica (2002). Es reconocido por provocar dermatitis de contacto en Panamá, presentar resultados de prueba de parche positiva y ser la posible causa de eritema discrómico perstans. También se han detectado residuos en alimentos en Costa Rica (particularmente en hortalizas, a inicios de los 80, 1992, 2001-2003 y 2007), en Honduras se detectó en chile dulce (1994), en Nicaragua en hortalizas (1996-1997) y en Panamá en alimentos cultivados (1994) (99).

Según datos del IRET (99), en Costa Rica se ha reportado la presencia del clorotalonil en:

- Muestras de agua superficial del Lago Arenal y sus tributarios (1987-1988).
- Agua superficial y sedimentos de canales de drenaje y ríos en plantaciones bananeras del Valle de la Estrella (1992).
- Agua superficial de la cuenca del río Suerte y del Área de Conservación Tortuguero (1993-1998) en concentraciones que representan un riesgo para los organismos acuáticos.
- Aguas del río Sarapiquí (1997); en aguas subterráneas provenientes de nacientes y pozos bajo la influencia del cultivo de piña en Pocora y Siquirres (2002-2004).
- Aguas superficiales cerca de cultivos de piña del Caribe (2007).
- Aguas superficiales utilizadas en el cultivo de helechos en Poás de Alajuela (en el 2000).
- Muestras de agua superficial luego de eventos masivos de mortalidad de fauna acuática en la región Caribe del país.
- En pelo de una población de perezosos de la zona Caribe, cerca de cultivos de banano y piña (2005-2007).
- En quebradas y en suelo de regiones hortícolas de Cartago (2006 y 2008).
- En muestras de agua y sedimento en áreas de cultivo de ornamentales y helechos de Fraijanes Alajuela (2001) luego de una intoxicación de personas.
- Muestras de agua superficial de San José de la Montaña, Heredia, en zonas de cultivo de helechos en concentraciones que alcanzaron hasta los 134 µg/L (1999-2000).
- Muestras de aire y suelo de los volcanes Barva y Poás (2004).

Según el último informe (2021) del Servicio Fitosanitario de Costa Rica sobre residuos de plaguicidas en vegetales frescos, el clorotalonil fue encontrado en muestras de vegetales frescos durante el 2020, y fue uno de los plaguicidas con mayor número de incumplimientos sobre los Límites Máximos de Residuos (LMR), con 19 inconformidades específicamente (16).

b. Eventos de salud asociados a la toxicidad aguda de clorotalonil

La toxicidad aguda para el clorotalonil está calculada en una dosis letal 50 (DL50) /CL50 oral (ratas) de >5000 mg/kg, para inhalación (ratas) 0,10 mg/L y dérmica (conejos) >2000 mg/kg. Está clasificada por la EPA como Grupo I, altamente tóxico. Se destaca su toxicidad tóxica, por la capacidad irritativa y ocular (corrosiva severa) y dérmica moderada, así como la capacidad alérgica (99).

De acuerdo con lo anterior, en la revisión documental se encontró un artículo del año 2004, de *Delgado IF et al.*, sobre uso de plaguicidas e intoxicaciones entre los agricultores del municipio de Paty do Alferes en Río de Janeiro, Brasil. La población del estudio incluyó un total de 55 adultos hombres (95 %) y mujeres (5 %). Incluyó, específicamente, la exposición a insecticidas organofosforados y fungicidas, entre los cuales se encuentran el clorotalonil y el mancozeb. Al entrevistar a esta población los síntomas mencionados con más frecuencia después de realizar una mezcla o aplicación de los plaguicidas en orden de prioridad fueron: **dolor de cabeza, mareo, disminución de la vista o vista borrosa, vértigo, irritación de piel, pérdida de apetito, temblores, vómito, crisis alérgicas (estornudos), diarrea, dolor de pecho, sequedad en la garganta y nerviosismo**. El reporte indica que el 21 % de los trabajadores afectados requirió atención médica. Finalmente, las y los autores destacan que por lo general los pesticidas se manipulan con descuido y el 92 % de los trabajadores involucrados en la mezcla, carga y fumigación de insecticidas y fungicidas no usa ropa ni equipo de protección (48).

c. Eventos de salud asociados a la toxicidad crónica de clorotalonil

Embarazo y reproducción

Greenlee AR. et al. advierten sobre los riesgos de exposición a pesticidas como el clorotalonil o mezclas de este con diferentes compuestos, ya que puede tener implicaciones en el **desarrollo durante el embarazo**; por ejemplo, observaron que la mezcla de chlorothalonil/mancozeb/diquat redujo el desarrollo del blastocisto e incrementó el porcentaje de apoptosis (muerte celular), por lo que concluyen que la exposición a pesticidas puede tener implicaciones en la **salud reproductiva humana** (230).

Se encontraron tres documentos sobre ensayos *in vivo*. Cabe destacar que estas investigaciones son recientes, pues se desarrollaron entre los años 2019-2021. Una primera investigación realizada por *Hao Y. et al.* en el 2019, estudia el efecto del clorotalonil como disruptor endocrino y genotóxico, y en consecuencia las posibles **implicaciones en el sistema reproductor femenino**, específicamente el desarrollo de los ovarios. Las distintas concentraciones a las que se sometieron los animales en estudio actuaron disminuyendo los niveles de proteínas productoras de hormonas, al mismo tiempo que aumentó los niveles del marcador de reparación de ADN y la apoptosis celular. Este estudio estableció que el clorotalonil inhibió el desarrollo de los ovarios durante la pubertad en ratones, incluso a niveles que actualmente son considerados sin consecuencias adversas para la salud de los seres humanos (288).

Otro ensayo desarrollado en el 2020 por *Da Silva J. et al.* planteó el estudio de la toxicidad materna y potencial embriotóxico de la exposición a clorotalonil y tiofanato-metilo durante el período de organogénesis. La exposición experimental a la combinación de fungicidas tiofanato de metilo y clorotalonil modifica el desarrollo embrionario en las tres dosis estudiadas, especialmente en el proceso de osificación. Esto evidenció que la incidencia de anomalías esqueléticas se incrementó en los tres grupos expuestos a fungicidas, por lo que concluyeron que la exposición al clorotalonil y al tiofanato-metilo afecta el **desarrollo prenatal e induce toxicidad materna** (289).

Afectaciones metabólicas

La investigación de *Wang Y. et al.*, elaborada en el 2021, consideró las afectaciones metabólicas del clorotalonil solo y en combinación con procymidone. En específico, observaron que los niveles de glucosa, triglicéridos (TG) y la expresión génica relacionada con el metabolismo de los glucolípidos cambiaron significativamente. Además, el clorotalonil y procymidone reportaron **daño hepático, alteración de la estructura de la microbiota intestinal y de la función de la barrera intestinal asociada con el trastorno del metabolismo de los glucolípidos** (290).

Asma y dermatitis

Se encontró un estudio de reporte de casos efectuado por *Draper A. et al.* del 2003, asociado a la exposición ocupacional a los fungicidas fluazinam y clorotalonil. Se reportó un caso de **asma** (confirmado por pruebas de inhalación) atribuido a una suspensión de clorotalonil en uso comercial. Se trató de un hombre adulto de 53 años, no fumador, con antecedentes de rinitis estacional y atopia, quien había trabajado durante 13 años en la misma planta de fungicidas. Los antecedentes, el patrón relacionado con el trabajo y las respuestas a las pruebas de inhalación específicas indicaron que el asma fue el resultado de una respuesta de hipersensibilidad a los fungicidas inhalados en el trabajo. Asimismo, se reportaron cuatro informes de **dermatitis de contacto, y un informe de urticaria de contacto y anafilaxia atribuibles** al clorotalonil, cuyos casos de dermatitis fueron confirmados mediante pruebas de parche. Las pruebas reglamentarias demostraron que el fungicida tiene potencial de ser un sensibilizante cutáneo débil y estos compuestos pueden inducir reacciones inmunológicas específicas en las vías respiratorias, así como en la piel (88).

Otra indagatoria publicada en el 2002 (89), sobre trabajadores de cultivos de banano en Panamá, presentó asociaciones entre la exposición a pesticidas y la dermatitis. Este estudio observó una población de 281 trabajadores y trabajadoras compuesta por 244 hombres (86.8 %) y 37 mujeres (13.2 %). De ellos, 227 hombres eran trabajadores de campo, expuestos a varios plaguicidas, entre ellos la ametrina, maneb, clorotalonil, etc. Las lesiones clínicas de 216 pacientes resultaron ser **dermatitis de contacto irritante** y las reacciones más frecuentes fueron a los fungicidas como el clorotalonil (51.4 %), tiabendazol (12.8 %), imazalil (10.2 %) e hidróxido de aluminio (10.2 %). De acuerdo con el análisis de casos, 35 pacientes (13 %) presentaron eritema discrómico (EDP) y todas las pruebas de parche por clorotalonil fueron positivas. Las personas autoras subrayan, además, que entre 1989-1992 la tasa de incidencia de la dermatitis de contacto en trabajadores del banano en Changuinola fue un promedio de 11 por cada 1000. De acuerdo con esto, concluyen que la mayoría de los casos de dermatitis estuvieron asociados con exposiciones a fungicidas y que ciertamente el clorotalonil es un potente irritante y alérgeno.

Por otra parte, se encontraron dos ensayos *in vitro* que establecen relaciones de la exposición al clorotalonil con irritaciones o **afectaciones de la piel humana**. Un estudio de *Xu W. et al.* analiza el metabolito del Clorotalonil 4-OH-CHT (4-hydroxychlorothalonil) y la probabilidad de causar enfermedades **inflamatorias de la piel**. Concluyen que la acumulación de 4-OH-CHT es tóxica para las células de la piel humana al intervenir en procesos metabólicos de estas las células (90).

Cáncer

En relación con la toxicidad crónica y a largo plazo del clorotalonil, la EPA lo ha categorizado en el grupo B2 como probable carcinógeno humano y la IARC como posible carcinógeno. Se ha identificado positivo por genotoxicidad (aberraciones cromosómicas) y se ha relacionado a otros efectos crónicos como cambios en el volumen renal, edema de párpados superiores, eritema discrómico perstans, fotosensibilidad y fotoalergia. Según la Unión Europea, es muy tóxico por inhalación, irrita las vías respiratorias, tiene posibles efectos carcinógenos, está asociado al riesgo de lesiones oculares graves y posibilidad de sensibilización en contacto con la piel (99).

Narayanan KB. et al. realizaron una revisión sobre los mecanismos mediante los cuales algunos pesticidas pueden desencadenar en cáncer y se presentan datos específicos de las evidencias de carcinogenicidad del clorotalonil (291):

- *Mozzachio, A.M. et al.* (2008): La carcinogenicidad del clorotalonil se evaluó en roedores, y los estudios han mostrado evidencias de carcinomas, adenomas tubulares renales y tumores de estómago.
- *Tessier, D.M. et al.* (2001): El clorotalonil regula al alza la expresión de la tirosina quinasa ErbB-2 y la MAP quinasa, lo que conduce a la proliferación celular en una línea celular de cáncer de próstata.
- *Wilkinson, C.F. et al.* (1996): Se cree que la producción de derivados del tiol es responsable de la toxicidad observada en los riñones.
- *Kleinstreuer, N.C. et al.* (2013): El clorotalonil se considera no genotóxico, pero está clasificado como “probable” carcinógeno humano por todas las vías de exposición.
- *Rakitsky, V.N. et al.* (2000): También puede actuar como inductor del citocromo P-450 con la formación de ROS y la proliferación de peroxisomas, lo que aumenta el riesgo subsiguiente de desarrollo de tumores.

En el 2021, el estudio de Lombardi C. et al. realizado en el estado de California, Estados Unidos (292), analizó el riesgo de exposición a pesticidas de mujeres embarazadas que habitaban cerca de zonas agrícolas. Esto, con el fin de analizar las probabilidades de que los niños expuestos durante el embarazo desarrollen **tumores en el sistema nervioso central** (cáncer de cerebro) en edades tempranas.



A través de un estudio de casos y controles compuesto por 667 casos de tumores del sistema nervioso central infantil y 123.158 controles, las personas investigadoras encontraron que para el clorotalonil se mostraron riesgos elevados para todos los astrocitomas, astrocitomas difusos y meduloblastomas, con una OR de 1.78 (IC 95 % 1.15-2.76). A raíz de ello observan que la proximidad residencial a aplicaciones agrícolas durante el embarazo puede aumentar el riesgo de tumores del sistema nervioso central infantil.

Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)

Un proyecto llamado “Estudio sobre la Salud agrícola”, desarrollado en Iowa y Carolina del Norte, Estados Unidos, impulsó el análisis de los riesgos por exposición a pesticidas y la **gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)** (293). El estudio detectó GMSI en el suero de 38 (5.6 %) de los 678 participantes, hombres entre los 30 y 94 años aplicadores de plaguicidas. Entre los participantes del estudio mayores de 50 años (n= 555), se encontró que 38 tenían GMSI, lo que arroja una prevalencia del 6.8 % (IC 95 % 5.0-9.3) en comparación con una muestra de hombres del estado de Minnesota.

Asimismo, se observó un mayor riesgo de prevalencia de GMSI entre los usuarios del insecticida clorado dieldrín 5.6 veces (IC 95 % 1.9-16.6), la mezcla fumigante de tetracloruro de carbono / disulfuro de carbono 3.9 veces (IC 95 %, 1.5 a 10.0) y el fungicida clorotalonil 2.4- (IC 95 % 1.1-5.3). En resumen, esto determinó que la prevalencia de GMSI entre los aplicadores de pesticidas fue el doble del que presenta una muestra poblacional de hombres de Minesota; además, después de realizar ajustes por la influencia del uso de otros plaguicidas con potencial de confusión, el riesgo excesivo de prevalencia de GMSI con el uso de dieldrín y clorotalonil no se atenuó y siguió siendo significativo (293).

d. Resumen

En la tabla 14 se detallan los principales eventos en salud identificados para el plaguicida *Clorotalonil*, la cantidad de artículos encontrados para cada evento en relación con el plaguicida y los estudios que lo fundamentan.

Tabla 14. Eventos en salud registrados para el plaguicida clorotalonil según la revisión documental

Eventos en salud registrados para el clorotalonil	Cantidad de artículos	Referencias
Enfermedades del sistema respiratorio		
Asma	n=1	(Draper et al., 2003)
Enfermedades del sistema endocrino		
Afectación sistema reproductivo femenino	n=1	(Hao et al., 2019)
Reproducción humana	n=1	(Greenlae et al., 2004)
Cánceres		
Cáncer de cerebro	n=1	(Lombardi et al., 2021)
Cáncer de próstata	n=1	(Narayanan et al., 2015)
Carcinoma de células renales	n=1	(Narayanan et al., 2015)
Tumor del sistema nervioso central infantil	n=1	(Lombardi et al., 2021)
Otras enfermedades		
Afectaciones de la microbiota intestinal	n=1	(Y. Wang et al., 2021)
Daño hepático	n=1	(Y. Wang et al., 2021)
Desarrollo prenatal	n=2	(Da Silva et al., 2020; Greenlae et al., 2004)
Dermatitis	n=3	(Draper et al., 2003; Penagos, 2002; Xu et al., 2020)
Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)	n=1	(Landgren et al., 2009)
Riesgos en la salud reproductiva femenina	n=1	(Hao et al., 2019)
Trastornos metabólicos como hipertensión arterial, hiperglucemia, sobrepeso o dislipidemia	n=1	(Y. Wang et al., 2021)

Las valoraciones de exposición al clorotalonil han sido de manera individual y en conjunto con otros plaguicidas. Algunos estudios también han valorado la toxicidad de los metabolitos producto de su degradación. Las investigaciones epidemiológicas encontradas han mostrado que el clorotalonil tiene cualidades irritativas y alérgicas que pueden producir dermatitis y afectaciones al sistema respiratorio (alergias y asma).

El clorotalonil también es considerado como un probable carcinogénico debido a la alteración de procesos metabólicos del cuerpo y las células. Se destacan tres estudios relativos a dermatitis; además, en lo relativo al cáncer, se presentan cuatro estudios diferentes (cerebro, próstata, células renales y tumor del sistema nervioso central). Por otra parte, según los hallazgos de la revisión debe prestarse especial atención a las exposiciones laborales sin protección y a las exposiciones residenciales de niños y mujeres embarazadas.

10. Carbendazim

a. Generalidades

El carbendazim es un ingrediente activo de acción fungicida; pertenece al grupo químico benzimidazol. Entre sus principales usos se destacan los siguientes: control de enfermedades fungosas en muchos cultivos. Para efectos comerciales se le llama Afin, Bavistin, Biocarben, Carben, Carbendazim, Cozaid, Crizeb, Crotonox, Curacarb, Delsene, Derosal, Eminol, Fedecoop Carbendazina, Ficarbem, Karbenzim Plus, Luxazim, Pandazim, Pillarstin, Serinale y Zundazim (100).

Es importante considerar su toxicidad. Al respecto de la tópic se destaca: capacidad irritativa ocular positiva (moderada); dérmica positiva (leve); capacidad alérgica (leve). Por su parte, para la toxicidad crónica y a largo plazo se ha vinculado –con necesidad de profundizar– a teratogenicidad, mutagenicidad, carcinogenicidad (100).

La EPA, en “*Reregistration Eligibility Decision Thiophanate-Methyl*”, detalla que puede ser considerado de baja toxicidad aguda, no obstante, describe que causa efectos en el hígado y la tiroides. Adicionalmente, señala que en estudios realizados con animales ha sido clasificado como probable carcinógeno humano y que también se ha demostrado que causa efectos adversos en los testículos. Por último, advierte lo preocupante que es el riesgo para los trabajadores de plaguicidas, particularmente mezcladores, cargadores, aplicadores y trabajadores de campo que entran en contacto con follaje, cultivos y césped después de la aplicación de este pesticida (294).

En Rupandehi, Nepal, se evaluó los residuos de plaguicidas en vegetales y el riesgo de salud en las personas. En total, 23 plaguicidas (organofosforados, organoclorados, acaricidas, fungicidas y insecticidas de origen biológico) se analizaron en los tres principales cultivos de hortalizas del sur de Nepal: 27 berenjenas, 27 chiles y 32 muestras de tomate (295).

Los plaguicidas detectados con mayor frecuencia en estos vegetales, que excedían los Límites Máximos de Residuos (LMR) de la Unión Europea (UE), fueron carbendazim y clorpirifos. La exposición alimentaria acumulada mostró un Hazard Index más alto para organofosforados (Hazard Index > 83). Cabe destacar, finalmente, que el proceso de evaluación de riesgos se llevó a cabo con base al riesgo de la European Food Safety Authority (EFSA) (295).

Por su parte, en el continente africano, *Gabriel M. Marete et al.* (2020), en “*Occurrence of pesticides residues in French beans, tomatoes, and kale in Kenya, and their human health risk indicators*”, señalan que los niveles de residuos de plaguicidas generalmente eran extremadamente bajos y cumplían con los LMR establecidos por la UE y otros países, excepto el carbendazim y el metalaxil en los frijoles franceses, pues si bien no planteó ninguna preocupación para la salud humana, su presencia en estos vegetales no puede ignorarse, ya que la exposición a largo plazo aún puede causar riesgos para la salud (296).

En Francia, se valoró la exposición alimentaria crónica de lactantes y niños pequeños a residuos de plaguicidas, en frutas, verduras y colados. Se detalla que existe la necesidad de efectuar nuevas encuestas de consumo para apoyar el riesgo de exposición combinada a múltiples productos químicos y para evaluación del riesgo acumulativo, con el fin de proponer riesgos más relevantes (296).

b. Eventos de salud asociados a la toxicidad de carbendazim

Al sur de India se evaluó el estado de salud de las trabajadoras (las mujeres aportan el 50 % de la fuerza laboral total en el sector de las plantaciones de té) expuestas a plaguicidas en plantaciones de té, con el fin de evaluar los niveles de plaguicidas en el ambiente de trabajo. Se realizó un estudio transversal (n = 204) para evaluar las quejas de salud entre trabajadoras expuestas (n= 116) y mujeres no expuestas (n= 88) utilizando un cuestionario prediseñado. Este estudio documentó la alta prevalencia de **dolor de espalda, dolor de cuello, dolor de cabeza, ansiedad, irritabilidad, visión borrosa, sudoración profusa, irritación ocular y lágrimas, así como asma y alergias** (297).

Aborto y salud en neonatos

Se hallaron estudios sobre exposiciones ocupacionales. En primer lugar, el trabajo de *Grazia PETRELL et al.* (2003) exploró la asociación entre la exposición a plaguicidas (incluidos los disruptores endocrinos) de los trabajadores de invernaderos y el **aborto espontáneo** en sus esposas. Se comparó un grupo de trabajadores expuestos con un grupo no expuesto, al sur de Italia. El riesgo de aborto espontáneo se evaluó mediante un modelo de regresión logística. El modelo de regresión logística confirmó un mayor riesgo de aborto espontáneo (OR 11.8, IC 95 % 2.3-59.6) (298).

En Kumaun University, India, se realizaron experimentos para investigar los efectos sobre la salud de ratas hembra preñadas expuestas a los pesticidas glifosato y carbendazim. La hipótesis probada en esta investigación es que la exposición a plaguicidas durante el **embarazo provoca efecto tóxico** sobre la bioquímica sérica de las ratas hembra embarazadas y causa **daño estructural al riñón y piel de recién nacidos**. Este estudio concluyó que tanto el glifosato y el carbendazim son tóxicos para las mujeres durante su período de gestación y que el crecimiento del embrión puede verse afectado durante este período. Se recalca que una investigación adicional es necesaria para explorar las causas de los defectos de nacimiento después de la exposición materna a plaguicidas (299).

Reproducción

En relación con este tema, se analizó la información de 184 trabajadores de invernaderos; en específico, se consideró a 48 trabajadores que estuvieron expuestos a pesticidas en el primer embarazo de sus cónyuges y a 136 no expuestos. En particular, en los 48 expuestos, 30 trabajadores informaron haber estado expuestos al benomilo y 6 a los plaguicidas relacionados con carbendazim. Entre ellos se observó un total de 5 abortos espontáneos. Estos hallazgos sugieren que la exposición ocupacional a plaguicidas podría tener un efecto adverso sobre la **salud reproductiva de la pareja**, sin embargo, estos hallazgos deben considerarse con precaución, especialmente debido al pequeño tamaño de la muestra que reduce la precisión del riesgo estimado (298).

Por su parte, *Zhou* (2015) muestra los efectos de benomyl y carbendazim en las células placentarias y sugiere que los fungicidas de bencimidazol implican un riesgo potencial para la reproducción humana. Demostró que ambos inhibieron la viabilidad celular, produjeron alteración de la distribución del ciclo celular normal y apoptosis estimulada de células de trofoblasto humano HTR-8. Se considera que este es el primer estudio que proporciona evidencia de que el benomil y carbendazim tienen efectos nocivos sobre células de trofoblasto humano (300).

Cáncer

En Brasil, se valoró el potencial **carcinogénico** de carbendazim y sus metabolitos, mediante el tratamiento estadístico de los parámetros electrónicos obtenidos. A través de un tratamiento estadístico multivariado con Análisis de Componentes Principales (ACP) fue posible correlacionar descriptores electrónicos con potencial carcinogénico. ACP es una técnica estadística que permite interpretar la estructura de un conjunto de diversos datos de las respectivas matrices de varianzas, covarianzas o correlaciones entre los parámetros considerados. Se obtuvo evidencia que muestra que el carbendazim muestra actividad carcinogénica (301).

Por otro lado, *Silva* (2014) sostiene que a pesar de los datos limitados en la literatura sobre carcinogenicidad de carbendazim, los estudios en animales muestran que puede dañar el sistema hepático, afectan la producción de hormonas que causan anomalías de diferenciación sexual y reproducción (sistema endocrino) y pueden causar alteraciones cromosómicas con anomalías en el número de cromosomas en células, tanto *in vitro* como *in vivo* (301).

Otros

En “*Pesticide Residues on the External Surfaces of Field Crop Sprayers: Occupational Exposure*” (Inglaterra), se realizó un muestreo de guantes de algodón, con el fin de analizar la exposición del operador como resultado de tres operaciones típicas: entrar y trabajar en la cabina, manejo general del pulverizador y prácticas de mantenimiento. Se detectó carbendazim > 1 mg por par de guantes de algodón, pero en general había variabilidad en los niveles de residuos entre los compuestos y dentro de ellos.

Los resultados del estudio demuestran que los residuos en los pulverizadores pueden ser más significativos en términos de exposición ocupacional de lo que se pensaba antes, especialmente cuando los tractores se utilizan para otras tareas en la finca, particularmente aquellas que no requerirían el uso de guantes. Además, se indica que podrían hacerse esfuerzos para examinar los factores que afectan la eliminación de residuos durante la limpieza para mejorar la eficiencia de los métodos de descontaminación actuales (302).

c. Resumen

En la tabla 15 presentada a continuación, se detallan los principales eventos en salud identificados para el plaguicida carbendazim, la cantidad de artículos encontrados para cada evento en relación con el plaguicida y los estudios que lo fundamentan.

Tabla 15. Eventos en salud registrados para el plaguicida carbendazim según la revisión documental

Eventos en salud registrados para el carbendazim	Cantidad de artículos	Referencias
Enfermedades del sistema endocrino		
Reproducción humana	n=2	(Hu et al., 2017; Petrelli et al., 2003)
Cánceres		
Cáncer de hígado	n=1	(Silva et al., 2014)
Cáncer neuroendocrino	n=1	(Silva et al., 2014)
Otras enfermedades		
Abortos espontáneos /partos prematuros	n=1	(Petrelli et al., 2003)
Desarrollo prenatal	n=2	(Hu et al., 2017; Upadhyay et al., 2019)

Al respecto del carbendazim, fue posible observar valoraciones por riesgos asociados a exposiciones ocupacionales, tanto por exposición vía ingesta como por residuos en superficies externas. La relevancia de los resultados obtenidos invita a la gestión de políticas basadas en el principio de precaución y procesos educativos. De este plaguicida, únicamente fue posible valorar siete artículos; cinco de ellos, por cierto, se vinculan a aspectos relativos a reproducción humana, abortos espontáneos y desarrollo prenatal.

Resumen de los plaguicidas consultados

A manera de resumen, en las siguientes tablas 16, 17, 18, 19 y 20 se presentan los eventos en salud identificados en relación con la exposición a los plaguicidas en estudio. Según los hallazgos se destacan los tipos de afectación, los eventos en salud específicos y el registro de la respectiva referencia en función de cada uno de los plaguicidas en estudio.

Tabla 16. Cantidad de artículos relacionados a enfermedades –por tipo– según plaguicida, de acuerdo con la revisión documental

Generalidades	Detalle	Mancozeb	Glifosato	Paraquat	Diazinón	2.4-D	Terbufos	Diurón	Clorpirifos	Clorotalonil	Carbendazim
Enfermedades respiratorias	Tabla 4		n=1	n=8	n=2	n=1			n=3	n=1	
Disrupción endocrina / enfermedades endocrinológicas	Tabla 5	n=3	n=2	n=1	n=2				n=1	n=2	n=2
Cáncer	Tabla 6	n=5	n=5	n=7	n=12	n=7	n=7		n=7	n=2	n=1
Párkinson	Tabla 7		n=1	n=35	n=3		n=1		n=5		
Otros eventos de salud	Tabla 7	n=3	n=12	n=11	n=3	n=3			n=8	n=8	n=3

Los eventos en salud registrados se agruparon en cinco grandes grupos: enfermedades asociadas al sistema respiratorio, afecciones del sistema endocrino, cánceres, otros eventos en salud y el párkinson, que se destaca como una enfermedad de importancia en el tema. Es de notar que, de los diez plaguicidas en estudio, nueve de ellos registraron eventos específicos en salud, mientras que el diurón solamente reportó estudios asociados a la contaminación ambiental. En las siguientes tablas 17-20, se desagrega cada uno de estos grupos.

Tabla 17. Cantidad de artículos relacionados con enfermedades respiratorias según plaguicida, de acuerdo con la revisión documental

Generalidades	Mancozeb	Glifosato	Paraquat	Diazinón	2.4-D	Terbufos	Diurón	Clorpirifos	Clorotalonil	Carbendazim
Asma			n=1 (184)						n=1(88)	
Bronquitis crónica			n=1 (189)							
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica			n=1 (184)							
Insuficiencia respiratoria			n=1 (190)							
Rinitis		n=1(127)	n=3 (64,68,69)	n=2 (127,202)				n=1(127)		
Sibilancias			n=3 (122,187,188)					n=2 (74,75)		
Tos crónica			n=1 (188)							

Nota: Entre paréntesis aparecen las referencias en formato Vancouver.





Tabla 18. Cantidad de artículos que relacionan las enfermedades endocrinológicas según plaguicida, de acuerdo con la revisión documental

Generalidades	Mancozeb	Glifosato	Paraquat	Diazinón	2.4-D	Terbufos	Diurón	Clorpirifos	Clorotalonil	Carbendazim
Afectación sistema reproductivo femenino	n=1 (106)								n=1 (288)	
Disrupción endocrina		n=1(121)		n=1 (214)						
Infertilidad masculina		n=1(132)								
Hipotiroidismo	n=2 (103,104)		n=1 (103)	n=1 (39)						
Hipertiroidismo	n=2 (103,104)		n=1 (103)							
Reproducción humana									n=1 (230)	n=2(48,84)
Alteraciones endocrinas								n=1 (281)		

Nota: Entre paréntesis aparecen las referencias en formato Vancouver.

Tabla 19. Cantidad de artículos que relacionan los cánceres según plaguicida, de acuerdo con la revisión documental

Generalidades	Mancozeb	Glifosato	Paraquat	Diazinón	2,4-D	Terbufos	Diurón	Clorpirifos	Clorotalonil	Carbendazim
Cáncer de cerebro			n=1 (195)						n=1 (292)	
Cáncer de colon						n=1 (244)		n=1 (275)		
Cáncer de mama				n=1 (208)	n=1 (231)	n=2 (245,246)		n=1 (246)		
Cáncer de hígado										n=1 (301)
Cáncer de ovario				n=1 (208)						
Cáncer de piel			n=2 (95,96)							
Cáncer de próstata					n=1 (231)	n=3 (97,98,99)			n=1 (291)	
Cáncer de pulmón				n=3 (31,33)				n=1 (35)		
Cáncer de tiroides				n=1 (208)						
Cáncer hematológico				n=1 (36)						
Cáncer neuroendocrino										n=1 (301)
Cáncer oral					n=1 (233)					
Cáncer rectal						n=1 (244)		n=2 (244,275)		
Carcinoma de células renales			n=1 (196)					n=1 (196)	n=1 (291)	
Glioma								n=1 (195)		
Leucemia	n=1 (34)			n=3 (33,35,36)						
Leucemia infantil			n=1 (194)							
Leucemia linfocítica aguda			n=1 (194)							
Leucemia linfocítica crónica						n=1 (204)				
Linfoma de Hodgkin	n=1 (34)			n=1 (276)	n=1 (276)			n=1 (276)		
Linfoma no Hodgkin	n=1 (34)	n=2 (37,38)	n=2 (47,48)	n=5 (39,40,41,42,43)	n=4 (37,44-46)	n=2 (123,204)				
Linfoma difuso de células B grandes		n=2 (78,108)	n=1 (48)							
Linfoma folicular			n=1 (48)	n=1 (104,109)						
Mieloma múltiple		n=1 (121)				n=1 (204)				
Melanoma cutáneo	n=2 (107,111)	n=1 (111)								
Sarcoma de tejidos blandos				n=1 (209)						
Tumor cerebral maligno primario	n=1 (108)									
Tumor del sistema nervioso central	n=1 (109)									
Tumor del sistema nervioso central infantil									n=1 (292)	

Nota: Entre paréntesis aparecen las referencias en formato Vancouver.



Tabla 20. Cantidad de artículos que relacionan eventos en salud según plaguicida, de acuerdo con la revisión documental

Generalidades	Mancozeb	Glifosato	Paraquat	Diazinón	2,4-D	Terbufos	Diurón	Clorpirifos	Clorotalonil	Carbendazim
Párrkinson		n=1 (49)	n=35 (53)(54)(55) (56) (57) (58)(59)(60) (61) (61)(62)(63)(64) (65)(66) (67)(68)(69) (70)(71)(72)(73)(74)(75) (76)(77)(78)(79)(80) (81) (82)(83)(84)(85) (86)(87)	n=3 (50–52)		n=1 (251)		n=5 (49,50,122, 133) (56)		
Abortos espontáneos /partos prematuros		n=5(121,128–131)	n=2(131,162)					n=1(131)		n=1 (298)
Afectaciones de la microbiota intestinal								n=1(279)	n=1(290)	
Alzheimer			n=2 (181,182)							
Anemia aplásica			n=1(183)							
Ansiedad / depresión		n=1(121)		n=1(210)				n=1(260)		
Artritis reumatoide	n=2 (47,48)	n=1 (47)								
Bajo peso al nacer				n=1(212)						
Daño hepático		n=2(121,132)							n=1(290)	
-Daño renal		n=2 (132,133)	n=5 (133,176–179)							
-Enfermedad renal crónica										
-Enfermedad renal en etapa terminal										
- Enfermedad crónica renal no tradicional										
Defectos del tubo neural	n=1 (105)									

Generalidades	Mancozeb	Glifosato	Paraquat	Diazinón	2,4-D	Terbufos	Diurón	Clorpirifos	Clorotalonil	Carbendazim
Desarrollo prenatal									n=2 (230,289)	n=2 (50,299)
Desregulación pancreática y la diabetes								n=1 (278)		
Dermatitis									n=3 (88-90)	
Diabetes / Diabetes II					n=2 (235,236)			n=2 (269,278)		
Diabetes Mellitus Gestacional				n=1 (213)						
Enfermedades cardiovasculares/ Infarto de miocardio					n=1 (236)			n=2 (282,283)		
Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)									n=1 (293)	
Infertilidad masculina		n=1 (132)	n=1 (175)							
Problemas auditivos		n=1 (134)								
Riesgos en la salud reproductiva femenina	n=1 (106)								n=1 (288)	
Trastorno del espectro autista (TEA)		n=1 (125)		n=1 (126)				n=3 (126,273,274)		
Trastornos metabólicos como hipertensión arterial, hiperglucemia, sobrepeso o dislipidemia								n=2 (277,280)	n=1 (290)	

Nota: Entre paréntesis aparecen las referencias en formato Vancouver.



Consideraciones finales de la
SECCIÓN 1

A partir de la revisión de literatura global, se pudo recopilar una serie de artículos científicos que brindan evidencia y fundamento teórico sobre los posibles efectos en la salud humana por la exposición directa e indirecta a los plaguicidas, especialmente aquellos seleccionados para este estudio. Esta evidencia reúne diferentes diseños epidemiológicos y ensayos biológicos realizados en diferentes latitudes –a nivel global, regional y nacional–. Entre los países y regiones que reportaron estudios sobre la temática, se pueden destacar los Estados Unidos, Europa, el Sudeste Asiático y Latinoamérica.

Cabe destacar que los análisis de la exposición directa a plaguicidas se basan principalmente en poblaciones ocupacionalmente expuestas, y los estudios de exposición indirecta tienen que ver con poblaciones que habitan zonas cercanas a los cultivos, por contaminación ambiental (fuentes de agua y la calidad del aire) y, en menor medida, por consumo de residuos de plaguicidas en alimentos. Además, es importante mencionar que las poblaciones de especial atención son las mujeres embarazadas, la población infantil y personas en condición de vulnerabilidad socioeconómica que no están debidamente capacitadas sobre el uso y los riesgos de exposición a estas sustancias.

De los eventos en salud relacionados con el sistema respiratorio, la rinitis fue el que se registró en cinco de los plaguicidas, a saber, el glifosato, diazinón 2,4-D, clorpirifos y, especialmente, el paraquat, para el cual se identificó tres estudios relacionados. Aunado a lo anterior, en términos comparativos el paraquat fue el plaguicida que registró más eventos en salud asociados al sistema respiratorio, ya que presenta al menos un estudio para cada una de las enfermedades identificadas, entre las cuales se destacan la rinitis y las sibilancias. En términos generales, se debe decir que, de trece estudios encontrados para las enfermedades respiratorias, ocho de ellos tienen que ver con el paraquat.

Sobre las afectaciones del sistema endocrino, cabe resaltar que siete plaguicidas (glifosato, diazinón, clorpirifos, clorotalonil, paraquat, carbendazim y mancozeb) presentan al menos un estudio referente a este tipo de alteraciones. De estos plaguicidas se destaca el mancozeb, el cual presenta cinco estudios diferentes; cuatro de ellos tienen que ver con la glándula de la tiroides (hipotiroidismo-hipertiroidismo). Sumado a lo anterior, es de notar que, de las doce investigaciones identificadas para las alteraciones del sistema endocrino, cinco de ellas se refieren al mancozeb.

En relación con los principales hallazgos sobre los plaguicidas y el cáncer, se ha de remarcar que la mayoría de los estudios recopilados en la revisión corresponden a este tipo de patología, es decir, cuarenta y cinco artículos hacen referencia al efecto cancerígeno de los plaguicidas en estudio. En este sentido, los nueve plaguicidas presentan eventos relacionados con el cáncer, los cuales registraron un total de veintinueve eventos asociados a cánceres de diferente índole. Por ejemplo, el cáncer de mama reportó estudios en cuatro plaguicidas (diazinón, terbufos, 2,4-D y clorpirifos); para el linfoma no Hodgkin se identificaron

quinze artículos y fue asociado a seis de los plaguicidas en estudio (glifosato, diazinón, terbufos, 2,4-D, mancozeb, paraquat), de los cuales se destacan el diazinón y 2,4-D con un reporte de cinco y cuatro investigaciones, respectivamente.

Sobre este punto se debe resaltar también que, de los veintinueve eventos relacionados con el cáncer, diez se refieren a diferentes tipos de cáncer hematológico, entre los cuales se destacan las leucemias y los linfomas. Asimismo, esto se vio reflejado en que veintitrés artículos de los cuarenta y cinco recopilados, tienen que ver con algún tipo de cáncer de la sangre.

En cuanto a los plaguicidas, el diazinón fue la sustancia que presentó más eventos en salud relacionados con el cáncer, específicamente diez de veintinueve eventos. En segundo lugar, se ubicó el paraquat con 8 eventos y en tercer lugar los plaguicidas terbufos, 2,4-D y clorpirifos con siete eventos asociados al cáncer. Sobre el diazinón, se resalta que también fue el plaguicida con mayor cantidad estudios relacionados con cáncer, en total catorce estudios, de los cuales cinco se asocian al estudio del linfoma no Hodgkin.

Como se pudo observar, los plaguicidas que registran más eventos en salud (y clasificados como “otros”) son el clorpirifos, el glifosato y el clorotalonil. El glifosato se ubica en los primeros lugares; le siguen el clorpirifos, con nueve eventos, así como el clorotalonil, con un total de siete. Estos conciben particularmente con tres enfermedades: párkinson, abortos espontáneos, ansiedad y depresión y trastorno del espectro autista (TEA).

Sobre otras enfermedades o eventos en salud asociados a los plaguicidas en estudio, la enfermedad de Parkinson sobresalió entre los demás eventos reportados, pues de los nueve plaguicidas analizados, cinco registraron estudios en relación con dicha enfermedad (glifosato, paraquat, diazinón, terbufos y clorpirifos). Este hallazgo se fundamenta en cuarenta estudios recopilados, de los cuales treinta y cinco corresponden al paraquat, cinco al clorpirifos y tres al diazinón.

Por otro lado, los abortos espontáneos también se consideran de importancia en el caso del glifosato, el paraquat, el carbendazim y el clorpirifos. Esto queda representado por un hallazgo de siete estudios entre todos los plaguicidas; sin embargo, cabe aclarar que cinco estudios se refieren al glifosato. Asimismo, el daño renal se destaca para el paraquat, con un total de cinco estudios asociados.

A la luz de esta revisión, se considera crucial seguir estudiando los eventos en salud asociados a la exposición aguda y crónica de los plaguicidas, considerando las intoxicaciones accidentales, ocupacionales, intencionales y/u otras. Lo anterior, debido a que las patologías identificadas representan una carga sanitaria, social y económica para los Estados y muchas veces suelen invisibilizarse por dar prioridad a los intereses –sociales y económicos– del sector agrícola, sin tomar en cuenta las consecuencias en el bienestar y calidad de vida de las personas expuestas directa o indirectamente.

SECCIÓN 2

Estado de la cuestión sobre
plaguicidas y eventos en
salud en Costa Rica



Plaguicidas y salud en Costa Rica

La presente sección incluye estudios desarrollados con información del territorio nacional y publicados durante el período 2000-2020; principalmente sobre los efectos en la salud, las exposiciones laborales y residenciales, así como aspectos relacionados con la contaminación ambiental y las condiciones sociopolíticas en las que se da esta relación. Se realizó con base en dos procesos: el primero de ellos consistió en la incorporación de la literatura recomendada, a partir de la consulta a personas expertas, y el segundo recopiló una serie de publicaciones referentes a plaguicidas y sus implicaciones en la salud y el ambiente en Costa Rica.

Esta sección se organiza en tres partes: elementos socioambientales, plaguicidas según zona y cultivo y eventos en salud según estudios realizados en el país. Adicionalmente, y a modo de síntesis, se presenta la tabla: “*Resumen de investigaciones vinculadas a eventos en salud, realizadas en el contexto nacional publicadas en el periodo 2000-2020*” [Tabla 21] con las respectivas consideraciones finales.

1. Elementos socioambientales

La intención de colocar en perspectiva la dimensión socio-ambiental se debe a que trastoca variables demográficas, geográficas, de género y ocupación a nivel país, pero, de manera diferenciada, para la provincia limonense. Se logró recabar estudios desde el inicio de la década de 2000, que incluyen al banano y sus efectos genotóxicos, pues implica una de las actividades agrícolas en donde se producen mayor cantidad de intoxicaciones y problemas de salud en sus trabajadores (303).

Con base en datos del Ministerio de Salud (2003), se destacó que en los años 1999 y 2002 la tasa de incidencia de intoxicaciones promedio en Costa Rica fue del 17.6 %, mientras que en la provincia de Limón fue de 31.6 %, la segunda más elevada del país, por debajo solo de Puntarenas (41.6 %) (304). En Talamanca, el monocultivo a gran escala fue identificado como uno de los problemas más importantes que conducen a los riesgos de los plaguicidas, tanto para dicha localidad como para las comunidades vecinas. En específico, se destaca la fumigación como factor de exposición para la población que vive cerca de estas plantaciones, incluidos los niños y las niñas, quienes son especialmente vulnerables. Según *Barraza* (2011), en esta zona se observaron violaciones de las distancias de fumigación aérea legalmente establecidas (305).

Por su parte, el Foro Emaús desarrolló movimientos activistas para presionar a los organismos gubernamentales y a las empresas bananeras; además de ello, se dio a la tarea de investigar la percepción de la población sobre los riesgos de los plaguicidas (306).

Con base en las consideraciones anteriores, pero en lo referente a la producción piñera, cabe indicar que se ha expandido de manera acelerada en las dos últimas décadas hasta convertirse, en la actualidad, en la principal actividad agropecuaria de Costa Rica y la que genera los mayores ingresos al país. También existe la preocupación de que este tipo de actividad comercial pueda poner en riesgo la salud humana de las poblaciones que consumen o utilizan el agua en las comunidades vecinas, por la deposición de residuos de agroquímicos en los cauces o fuentes de agua (Tribunal Ambiental, 2010) (307).

Al respecto, *Blanco* (2020) menciona que las características de la producción piñera, su extensión e intensivo uso de plaguicidas ocasionan importantes daños al medio ambiente y a la salud de los habitantes en la región Atlántico/Caribe. Destaca (con base en lo indicado por el Programa Estado de la Nación, 2010) que para el 2009 se diagnosticaron en el cantón de Talamanca numerosos niños y niñas con altas concentraciones de clorpirifos en sus organismos, un insecticida que mata al insecto por colapso del sistema nervioso y que en los seres humanos suele causar daños neurológicos y déficit en la función cognitiva (304).

Los principales conflictos se refieren a la excreción de residuos de agroquímicos por parte de plantaciones piñeras y al deficiente actuar del Estado, lo que ha obligado a las comunidades a organizarse, atraer apoyo de otras organizaciones sociales, movilizarse y exigir la regulación del impacto ambiental de la producción de piña, de modo que no atente contra el equilibrio de los ecosistemas ni afecte la salud y bienestar de los habitantes de la región (304).

Al respecto, *Montiel* (2015) concluye que se le da más atención a la calidad de la fruta que a la salud de las personas trabajadoras o de las comunidades, a los efectos de la producción de la piña en los suelos y a la prodigiosa biodiversidad de Costa Rica (307).

Enfatizar en las consecuencias de salud asociadas a la exposición ambiental alude a la relevancia que adquiere el principio precautorio. En relación con este tema, se determinó que en la última década no existen estudios respecto al daño causado por los agroquímicos en suelos dedicados a este cultivo, por lo que es necesario realizar investigaciones para establecer la situación actual y tomar medidas que eviten daños a la salud y el ambiente en nuestro país (307).

Algunos de los datos por destacar extraídos de *Montero (2018)*, con base en diversas fuentes, detallan que, en el subsuelo, el paraquat es capaz de quedar retenido por años debido a que su vida media es de 17 años (*Iserning, 2006*). Otra de las preocupaciones se refiere a la lixiviación del químico a través del suelo y hacia las aguas, problema que se presenta principalmente en suelos arenosos permeables o en zonas donde llueve mucho (*Lebrón, 2007*). Por otra parte, *Della Penna (2004)* indica que el paraquat no es volátil por sí mismo, por lo que no representa un riesgo de contaminación atmosférica. En Costa Rica, en una sección de la cuenca del río Reventazón en Cartago y debido al uso intensivo de varios agroquímicos (entre ellos el paraquat), se identifica contaminación por nitratos, sedimentos o sólidos totales y residuos de plaguicidas (308).

Según *Córdoba (2020)*, la pulverización aérea de plaguicidas solo puede realizarse a más de 100 metros de zonas residenciales en ausencia de una barrera vegetal natural, como los árboles, y a 30 metros en presencia de una barrera vegetal natural –La Gaceta, 2008–, para las aplicaciones terrestres no se definen zonas de amortiguación. Los resultados de este estudio demuestran que la legislación actual no previene suficientemente la deriva de los plaguicidas utilizados en la agricultura hacia las escuelas adyacentes (309).

Barraza et al. (309) resaltaron que durante el periodo del estudio habían encontrado rastros de herbicidas en el agua potable de los acueductos de varios pueblos situados en Siquirres. Los residentes ya no podían utilizar el suministro de agua potable existente y dependían del agua potable traída en cisternas proporcionadas por el Instituto Costarricense de Acueductos y Alcantarillados (AyA) cada dos días (Córdoba, 2009) (306).

Para culminar con esta valoración de tipo socio-ambiental, es importante adicionar siete situaciones de riesgo potencial (310) identificadas en el estudio “*Situaciones de riesgo potencial relacionadas con la aplicación de agroquímicos en los sistemas hortícolas*”. Dado que incluye elementos que van desde las prácticas individuales, factor condicionante y de exposición a efectos adversos, estas situaciones fueron las siguientes: nivel de capacitación recibida para lograr un correcto manejo de los plaguicidas, facilidades para medir correctamente la dosis de los plaguicidas, conocimiento del concepto periodo de carencia, respeto del periodo de carencia, método de dosificación de los plaguicidas, procedimientos de calibración del equipo de aplicación de plaguicidas y procesos de limpieza del producto cosechado que pudieran reducir la cantidad de residuos de los plaguicidas sobre el producto.

En concordancia con lo anterior, y específicamente en cuanto a las percepciones, se identificó que los agricultores indígenas de plátano y los trabajadores de las plantaciones de banano tenían algunos conocimientos generales sobre los plaguicidas relativos a la protección de los cultivos, pero pocos sobre los efectos agudos para la salud; de hecho, casi ninguno manejaba información sobre las rutas y vías de exposición, y los efectos crónicos (305). Ello pone de relieve la importancia de este elemento.

En esta misma línea, es preciso destacar que en Talamanca deben aumentarse los esfuerzos para proporcionar a todos los agricultores de plátano información apropiada sobre plagas agrícolas y agroquímicos, incluyendo programas de certificación para aplicadores de plaguicidas y escuelas de campo para agricultores; esto significa mejorar el conocimiento de plagas agrícolas, manejo de agroquímicos e infraestructura. El desconocimiento respecto a estas vías puede disminuir la eficiencia y manejo seguro de las aplicaciones de plaguicidas (311).

2. Plaguicidas según zona y cultivo

Fue posible identificar –a nivel territorial–, la relevancia del tema para la provincia limonense, esto porque en cuatro de sus seis cantones se desarrolló al menos una propuesta investigativa, a saber: Pococí, Matina, Talamanca y Siquirres. Se destaca Talamanca, desde el territorio indígena bribri y en el cantón de Siquirres, con la particularidad de que las comunidades afectadas como El Cairo, Francia, Luisiana y Milano se han unido para enfrentar y denunciar las consecuencias de la intensa actividad, alertando sobre los impactos generados en el ambiente (307). En lo relativo al cultivo asociado a dichas problemáticas, el banano es preponderante, pero también el plátano y más recientemente la piña (307).

En relación con los cultivos de piña, se identificó un esfuerzo por investigar los riesgos de contaminación ambiental y la exposición de personas en la zona norte del país, específicamente en la cuenca del río Frío, en Guatuso del cantón de Alajuela (312). De los plaguicidas en estudio, se mostró la utilización de diazinón, clorpirifos, carbendazim y diurón en los cultivos de piña de esta zona. Asimismo, en términos de la salud ambiental, se determinó que los riesgos de exposición a los plaguicidas por parte de la población están asociados al manejo inadecuado de estas sustancias (uso excesivo, incorrecta manipulación, disposición de residuos, etc.) así como al hecho de vivir cerca de plantaciones durante tiempos prolongados (años).

Aunado a lo anterior, se destaca el estudio “*Situaciones de riesgo potencial relacionadas con la aplicación de agroquímicos en los sistemas hortícolas*” en cultivos de lechuga, apio, tomate, chile dulce y culantro correspondiente al Valle Central de Costa Rica y otro en la microcuenca de las quebradas Plantón y Pacayas de Cartago, sector dedicado principalmente al cultivo de papa (310).

Montiel señala los doce plaguicidas indicados –en su momento– como los responsables del mayor número de intoxicaciones agudas (307). En este grupo de los plaguicidas objeto de estudio en la presente consultoría sobresalen tres de ellos: paraquat, clorpirifos y terbufos. Por su parte, los plaguicidas más usados en cultivo de la piña en Costa Rica y su forma de aplicación fueron los insecticidas diazinón y los herbicidas diurón y paraquat, además del fungicida: mancozeb (307).

Al respecto del paraquat, y según lo indicado por Montero (2018), se usa ampliamente en diferentes plantaciones como café, arroz, banano, papa, melón, caña de azúcar, chayote, tomate, piña y pastos (308) y en los patios, con el fin de controlar las malas hierbas (309). La población trabajadora de la industria bananera tienen un alto riesgo de sufrir intoxicaciones por exposiciones a plaguicidas, principalmente al plaguicida paraquat y a los inhibidores de la colinesterasa (313).

De la misma forma, el cultivo de banano concentra la mayoría de los estudios realizados, en específico en la provincia de Limón. En este caso, resulta de especial atención el uso del insecticida clorpirifos (300, 306, 310-314). Por ejemplo, un análisis de plaguicidas realizado en la zona atlántica norte, en la cuenca del río La Suerte que drena hacia el área de conservación Tortuguero, encontró diversos compuestos con mayor frecuencia en las muestras de agua superficial: los fungicidas tiabendazol, propiconazol e imazalil; los nematocidas terbufos y cadusafos; y el insecticida clorpirifos. Esta contaminación de agua superficial también fue asociada a los cultivos de banano. Las personas autoras señalaron los riesgos de este tipo de contaminación en esta zona, dada la amenaza para el humedal Tortuguero y el estrés adicional para las especies en peligro de extinción que habitan en el ecosistema (318).

En relación con el trabajo de empaque, selección, pulverización y marcación de bananos, el estudio indica que el clorpirifos se encuentra impregnado en las bolsas que protegen los racimos en el campo (314). Además, se enfatiza que el problema de estas es que acaban en el pueblo y en los arroyos cuando llueve (309).

Por último, también respecto del clorpirifos, *Córdoba et al* (2020) detectó el plaguicida con mayor frecuencia en el 98% de las muestras, seguido de los nematocidas etoprofos y el fungicida pirimetanil; ambos detectados en el 81% de las muestras. Las concentraciones de clorpirifos fueron cinco veces mayores en las escuelas proximales en comparación con las no proximales (309).

Otros plaguicidas asociados al banano, encontrados en la revisión, son el mancozeb (319) (316). En las muestras de polvo, se detectaron principalmente fungicidas; el clorotalonil se detectó con mayor frecuencia en el 50% de las muestras. En otro artículo se muestra que también encontraron cadusafos y diazinón (309). Por otra parte, un estudio de *Mora et al.* sobre exposición prenatal al mancozeb, exceso de manganeso y desarrollo neurológico en niños de un año de edad (319) también hace referencia a este plaguicida asociado a las plantaciones de banano.

Cabe destacar otra investigación, cuyo objetivo fue priorizar el estudio de ciertos plaguicidas en relación con la leucemia infantil en Costa Rica (320). Las personas investigadoras utilizaron diferentes parámetros asociados a la cantidad, toxicidad y biodisponibilidad. De acuerdo con los parámetros definidos, lograron establecer una lista de veinticinco plaguicidas de prioridad para estudios epidemiológicos sobre leucemia infantil. Esta lista definió en el primer lugar al mancozeb, en el segundo lugar el chlorothalonil, en el tercero al 2,4-D, en el quinto el terbufos, en sexto el paraquat, en la posición catorce al clorpirifos, en la veintitrés al diazinón y en el veintisiete al glifosato.

3. Eventos en salud

En Costa Rica se han realizado varios estudios sobre el efecto de los plaguicidas en la salud, la mayoría asociados a la toxicidad crónica de estas sustancias. Se destacan los estudios *in vitro* sobre genotoxicidad y aberraciones cromosómicas con mujeres trabajadoras de empacadoras de banano (300, 310, 311), estudios sobre enfermedades neurodegenerativas y la exposición ocupacional a plaguicidas (318, 319), asociaciones con el cáncer de mama en el país (323), estudios sobre el neurodesarrollo y efectos neuroconductuales en poblaciones infantiles indígenas de Talamanca (316), afecciones respiratorias en mujeres agricultoras de Talamanca (324), infecciones en vías respiratorias inferiores de niños relacionados a la exposición prenatal. Asimismo, se incluyen registros de efectos por intoxicaciones agudas (304) especialmente asociadas a plaguicidas peligrosos como el paraquat, terbufos y clorpirifos.

Sobre los efectos genotóxicos se encontraron cuatro estudios. El primero, asociado al uso de tres plaguicidas –entre ellos el clorpirifos–, el cual se realizó con células blancas de 6 donadores que trabajaban en cultivos de banano (313). Encontraron que el clorpirifos y el imazalil inducen daños significativos en la hebra sencilla del ADN (dependiendo de la concentración) y determinaron que clorpirifos fue el mayor inductor de rupturas en el material genético.

En 2004, otro estudio sobre daño al material genético utilizó como biomarcador de efecto la presencia de micronúcleos en células del epitelio oral de mujeres empacadoras de banano de Guápiles y Siquirres; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos expuestos y los no expuestos, concluyendo que posiblemente se debió a los biomarcadores utilizados (303).

A este mismo respecto, otras dos investigaciones de *Ramírez y Cuenca* (311, 312) evaluaron la genotoxicidad (daño al ADN y aberraciones cromosómicas) en las células somáticas de mujeres trabajadoras de empacadoras de banano en Siquirres y Pococí durante los años 1996 y 1997. Estas mostraron que las trabajadoras expuestas presentaron una mayor frecuencia de fracturas cromosómicas y que existe una relación entre el daño a la hebra sencilla del ADN y la exposición ocupacional a plaguicidas. Cabe aclarar que no se pudo afirmar que el daño encontrado se debió a los plaguicidas que utilizaban en el empaque de banano o a otros, por lo que no fue posible correlacionar dosis y frecuencia de exposición a plaguicidas con el daño al ADN, especialmente por las deficiencias de los registros nacionales en cuanto a los productos que se utilizaban en el cultivo de banano en ese momento. No obstante, las autoras concluyen que la exposición ocupacional a los plaguicidas causa daño al material genético de las personas expuestas y constituye un riesgo para la salud.

Por su parte, un estudio transversal en 140 niños y niñas indígenas entre los 6 y los 9 años que habitaban cerca de las plantaciones de banano y las fincas de plátanos en Talamanca, evaluó su rendimiento neuroconductual (316). Se observó que la exposición al clorpirifos puede perjudicar la coordinación visual-motora, el comportamiento y la capacidad de discriminación de colores tanto en las niñas como en los niños, y la memoria de trabajo en los niños. Además, encontraron que la exposición al mancozeb y/o su metabolito ETU pueden afectar negativamente el aprendizaje verbal de los niños. Este estudio concluye que la exposición al clorpirifos puede dañar la cognición, el comportamiento y la función motora y sensorial de los niños; el mancozeb y los piretroides también pueden afectar a algunas de sus capacidades cognitivas.

Otra investigación de *Mora et al.* (319) examinó si la exposición prenatal al mancozeb y el exceso de Mn (manganeso) estaban asociados con efectos en el neurodesarrollo en 355 niños de 1 año que vivían cerca de plantaciones de banano, donde existían frecuentes fumigaciones aéreas de este plaguicida. A partir de la medición de concentraciones de ETU en la orina, Mn en el pelo y Mn en la sangre en muestras durante el embarazo, evaluaron el neurodesarrollo de sus bebés de un año de edad. Como parte de los resultados, en las niñas, una mayor ETU se asoció con puntuaciones socioemocionales más bajas por incremento de 10 veces= -7:4 puntos (IC 95 %: -15:2, 0,4)], mientras que un mayor Mn capilar se asoció con puntuaciones cognitivas más bajas [-3:0 (-6:1, 0,1)]. En los niños, el Mn capilar más alto se asoció con puntuaciones socioemocionales más bajas [-4:6 (-8:5, -0:8)]. En resumen, los hallazgos indicaron que la exposición materna a mancozeb y al exceso de Mn durante el embarazo puede tener efectos adversos y específicos según el sexo en el neurodesarrollo infantil, de manera que puede estar asociada con peores capacidades cognitivas en las niñas y con un peor desarrollo socioemocional en niños y niñas al año de edad.

Un reporte llamado “*Causas y prevención del cáncer ocupacional*” del 2009 (306)(325). resume los riesgos asociados a la exposición ocupacional a sustancias y factores cancerígenos en Costa Rica, de los cuales los plaguicidas forman parte. En él se citan dos estudios: el de *Blair A. y Zahm SH.*, (1991) y el de *Blair et al.* (1992), en el cual indican que los riesgos cancerígenos especiales para agricultores y peones agrícolas son: cáncer de piel y labio, del sistema linfohematopoyético, así como de cerebro, de próstata y de estómago. Las exposiciones contemplan agentes como radiación solar, por su trabajo al aire libre, aflatoxinas, emisiones de diesel, y algunos plaguicidas, solventes y virus.

Según las personas autoras (325), el que la evidencia sobre la carcinogenicidad por plaguicidas en humanos sea limitada, obedece al uso de múltiples de estos productos por parte de las poblaciones expuestas, así como de otras dificultades de la evaluación de exposiciones y el análisis de los datos epidemiológicos de plaguicidas para la separación de efectos entrelazados. Asimismo, las exposiciones ambientales durante el desarrollo y la infancia producen mayores riesgos en comparación con los adultos, quienes reciben estas exposiciones más tarde en sus vidas, debido a diferencias en las dimensiones físicas, inmadurez del sistema inmunológico, dietas especiales y características metabólicas específicas (*Van Larebeke N. et al.*, 2005). En Costa Rica, algunos estudios han reportado una asociación más fuerte con el cáncer cuando la exposición fue materna (prenatal) (194).

De los plaguicidas en estudio, se hace referencia al clorotalonil, clasificado en el grupo 2B por la IARC. Se presume que el órgano de mayor afectación relacionado con el cáncer es el riñón y que existen 37 900 trabajadores expuestos en Costa Rica; además, se señala que las principales fuentes de exposición son la producción y aplicación de fungicidas (325).

Sobre la exposición ambiental a plaguicidas y el cáncer de mama, en el 2009 se llevó a cabo un estudio ecológico (323) que mostró una relación positiva y significativa del cáncer de mama en las regiones agrícolas y rurales del país, donde la Razón de Tasas de Incidencia para la exposición ambiental a plaguicidas fue de 1.29; además, después de controlar otros factores de riesgo, esta tasa estuvo asociada con un incremento del 29 % en la incidencia de cáncer de mama para mujeres de 45 y más años. También se demostró, con los resultados de la regresión de Poisson con pesos geográficos, que el cáncer de mama se puede explicar de manera diferencial en el país.

Sobre los efectos durante el desarrollo humano, en *“Aerial Application of Mancozeb and Urinary Ethylene Thiourea (ETU) Concentrations among Pregnant Women in Costa Rica: The Infants’ Environmental Health Study (ISA)”* se evaluó las concentraciones de etilentiourea (etu) en las mujeres embarazadas que viven cerca de plantaciones de banano, dado que puede alterar la función tiroidea. El estudio contó con 451 mujeres embarazadas de Matina, a las cuales se les realizó cromatografía líquida y espectrometría de masas. La mediana de las concentraciones urinarias de ETU de las mujeres embarazadas fue más de cinco veces mayor que las reportadas para otras poblaciones generales, lo cual es motivo de preocupación, y es probable que la principal fuente de exposición sea la pulverización aérea (326).

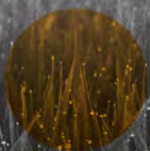
En relación con el sistema respiratorio, se encontraron dos estudios que relacionan la exposición a plaguicidas con afectaciones al sistema respiratorio; uno de ellos en mujeres indígenas entre los 24 y 58 años que trabajan en plantaciones de plátano en la zona de Talamanca (324) y otro en población infantil con exposición prenatal a plaguicidas (319).

Sobre enfermedades neurodegenerativas, se encontraron dos estudios que hacen referencia a la exposición ocupacional a plaguicidas y este tipo de enfermedades, con especial atención a la enfermedad de Parkinson (EP) (318, 319). El primero de ellos (318), fue realizado entre el 2010 y 2011, con poblaciones adultas (400 personas mayores de 60 años) registradas en el área de salud de Santo Domingo de Heredia. En este estudio aplicaron una serie de pruebas de detección de parkinsonismo y demencia, así como un cuestionario para determinar la exposición ocupacional a plaguicidas. En los resultados encontraron que los sujetos expuestos tenían un mayor riesgo de EP (OR=2,57, IC 95% 0,91-7,26) y concluyeron que las personas adultas mayores que autoreportaron exposición a plaguicidas en el pasado, obtuvieron resultados significativamente peores en las pruebas de detección de demencia y EP, y tuvieron un mayor riesgo de un eventual diagnóstico de EP. Cabe aclarar que en este estudio no se menciona algún plaguicida en particular.

Por otro lado, la segunda investigación (322) también estableció relaciones positivas entre la exposición a plaguicidas y la enfermedad de Parkinson (EP), mediante pruebas en sangre y pruebas físicas; sin embargo, este análisis hace referencia a otros plaguicidas organoclorados que no se consideran en este estudio.

En el grupo de mujeres la exposición múltiple a organofosforados fue común; el 81 % de las mujeres se exponían tanto a clorpirifos como a terbufos. De las 69 mujeres expuestas, el 51 % aplicó estos dos productos y el 30 % aplicó terbufos, clorpirifos y paraquat. Entre las mujeres expuestas, la prevalencia de sibilancias fue del 20 % y la de falta de aire del 36 %, frente al 9 % y el 26 %, respectivamente, de las no expuestas. Entre las no fumadoras (n=105), las exposiciones declaradas a los insecticidas organofosforados clorpirifos (n= 25) (OR =6.7, IC 95%: 1.6-28.0) y terbufos (n= 38) (OR= 5.9, IC 95 % 1.4-25.6) estaban fuertemente asociadas a las sibilancias. Para ambos insecticidas, se encontró una asociación exposición-efecto estadísticamente significativa (324).

En cuanto a la población infantil (niños de un año), se evaluó la exposición de las madres que durante el embarazo habitaban cerca de plantaciones de banano, para lo cual se midieron siete metabolitos de plaguicidas, incluyendo la etilentiourea (ETU, metabolito del mancozeb) en muestras de orina materna. Entre los resultados, el 10 % de los niños tuvo al menos una infección en vías respiratorias inferiores y el 39 % tuvo al menos un episodio de sibilancias durante su primer año de vida. Los autores concluyen que la exposición a mancozeb/ETU durante la primera mitad del embarazo puede estar asociada a resultados respiratorios en el primer año de vida (319).





Respecto a la intoxicación por plaguicidas, en “*Acute pesticide poisoning and pesticide registration in Central America*” se señala que este tema fue y sigue siendo una epidemia en Centroamérica, debido a la subnotificación de efectos graves y subdetección de efectos agudos para la salud. Además, se menciona que los procedimientos de evaluación y gestión de riesgos son deficientes o inexistentes y que en todos los países centroamericanos la capacidad interna es insuficiente; de hecho, ni siquiera se realizan evaluaciones de riesgo en relación con la toxicidad aguda como criterio de valoración único (142).

Esto significa que el control de las enfermedades y lesiones también se ve obstaculizado por la falta de una adecuada vigilancia, lo cual implica estimar la magnitud de las amenazas, identificar los eventos centinela de salud ocupacional y focalizar los esfuerzos preventivos, que dependen de la elaboración y análisis de la información de vigilancia ocupacional (327).

Acercas de los efectos de intoxicaciones agudas por plaguicidas, se pueden destacar dos estudios: uno de índole cualitativo, sobre la percepción del riesgo respecto al uso de pesticidas en cultivos de banano y plátano de la zona de Talamanca (305), y una revisión documental asociada a los riesgos del paraquat en la salud y el ambiente (308).

El estudio de *Barraza et al.* incluye información sobre percepción de los riesgos de trabajadores agrícolas y padres de familia (madres y padres) así como otros actores de la comunidad. A nivel general, se identificó que los agricultores indígenas de plátano y los trabajadores de las plantaciones de banano tenían algunos conocimientos generales sobre los plaguicidas, particularmente en lo relativo a la protección de los cultivos, pero pocos de ellos manejaban información sobre los efectos agudos en la salud, y casi ninguno sobre las rutas y vías de exposición y los efectos crónicos. Asimismo, se identificó la deriva de la fumigación aérea como una fuente importante de exposición para los niños y las niñas y toda la comunidad, y como vía de exposición el contacto de los y las infantes con los padres al volver a casa después de la fumigación. Además, en las comunidades consultadas, las madres informaron del uso doméstico frecuente de plaguicidas agrícolas contra ratas, cucarachas y mosquitos (305).

Como parte de los efectos agudos incluidos en esta consulta, las madres del caserío del plátano mencionaron los vómitos y la diarrea como dolencias comunes en *Daytonia* relacionadas con la fumigación de plaguicidas. También señalaron que las erupciones cutáneas y los síntomas de intoxicación (dolores de cabeza, mareos, náuseas, diarrea y vómitos) eran muy comunes tanto en niños como en adultos durante y después de las aplicaciones de plaguicidas, pero no estaban seguras de cuáles de ellos eran los causantes de la mayoría de los efectos sobre la salud. Identificaron los síntomas que experimentaban con frecuencia las personas trabajadoras y que, a su modo de ver, estaban relacionados con la exposición a los plaguicidas; concretamente, diarrea, vómitos, dolores de cabeza, picores, sarpullidos, alergias y síntomas respiratorios similares al asma. El Ministerio de Salud, por su parte, reconoció los problemas respiratorios, alergias cutáneas, asma y trastornos digestivos como eventos en salud relacionados con los plaguicidas (305).

Por último, en la revisión de *Montero* del 2018 (308), se registran los efectos de la intoxicación por paraquat al ingerirlo de manera involuntaria –por confundirlo con otro líquido– o voluntaria, como método para provocar el suicidio. Los síntomas abarcan problemas digestivos (dolor abdominal, náuseas y vómitos), tos y la falta de aire (*Marín, Alzate, Atehortua, Avendaño, Ramos y Rocha, 2016*), lesiones en mucosas de cavidad oral y faringe, fiebre y pérdida de conciencia (*Delirrad et al., 2015*), convulsiones y diarrea (Kabade, Koppad, Khatawakar, Vijaylaxmi y Patil, 2015) y daño de los pulmones, los riñones y el hígado debido a la inhalación de gases de paraquat (*Kumar, Singh, Meena, Gaur y Singla, 2016*), daños en la piel o en los ojos y sangrado nasal (*Iserning, 2006*). En relación con la exposición a largo plazo –con bajas dosis–, la autora también registró daños en los pulmones, bronquitis crónica, deficiencia respiratoria e incremento del riesgo de padecer párkinson.

Para finalizar, y a manera de síntesis de esta sección, la tabla 21 presenta las dieciocho publicaciones identificadas. Incluye los eventos en salud registrados, las zonas de estudio, los cultivos asociados, los plaguicidas, la población y el período de estudio:

Tabla 21. Resumen de investigaciones vinculadas a eventos en salud, realizadas en el contexto nacional publicadas durante el periodo 2000-2020

Personas autoras	Año	Eventos en salud	Lugar	Población	Asociación a cultivos	Asociación con plaguicidas	Período de estudio
Patricia Cuenca y Vanessa Ramírez	2004	Daño genético	Siquirres y Pococí	Mujeres Trabajadoras de empacadoras en plantaciones de banano	Banano	Imazalil, tiabendazol clorpirifos	1996-1997
Vanessa Ramírez y Patricia Cuenca	2002	Efecto genotóxico	Pococí	Mujeres Trabajadoras de empacadoras en plantaciones de banano	Banano	Imazalil, tiabendazol y clorpirifos	1996-1997
Carolina Santamaría-Ulloa	2009	Cáncer de mama	Costa Rica	In vitro	Banano	Imazalil, tiabendazol y clorpirifos	-
Rebeca Vindas, Fernando Ortiz, Vanessa Ramírez y Patricia Cuenca	2004	Efecto genotóxico	Costa Rica	Mujeres Trabajadoras de empacadoras en plantaciones de banano	Banano	Imazalil , tiabendazol y clorpirifos	-
Vanessa Ramírez y Patricia Cuenca	2000	Efecto genotóxico	Pococí	Mujeres Trabajadoras de empacadoras en plantaciones de banano	Banano	-	1996-1997
Rocío Castro, Vanessa Ramírez y Patricia Cuenca	2004	Daño en el material genético	Guápiles y Siquirres	Trabajadores de escuelas	Banano	Clorpirifos, etoprofos, clorotalonil, pirimetanil, cadusafos, diazinón y otros	2010-2011
Leonel Córdoba Gamboa, Karla Solano Díaz, Clemens Ruepert, Berna van Wendel de Joode	2020	-	Matina-Limón	Niños (as) Indígenas (6-9 años)	Banano y plátano	Clorpirifos, mancozeb	2007
Berna van Wendel de Joode, Ana M. Mora, Christian H. Lindh, David Hernández-Bonilla, Leonel Córdoba, Catharina Wesseling, Jane A. Hoppin, Donna Mergler	2016	Neurodesarrollo, neuroconductual	Talamanca	Mujeres indígenas agricultoras	Plátano	Terbufos, clorpirifos y paraquat.	2007
Karin B. Fieten, Hans Kromhout, Dick Heederik, and Berna van Wendel de Joode	2009	Afecciones respiratorias	Talamanca-Territorio indígena bribri	In vitro	Banano	Imazalil, tiabendazol y clorpirifos	-
Douglas Barraza, Kees Jansen, Berna van Wendel de Joode, Catharina Wesseling	2011	Alergias cutáneas, asma y trastornos digestivos	Talamanca (Costa Caribe)	Población indígena (niños y adultos)	Banano y plátano	Paraquat, terbufos, clorpirifos	2006-2007
Ana M. Mora, Jane A. Hoppin, Leonel Córdoba, Juan C. Cano, Manuel Soto-Martínez, Brenda Eskenazib, Christian H. Lindh, Berna van Wendel de Joode	2020	Afecciones respiratorias: infecciones de las vías respiratorias inferiores y sibilancias	-	Niños y niñas	Banano	Mancozeb	2010-2011

Personas autoras	Año	Eventos en salud	Lugar	Población	Asociación a cultivos	Asociación con plaguicidas	Período de estudio
Alfredo Durán-Quirós, María Isabel González-Lutz, Guillermo Vargas-Hernández, Dennis Mora-Acedo	2017	-	Valle Central de Costa Rica	Productores de hortalizas	Lechuga, apio, tomate, chile dulce, culantro	-	2013-2014
Douglas Barraza, Kees Jansen, Berna van Wendel de Joode, Catharina Wesseling	2013		Siquirres, Matina y Talamanca-Limón	Actores sociales	Banano	-	1992-2010
Fernando Ramírez-Muñoz, María Luisa Fournier-Leiva, Clemens Ruepert, Carlos Hidalgo-Ardón,	2014	-	Microcuenca de las quebradas Plantón y Pacayas de Cartago	Agricultores/ productores:	Papa	mancozeb, propineb y clorotalonil.	2006 al 2009
Douglas Barraza, Kees Jansen, Berna van Wendel de Joode, Catharina Wesseling	2011	Alergias cutáneas, asma y trastornos digestivos	Talamanca (Costa Caribe)	Población Indígena (niños y adultos)	Banano y plátano	paraquat, terbufos, clorpirifos	2006-2007
Berna van Wendel de Joode, Ana María Mora, Leonel Córdoba, Juan Camilo Cano, Rosario Quesada, Moosa Faniband, Catharina Wesseling, Clemens Ruepert, Mattias Öberg, Brenda Eskenazi, Donna Mergler, Christian H. Lindh	2014	Daño en la tiroides	Matina	Mujeres embarazadas	Banano	Mancozeb	2010-2011
Ana María Mora, Leonel Córdoba, Juan Camilo Cano, David Hernández-Bonilla, Larissa Pardo, Lourdes Schnaas, Donald R. Smith, José A. Menezes-Filho, Donna Mergler, Christian H. Lindh, Brenda Eskenazi y Berna van Wendel de Joode	2018	Efectos en el neurodesarrollo	-	Niños de 1 año	Banano	Mancozeb	-





Consideraciones finales de la
SECCIÓN 2



A partir de los estudios encontrados en el contexto costarricense, se puede destacar que durante el periodo 2000-2020 se han realizado estudios en salud referentes a riesgos por exposición a plaguicidas asociados al daño del material genético, efectos neurológicos y neuroconductuales, afecciones respiratorias, cáncer de mama; así como a las intoxicaciones agudas accidentales o intencionales (por suicidio). Las poblaciones más estudiadas son personas en condición de vulnerabilidad socioeconómica, que se exponen a los plaguicidas por condiciones laborales o residenciales debido a que viven cerca de los cultivos. A los riesgos se suma la falta de conocimientos, capacitación o protección en la manipulación y manejo adecuado de los agroquímicos. Desde la perspectiva de susceptibilidad física, es preciso recalcar que las mujeres embarazadas y los niños son poblaciones de especial atención.

Resulta de especial interés considerar la dinámica sociopolítica del cultivo del banano, que pasa por factores geográficos (se concentra, mayormente, en la provincia limonense), exposición –tanto ocupacional como residencial– en hombres y mujeres (y sus familias), aunado a la presencia reiterada de estudios que vinculan dicho cultivo con el plaguicida clorpirifos y, con esto, los efectos de salud asociados.

Fue posible valorar estudios de carácter ocupacional y la exposición residencial (también escolar), aspecto vinculado a la contaminación ambiental, residuos en entorno y deterioro a los organismos que allí habitan, lo que conlleva a evaluar la legislación vigente con una mirada crítica, en aras de potenciar su alcance.

Entre las múltiples variables que confluyen en los riesgos potenciales de efectos en la salud, se destaca la necesidad de profundizar e indagar más en torno a la información que manejan las personas que manipulan los plaguicidas, sistematizar percepciones, conocimientos y prácticas a fin de mitigar consecuencias.

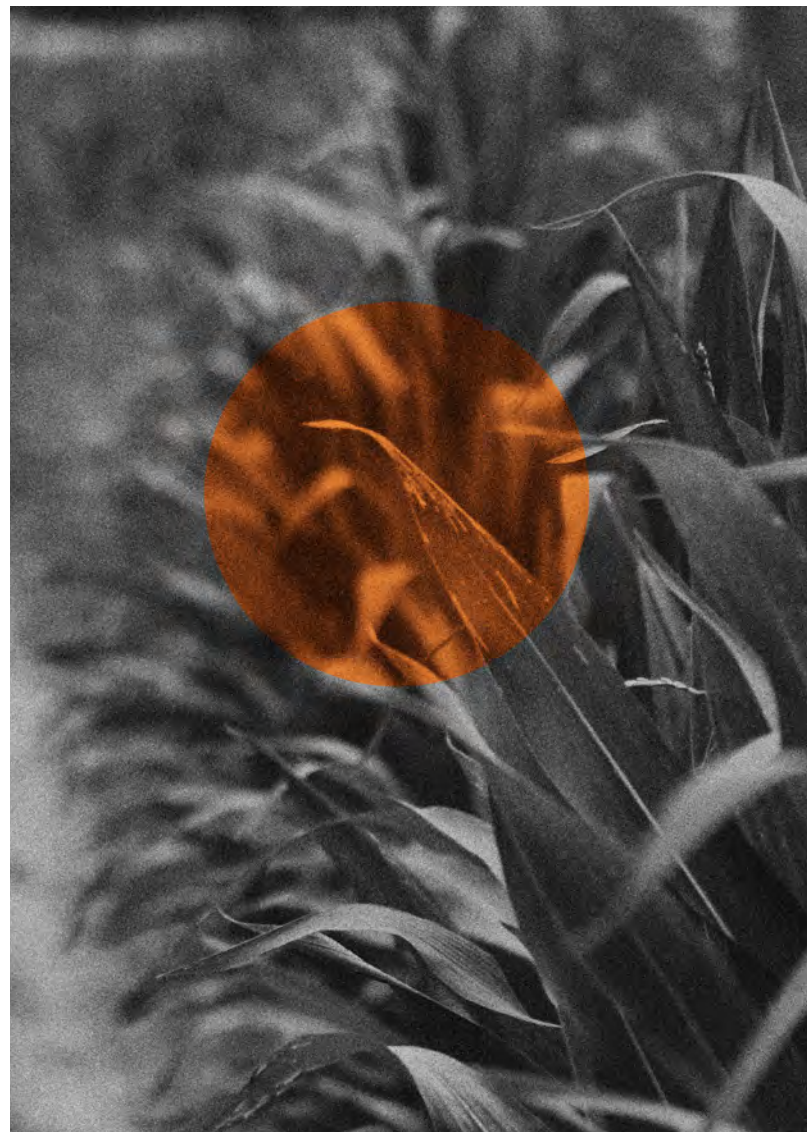
Las zonas donde se ha documentado mayormente la exposición a plaguicidas son las provincias de Limón (Pococí, Matina, Talamanca, Siquirres) y de Alajuela (Guatuso), en donde predominan los cultivos de banano, plátano y piña. Desde esta perspectiva, también debe valorarse la dinámica sociopolítica que envuelve a estos cultivos.

La exposición principal es a nivel ocupacional, especialmente donde no se utilizó equipo de protección personal o se utilizó en forma inadecuada. Sin embargo, la afectación puede alcanzar a las familias de los trabajadores y a la comunidad en general, debido a una exposición ambiental.

Así las cosas, se destaca la importancia de realizar estudios y/o fortalecer el análisis de las consecuencias a la salud por las mezclas de plaguicidas utilizados en los diferentes cultivos, incluso en el consumo.

Según las investigaciones realizadas, esta población posee diversas características que la colocan en una condición de vulnerabilidad socioeconómica, además, desde la perspectiva de susceptibilidad física, las mujeres embarazadas y los niños son poblaciones de especial atención. Estos aspectos deben ser tomados en consideración para el establecimiento de políticas públicas que busquen una mejor situación económica y les permitan potenciar su calidad de vida.

En ese sentido, también se torna trascendental el fortalecimiento de los conocimientos, habilidades y capacidades de esta población en los temas de manipulación y manejo adecuado de los agroquímicos, identificando sus perspectivas y prácticas para establecer estrategias en conjunto.



SECCIÓN 3

Situación de intoxicaciones por plaguicidas y tratamiento sugerido en Costa Rica.



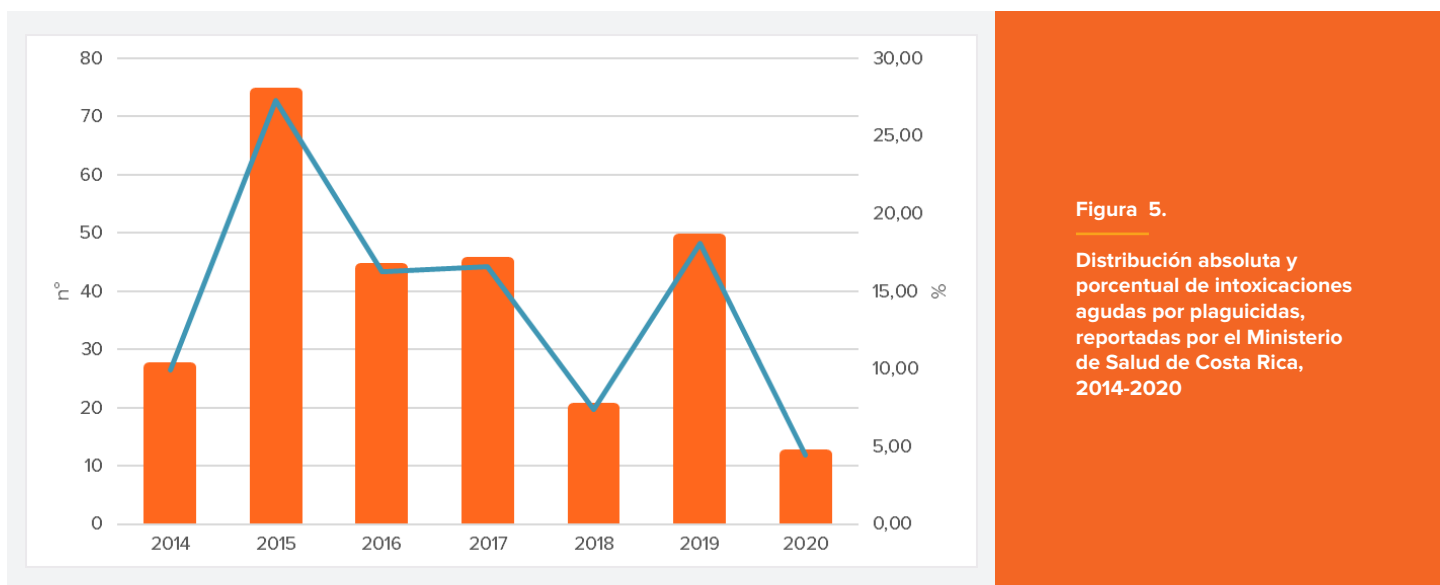
A continuación, se presenta el informe sobre las intoxicaciones agudas por plaguicidas en Costa Rica a partir de tres fuentes de información: (1) Ministerio de Salud, ente rector encargado de la vigilancia epidemiológica a nivel país, (2) Instituto Nacional de Seguros, entidad que reporta los asegurados afectados por dicha condición, y finalmente, (3) Caja Costarricense del Seguro Social, entidad que maneja los egresos hospitalarios y la consulta externa.

Posteriormente, se presenta la tendencia de mortalidad por casos de intoxicaciones en Costa Rica, a partir de la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal del Organismo de Investigación Judicial (OIJ).

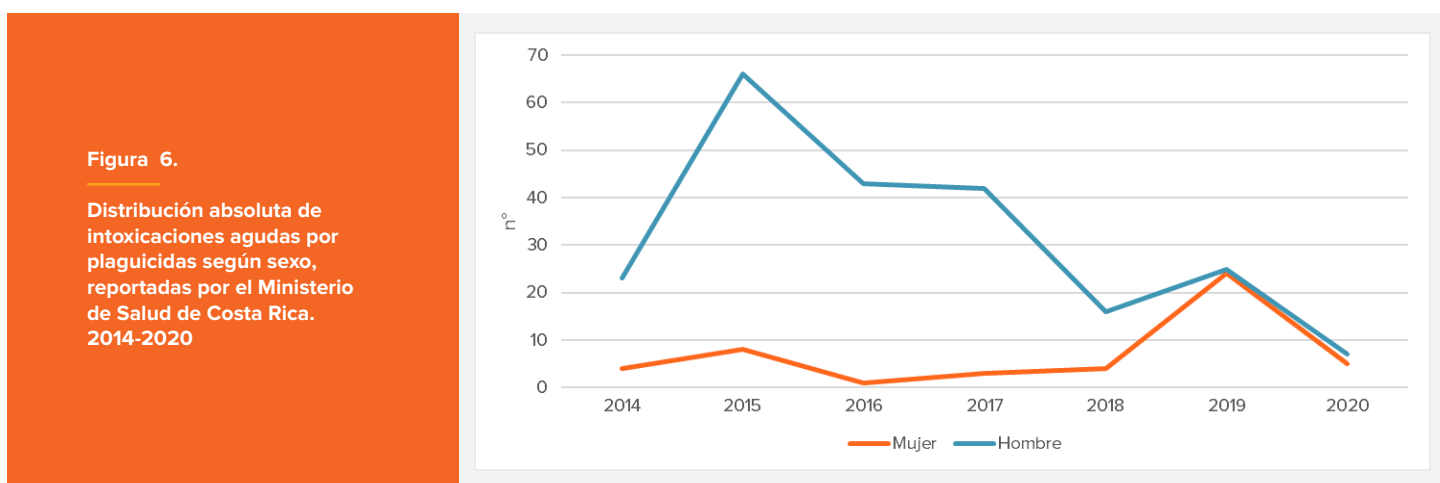
1. Intoxicaciones agudas por plaguicidas

a. Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014-2020

El Ministerio de Salud, a través de la notificación de la vigilancia epidemiológica durante el periodo 2014 y 2020, registró 271 eventos. De estos, el mayor número se presentó en el 2015, con 74 casos, y el menor de ellos fue en el año 2020, con 12 sucesos registrados [Figura 5]. Es importante indicar que el 99.23 % corresponden a casos nuevos, siendo solamente 2 casos los subsecuentes en el periodo de estudio.



En relación con la distribución por sexo, existió una diferencia estadísticamente significativa, siendo el mayor número de casos los reportados en hombres (Prueba Fisher $p < 0.01$), con una representación total del 81.92 % ($n=222$) [Figura 6].



Con respecto a la edad de los registros de intoxicación aguda², la mediana fue de 31 años (RI [Rango intercuartílico] de 23-41), siendo la media de 32.28 (DE± 12.52) [Figura 7].

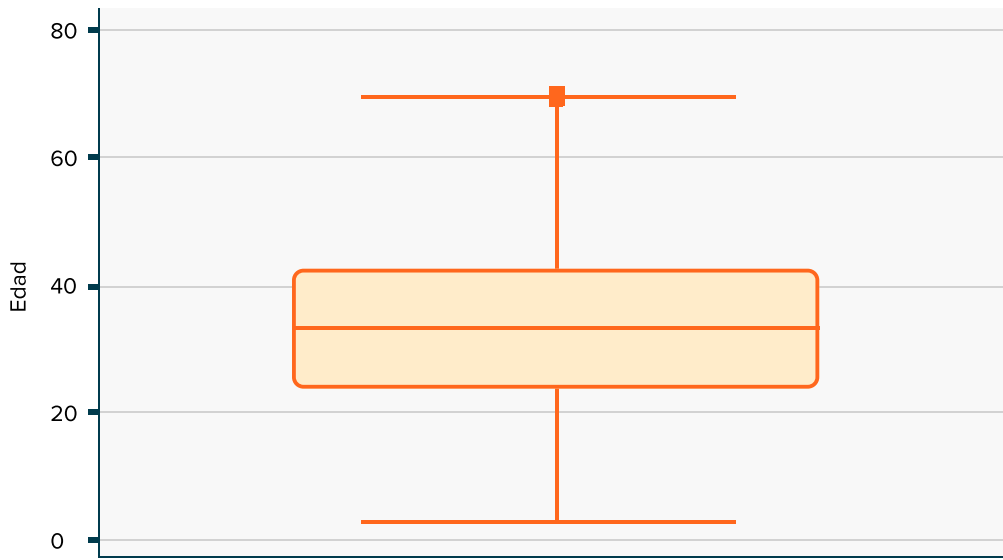


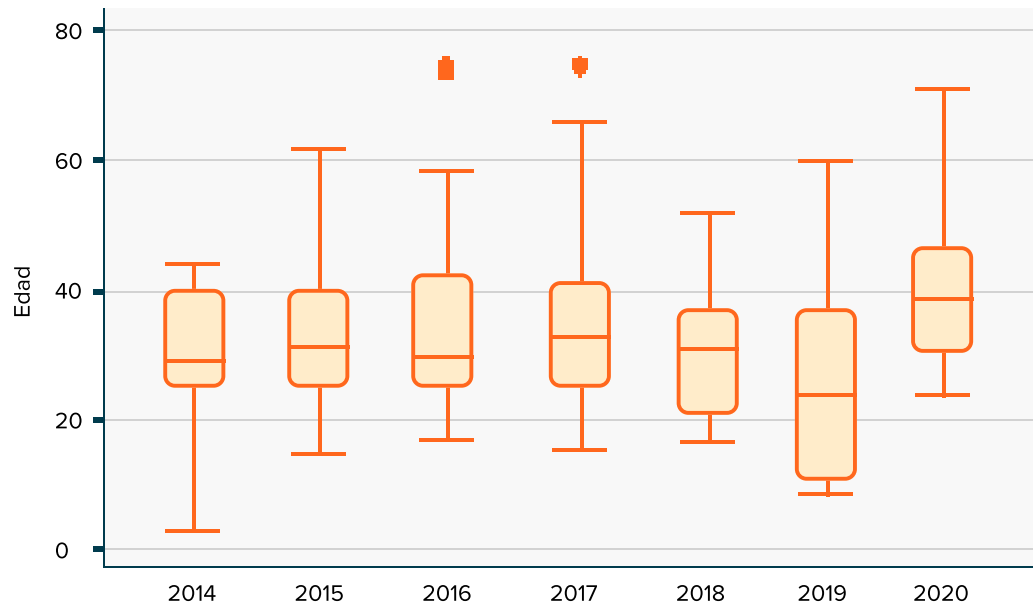
Figura 7.

Diagrama de cajas sobre la edad de intoxicaciones agudas por plaguicidas, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014-2020

Al desagregar la edad por año, se muestra que en 2014 la mediana fue de 29 (RI 24-40); en 2015, de 31 (RI 24-40); en 2016, de 30 (25-41.5); en 2017, de 33 años (RI 25-41); en 2018, de 30.5 años (RI 21-37); en el 2019, de 26.5 años (RI 12-37.5) y para 2020, de 39.5 años (RI 30.5-48) [Figura 8].

Figura 8.

Diagrama de cajas sobre la edad de intoxicaciones agudas por plaguicidas según año, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014-2020



En cuanto al sexo, se muestra que la mediana para las mujeres fue de 30.5 años (RI 16.5-38) con un promedio de 27.55 años (DE± 14.43) y para los hombres la mediana fue de 31 años (RI 23-41) con un promedio de 32.85 años (DE± 12.04) [Figura 9].

² Prueba Normalidad, Shapiro-Francia $p < 0.05$. Por tanto, no hay distribución normal.

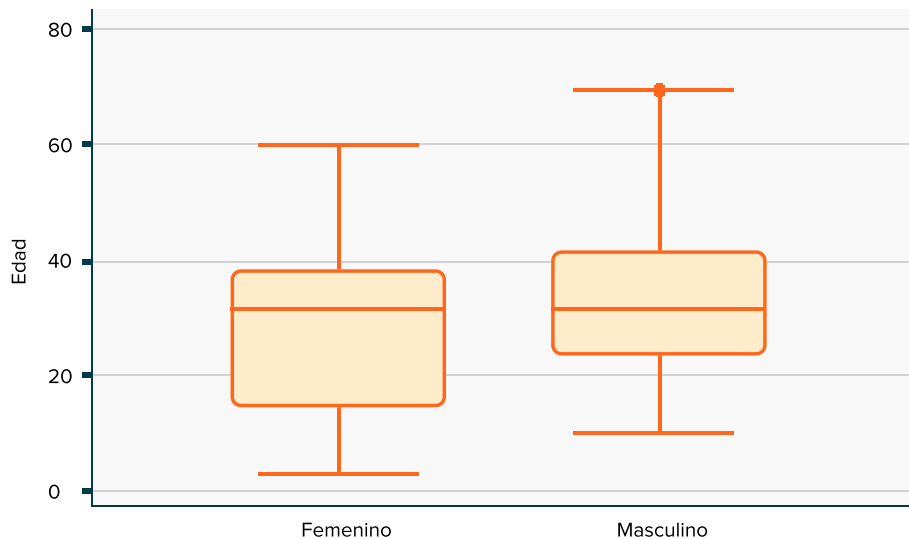


Figura 9.

Diagrama de cajas sobre la edad de intoxicaciones agudas por plaguicidas según sexo, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica 2014-2020

A nivel provincial, los casos de intoxicación aguda por plaguicida (2014-2020) predominan en Puntarenas (n=103), seguida por San José (n=61) y Alajuela (n=57) [Figura 10]. En cuanto a los cantones, se destacan Parrita (n=59), San Carlos (n=41) y Tarrazú (n=28) [Figura 11].

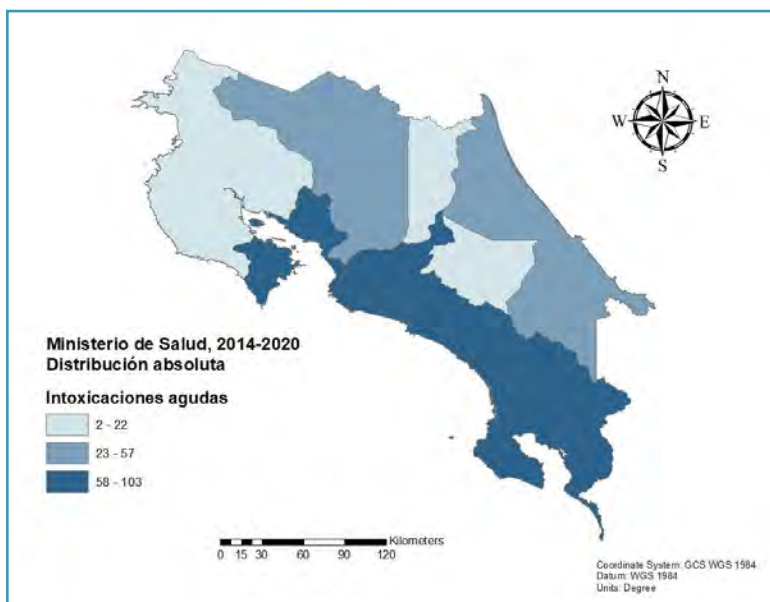


Figura 10.

Distribución absoluta de casos de intoxicaciones agudas por plaguicidas según provincia en Costa Rica, 2014-2020

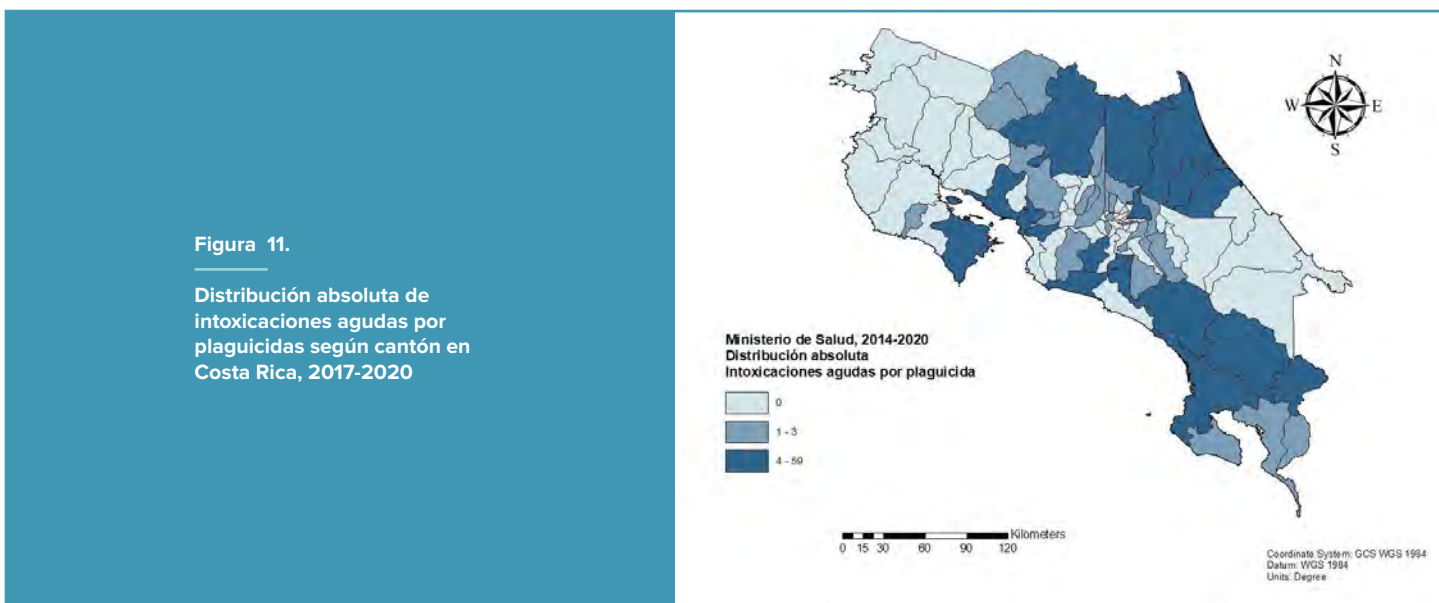


Figura 11.

Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según cantón en Costa Rica, 2017-2020

Según modo de intoxicación, se registró un total de 170 casos por accidente laboral con pago (62.73 %), siendo el restante porcentaje el correspondiente a accidente laboral sin póliza de seguro. En la Figura 12 se muestra que en los años 2014 a 2017 predominó el accidente laboral con pago, mientras que para el periodo 2018 al 2020 el predominante fue el accidente laboral sin póliza.

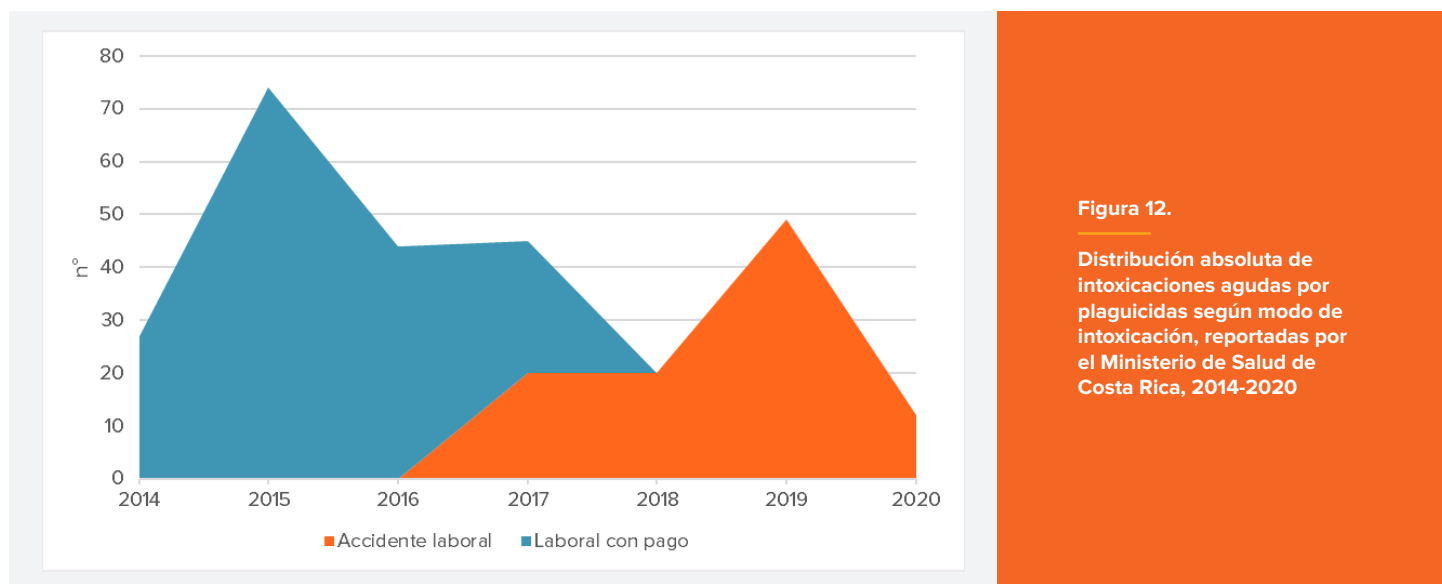


Figura 12.

Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según modo de intoxicación, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014-2020

En relación con la actividad económica desarrollada, el mayor número de intoxicaciones se presentó en la agricultura, con un total de 178 casos; seguida de ahorro y crédito, educación, expendio o almacén de plaguicidas, formuladora de agroquímico y plantas ornamentales (n=2 cada uno). Esto manifiesta la relevancia de la capacitación y el fortalecimiento de acciones con el sector agrícola para la prevención de accidentes laborales [Tabla 22].

Tabla 22. Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según tipo de actividad, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014-2020

Actividad	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Total
Agrícola	22	48	13	29	18	39	9	178
Ahorro y crédito	0	2	0	0	0	0	0	2
Educación	0	0	1	1	0	0	0	2
Expendio o almacén	0	2	0	0	0	0	0	2
Formuladora de agroquímico	2	0	0	0	0	0	0	2
Plantas ornamentales	0	2	0	0	0	0	0	2
Otros	0	2	7	1	2	3	0	15

En la Figura 13 se muestra la distribución de las intoxicaciones agudas por cultivo, siendo el mayor número de casos reportados el del cultivo de banano, con un total de 43 en los años de estudio 2014-2020. Específicamente para el 2014, el principal cultivo vinculado a intoxicación aguda fue el café (n=14); en 2015 fue el banano (n=17); en 2016 fue el café (n=4); en 2017, el café (n=13); en 2018, el banano (n=11); en 2019, la piña (n=23) y en 2020, el plátano (n=5).

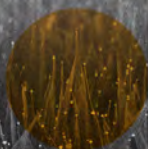
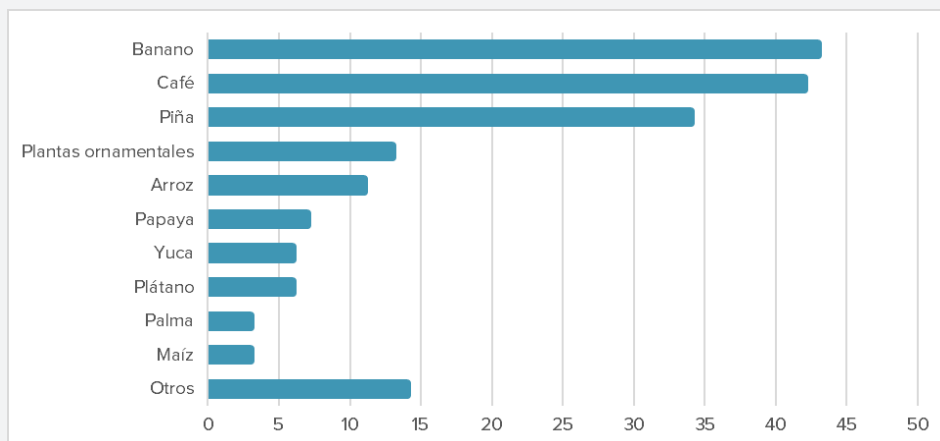


Figura 13.

Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según tipo de cultivo reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014-2020



En la Figura 14 se presenta las empresas con mayores registros de intoxicación aguda por plaguicida, siendo Frutas Selectas la que presentó más casos (n=27); le siguen Críticos Bella Vista (n=22), Dapasa (n=9), empresas propias (n=8) y Tropical Green (n=7).

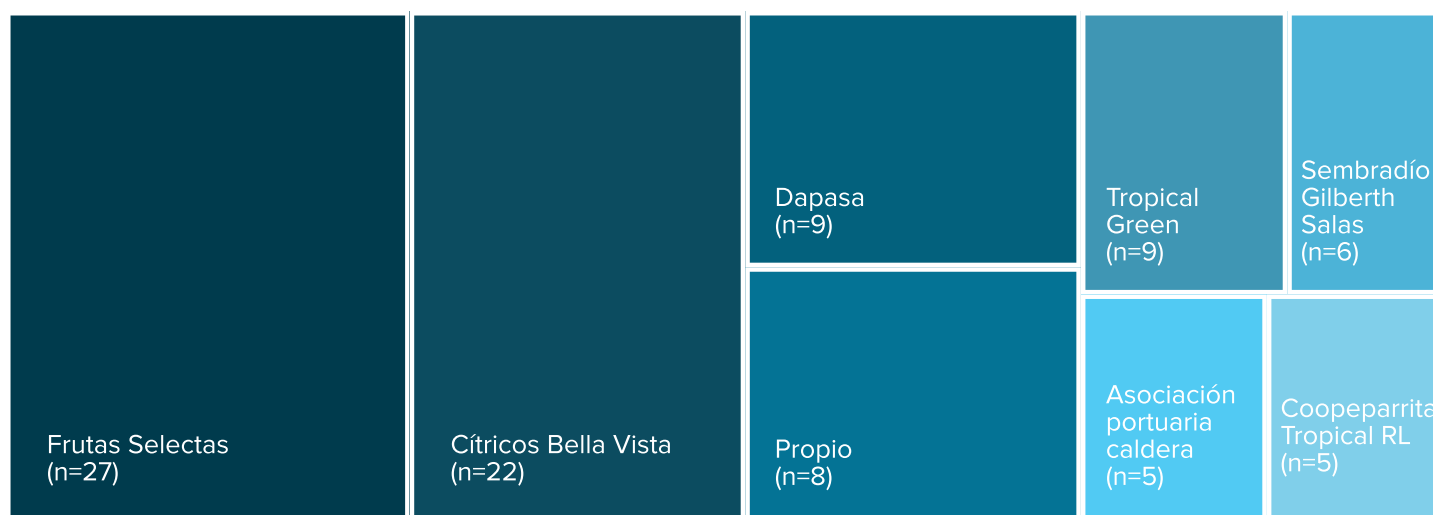


Figura 14. Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas por empresa, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014-2020³

En cuanto al grupo químico, el más frecuente en las intoxicaciones agudas presentadas en el periodo 2014-2020 fue el correspondiente a los organofosforados, con 91 casos [Figura 15]. Por otra parte, los ingredientes activos con mayor registro fueron diazinón (n=68), paraquat (n=21), glifosato (n=13), cipermetrina (n=10), carbofurano (n=7), diazinón-fenamifos (n=6), lambda-cyhalothrin (n=6), terbufos (n=6), otros (n=72) [Figura 16].

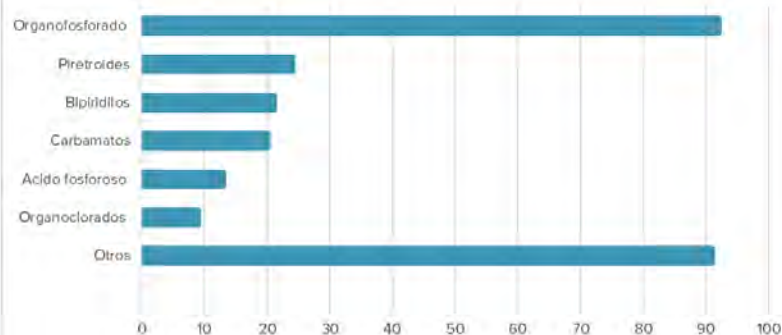


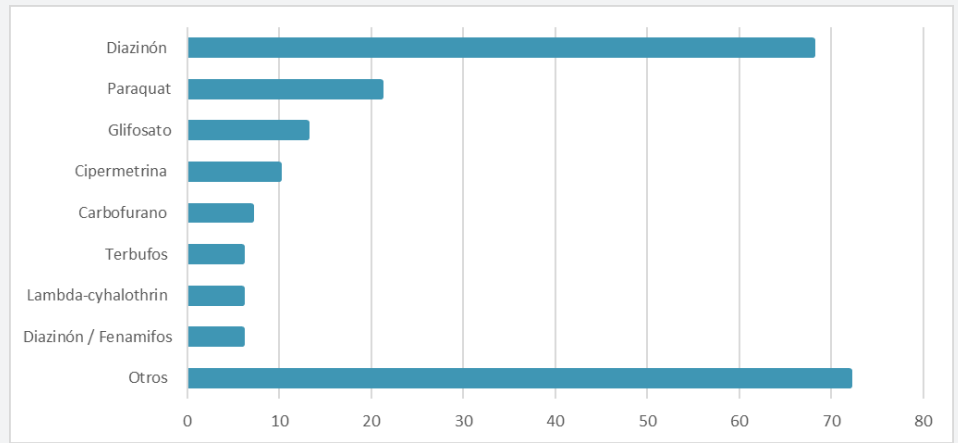
Figura 15.

Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según grupo químico, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014-2020

³ La categoría de “otros” correspondió al 55.94 % (n=113).

Figura 16.

Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según ingrediente activo, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014-2020



Con respecto a la severidad de las intoxicaciones agudas por plaguicidas, el 74.91 % fue leve, con un total de 203 casos; el 14.39 % fue moderado (n=39), el 5.17 % fue severo (n=14) y no especificado correspondió a un 5.54 % (n=15) [Figura 17]. En cuanto a la distribución por sexo [Figura 18], existe una diferencia con significancia estadística, en el sentido de que la gravedad moderada y severa predomina en los hombres respecto a las mujeres (Prueba Fisher $p < 0.05$).

Figura 17.

Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según severidad, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica 2014-2020

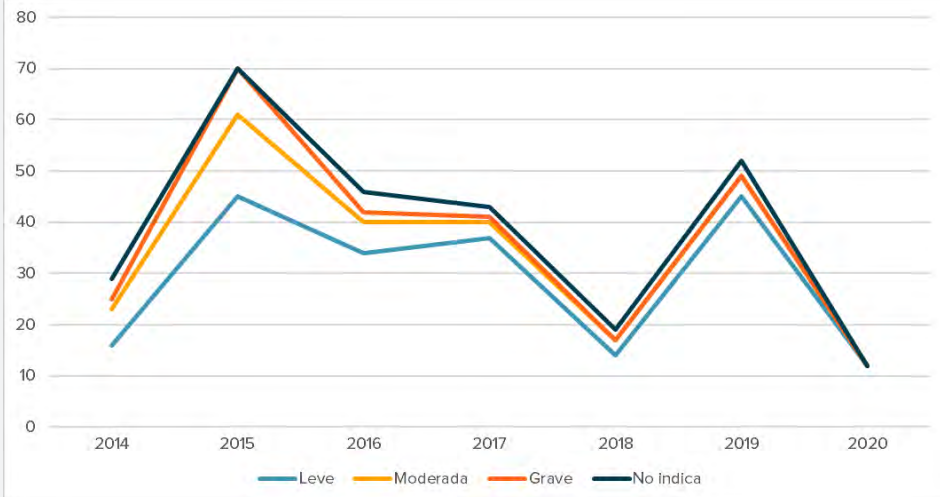
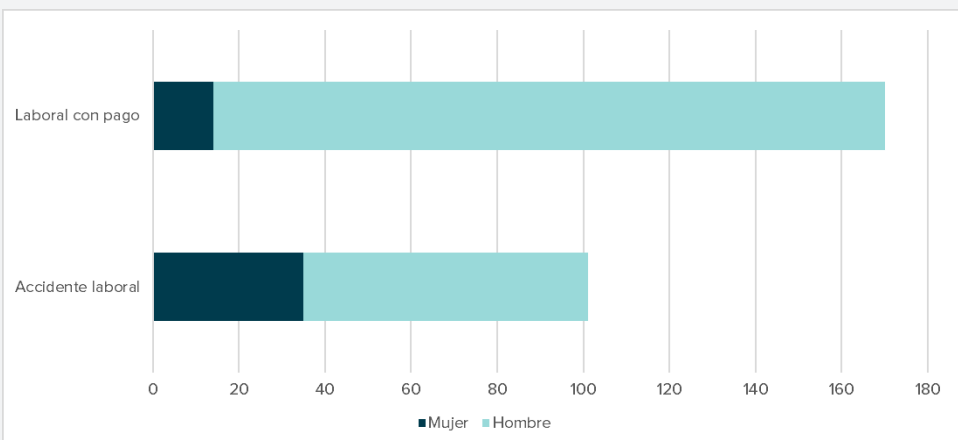


Figura 18.

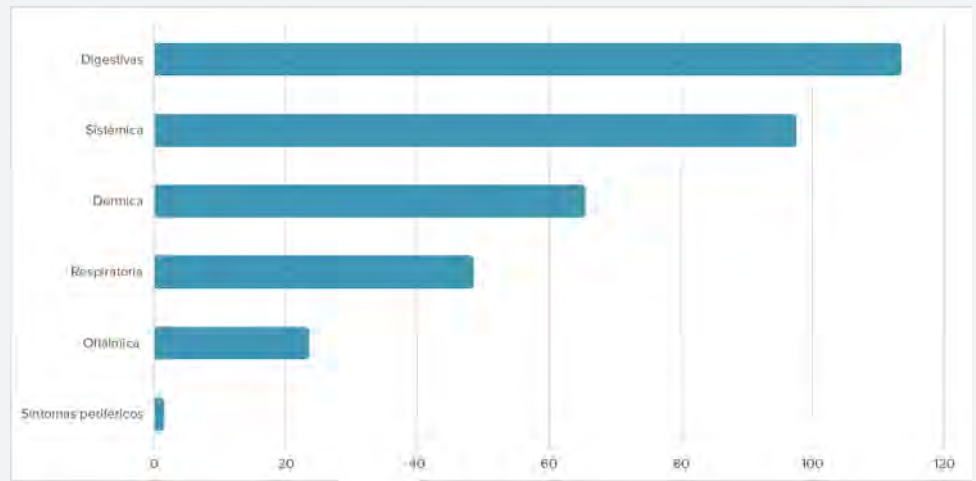
Distribución absoluta de la severidad de intoxicaciones agudas por plaguicidas según sexo, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014-2020



Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron, en primer lugar, la digestiva, con 32.6 % (n=45), seguido de la sistémica, con un 28.0 % de afectados; la dérmica, con un 18.7 %; la respiratoria, con un 13.5 %; la oftálmica, con un 6.6 %, y los síntomas periféricos, con un 0.3 % [Figura 19]. En cuanto a la cantidad de manifestaciones clínicas por personas⁴, la mediana fue de 1 (RI 1-2), siendo el promedio 1.30 (DE± 0.67).

Figura 19.

Distribución absoluta de manifestaciones clínicas de las intoxicaciones agudas por plaguicidas, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014-2020



En la Figura 20 se muestra el tipo de servicio de salud que notificó las intoxicaciones agudas del 2014-2020. En ese sentido, el 49.04 % fueron reportes de las Áreas de Salud, dentro de las cuales destacan principalmente las Áreas de Salud Parrita, Los Santos y Acosta. Seguidamente, se obtuvo un 20.31 % de Hospitales Regionales, porcentaje representado por el Hospital de San Carlos (n=28), el Hospital Escalante Pradilla (n=12), el Hospital San Vicente de Paul (n=6), el Hospital San Rafael de Alajuela (n=4), el Hospital Max Peralta (n=2) y el Hospital Monseñor Sanabria (n=1), respectivamente. Las clínicas (segundo nivel de atención) reportaron el 17.62 %; los hospitales periféricos un 7.66 %; los EB AIS un 4.98 % y los hospitales privados un 0.38 %.

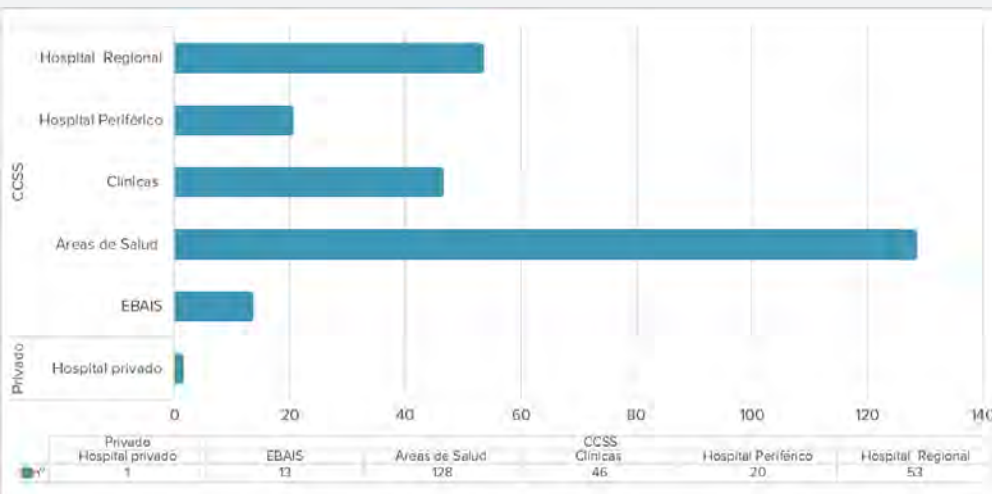


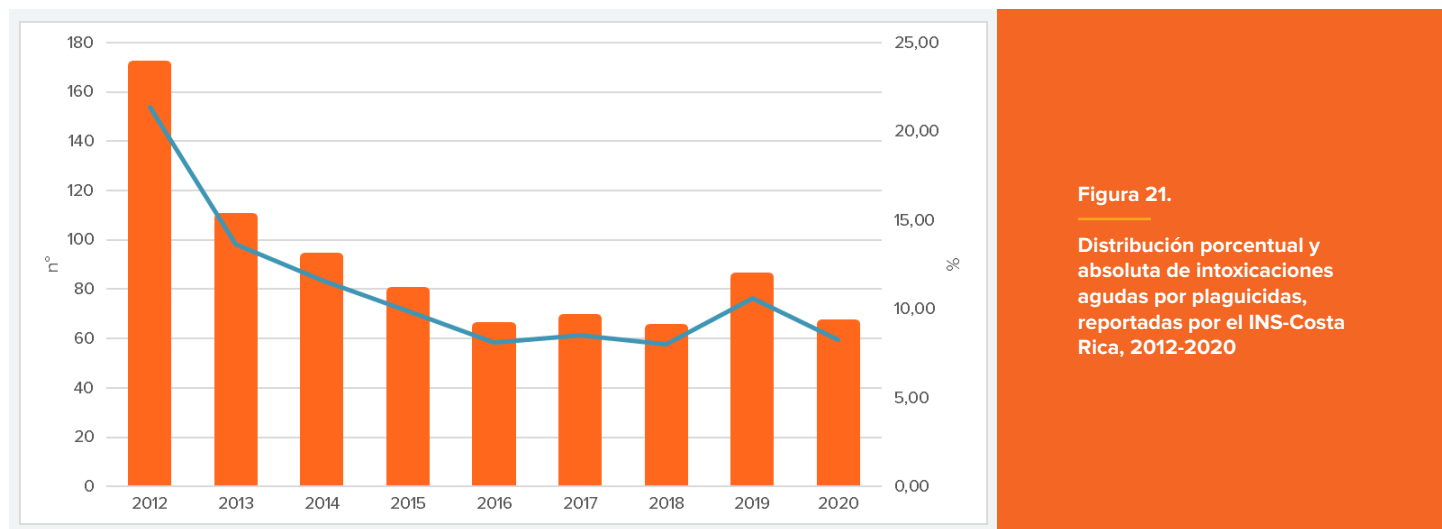
Figura 20.

Distribución de notificaciones de intoxicaciones agudas por tipo de servicio de salud, reportadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica 2014-2020

⁴ Prueba Normalidad, Shapiro-Francia p<0.05. Por tanto, no hay distribución normal.

b. Instituto Nacional de Seguros, Costa Rica, 2011-2020

El Instituto Nacional de Seguros, a través de su cartera de servicios, durante el periodo 2012-2020 registró 800 casos. De ellos, la mayor cantidad se presentó en el 2012, con 171 casos, y la menor en el año 2018, con 74 casos [Figura 21]. Es importante indicar que el 98.99 % de los casos corresponden a casos nuevos, siendo solamente cinco casos los subsecuentes en el periodo de estudio.



En relación con la distribución por sexo, el mayor número de casos reportados fue en hombres, con una representación total del 88.38 % (n=707) [Figura 22].



Con respecto a la edad de los registros de intoxicación aguda⁵, la mediana fue de 32 años (RI [Rango intercuartílico] de 25-41), siendo la media de 33.98 (DE± 11.05) [Figura 23].

⁵ Prueba Normalidad, Shapiro-Francia p<0.05. Por lo tanto, no hay distribución normal.

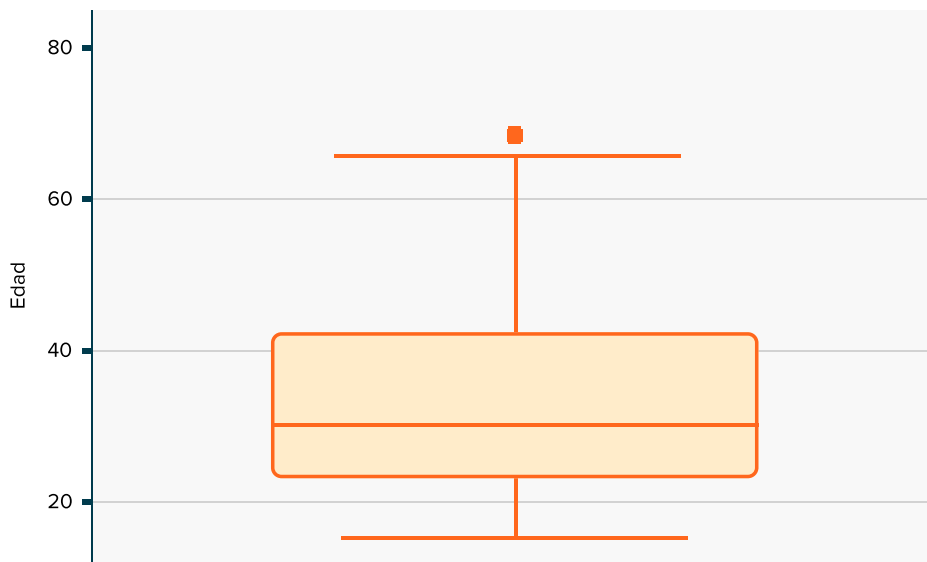


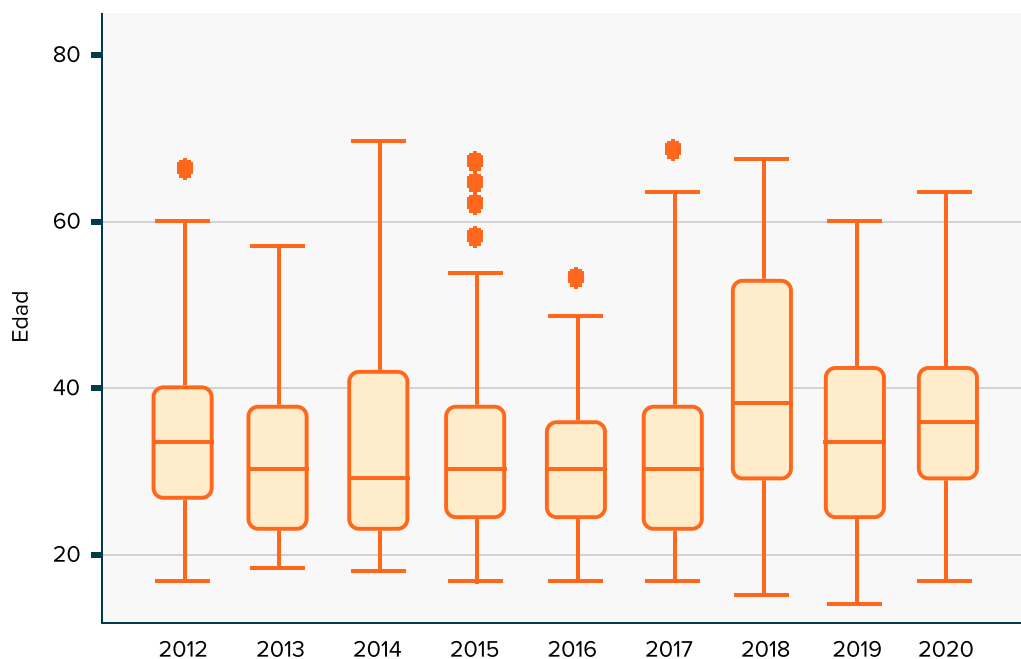
Figura 23.

Diagrama de cajas sobre la edad de intoxicaciones agudas por plaguicidas, reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020

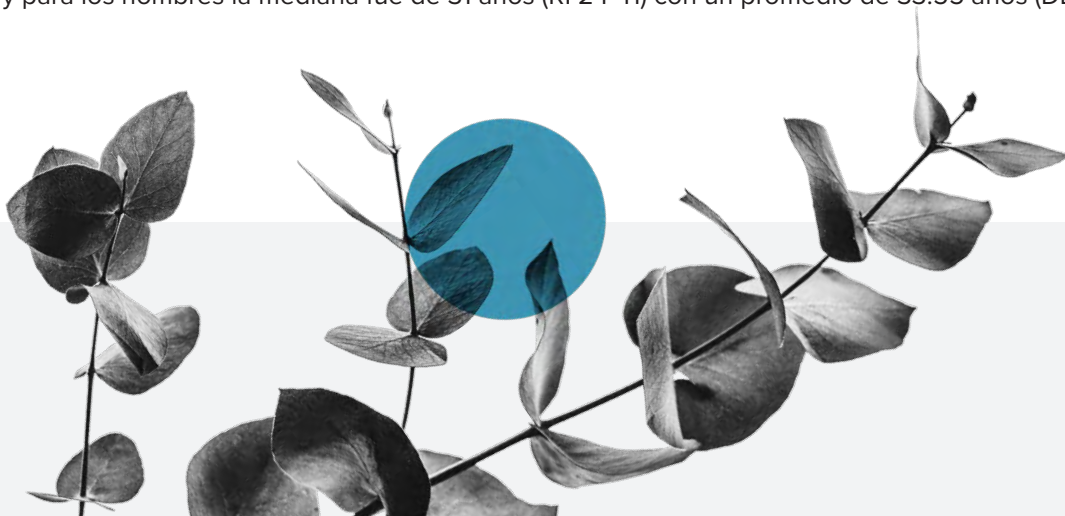
Al desagregar la edad por año, se muestra que en 2012 la mediana fue de 33 (RI 26-40), 2013 de 30 (24-38), 2014 de 29 (23-41), 2015 de 31 (RI 25-38), 2016 de 31 (25-37), en 2017 de 32 años (RI 24-39), en 2018 de 37.5 años (RI 30-48), en el 2019 de 33 años (RI 25-42) y para 2020 de 35 años (RI 28-42) [Figura 24].

Figura 24.

Diagrama de cajas sobre la edad de intoxicaciones agudas por plaguicidas según año, reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020



En cuanto al sexo, se muestra que la mediana para las mujeres fue de 36 (RI 31-44) con un promedio de 37.22 años ($DE \pm 9.39$) y para los hombres la mediana fue de 31 años (RI 24-41) con un promedio de 33.55 años ($DE \pm 11.19$) [Figura 25].



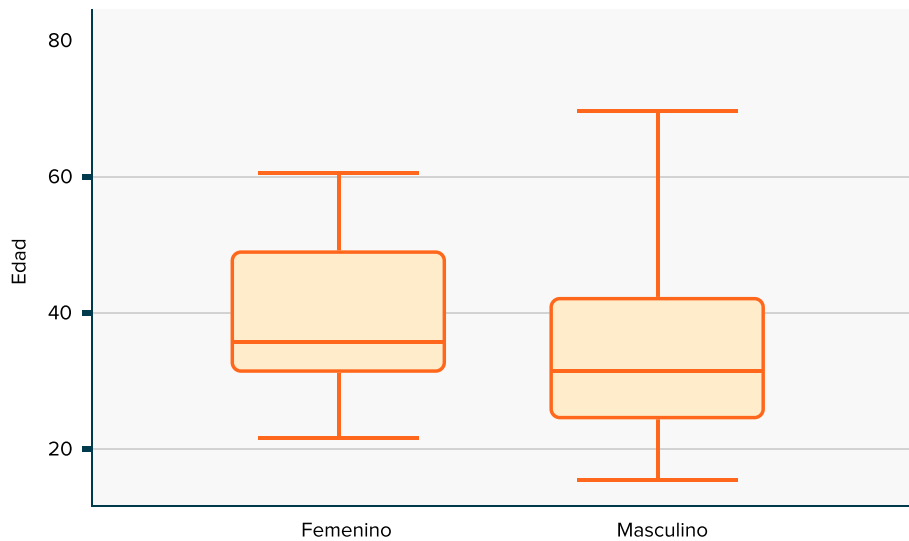


Figura 25.

Diagrama de cajas sobre la edad de intoxicaciones agudas por plaguicidas según sexo reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020

A nivel provincial, los casos de intoxicación aguda por plaguicida (2012-2020) predominan en Alajuela (n=210), Limón (n=199) y Puntarenas (n=113) [Figura 26]. En cuanto a los cantones, destacan Pococí (n=81), San Carlos (n=80) y Sarapiquí (n=43) [Figura 27].

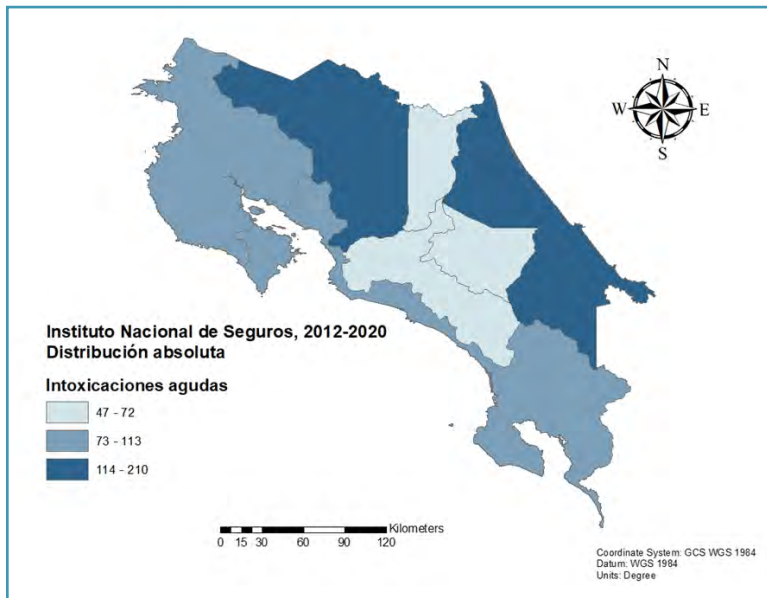


Figura 26.

Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según provincia del INS-Costa Rica, 2012-2020

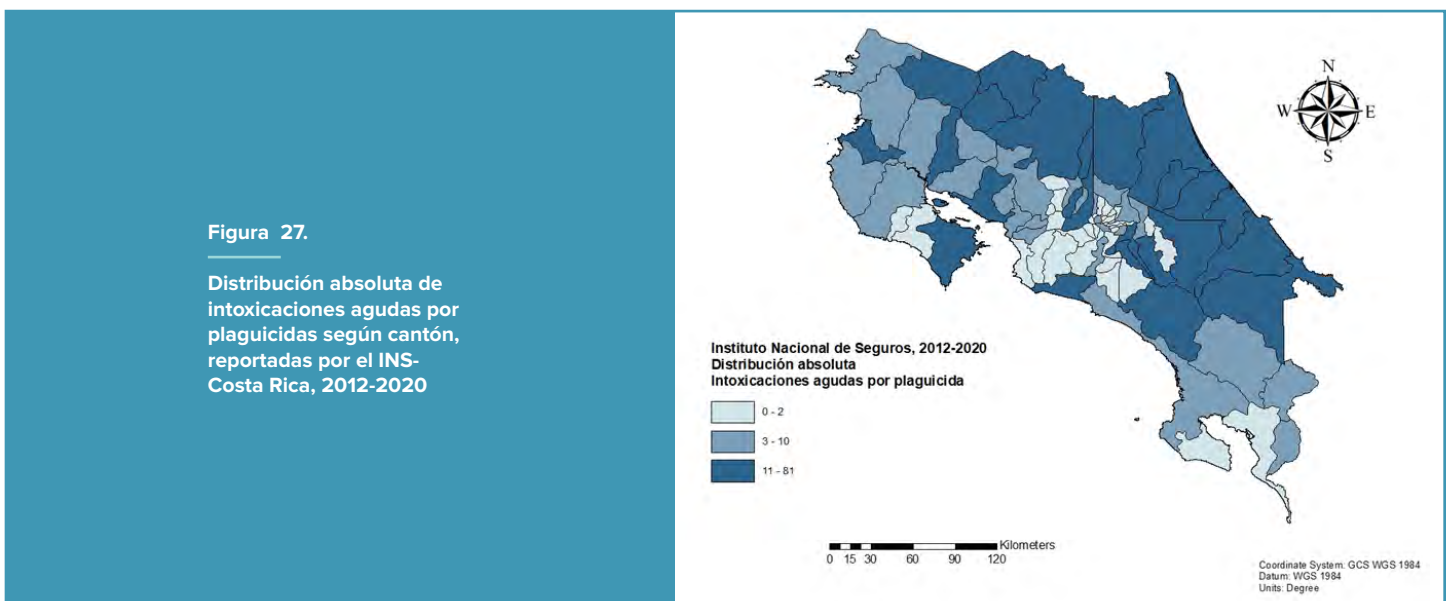


Figura 27.

Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según cantón, reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020

El 100% del modo de intoxicación corresponde a laboral con pago. El principal grupo de riesgo por ocupación son los peones agropecuarios, con un 69.63 % (n=557), seguido de trabajadores que prestan servicios de protección vigilancia, peón agrícola de labores pesadas y otros trabajadores no calificados de los servicios [Figura 28].

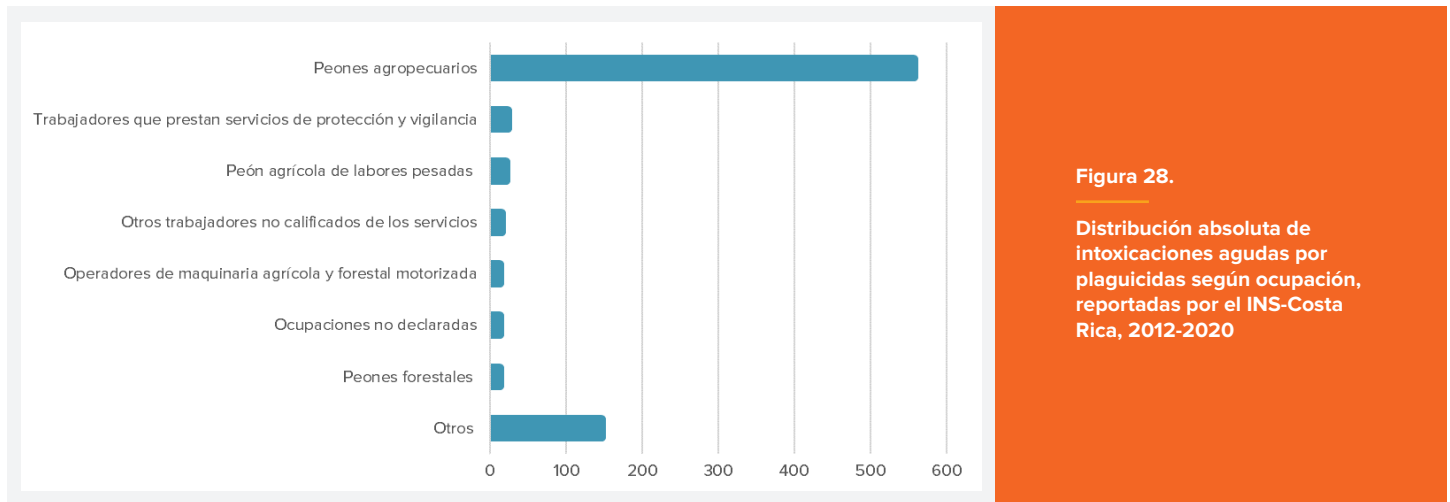


Figura 28.

Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según ocupación, reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020

En la Figura 29 se muestra la distribución de las intoxicaciones agudas por cultivo, siendo el banano el que presenta una mayor cantidad de casos, con un total de 275 en los años de estudio 2012-2020, seguido del café y piña.

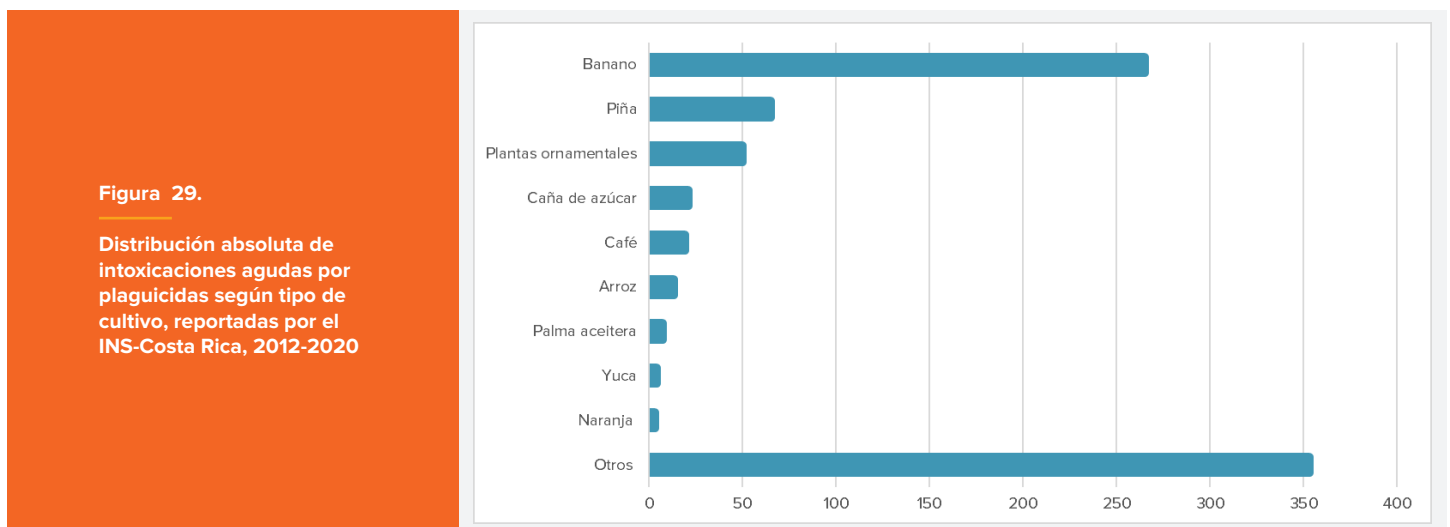


Figura 29.

Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según tipo de cultivo, reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020

En la Figura 30 se presenta las empresas con mayores registros de intoxicación aguda por plaguicida, siendo Corporación de Desarrollo Agrícola del Monte la que presentó más casos (n=48); le siguen Standard Fruit Company de Costa Rica (n=31), Desarrollo Agroindustrial de Frutales (n=29) y Frutas de exportación Frutex SA (n=20), entre otros.





Figura 30. Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según empresa, reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020⁶

En cuanto al grupo químico más frecuente en las intoxicaciones agudas presentadas en el periodo 2012-2020, fueron los halocarbonados y sulfonilos, con 126; seguido de organofosforados y carbamatos [Figura 31]. Por otra parte, el ingrediente activo con mayor registro fue carbofurano (n=58), diazinón (n=36), paraquat (n=29) y glifosato (n=28), entre otros [Figura 32].

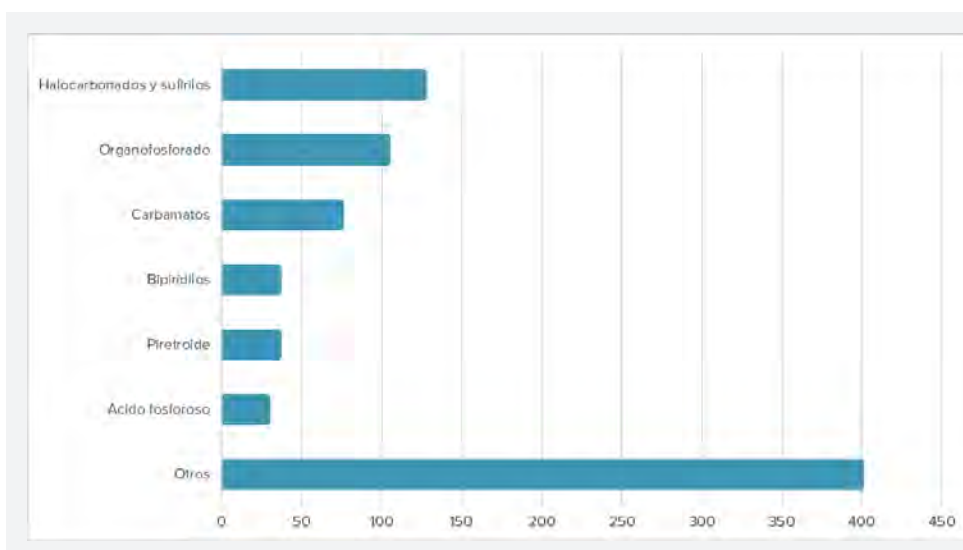


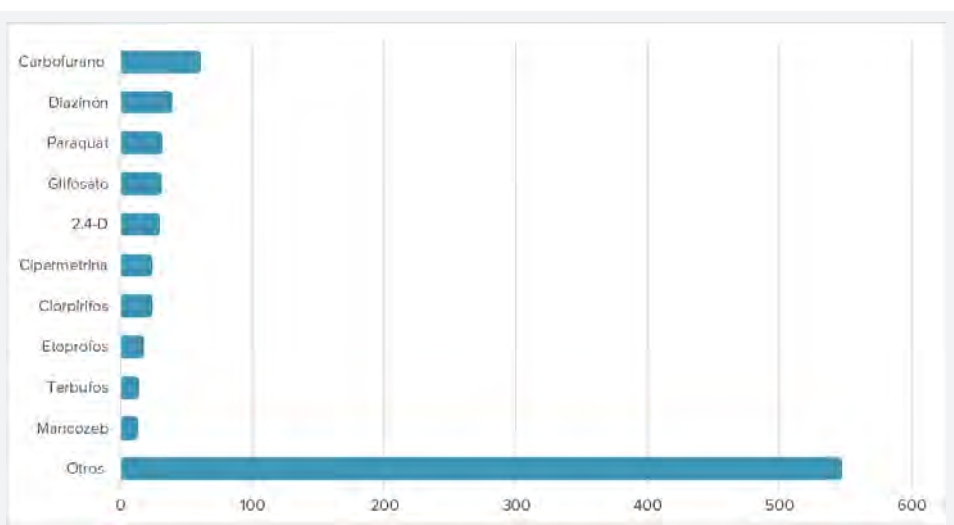
Figura 31.

Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según grupo químico, reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020

Nota: De acuerdo a la consulta al Grupo INS, los halocarbonados se refieren al grupo que contienen carbono y halógenos como cloro, bromo, flúor y a veces hidrógeno. Se puede consultar https://www3.paho.org/spanish/sha/be_v22n4-plaguicidas.htm y <https://www.binasss.sa.cr/opac->

Figura 32.

Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según ingrediente activo, reportadas por el INS-Costa Rica 2012-2020



⁶ La categoría “Otros” representa un 78.75 % (n=630).

Con respecto a la severidad de las intoxicaciones agudas por plaguicidas, el 80.93 % fue leve, con un total de 399; el 17.44 % (n=86) fue moderada; el 0.41 % (n=2) fue severo, y no especificado correspondió a un 1.22 % (n=6). [Figura 33]. Según distribución por sexo, se da una diferencia en el sentido de que la gravedad moderada y severa predomina en los hombres. [Figura 34].

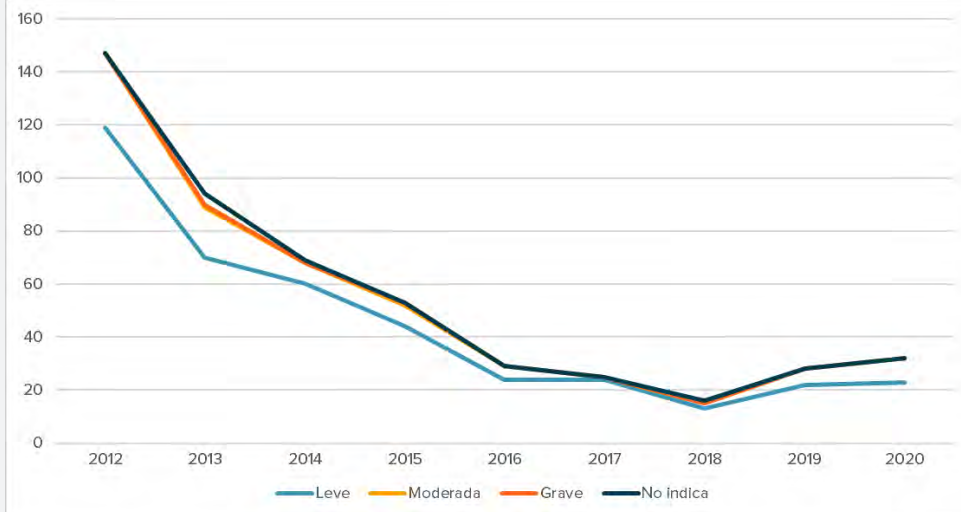
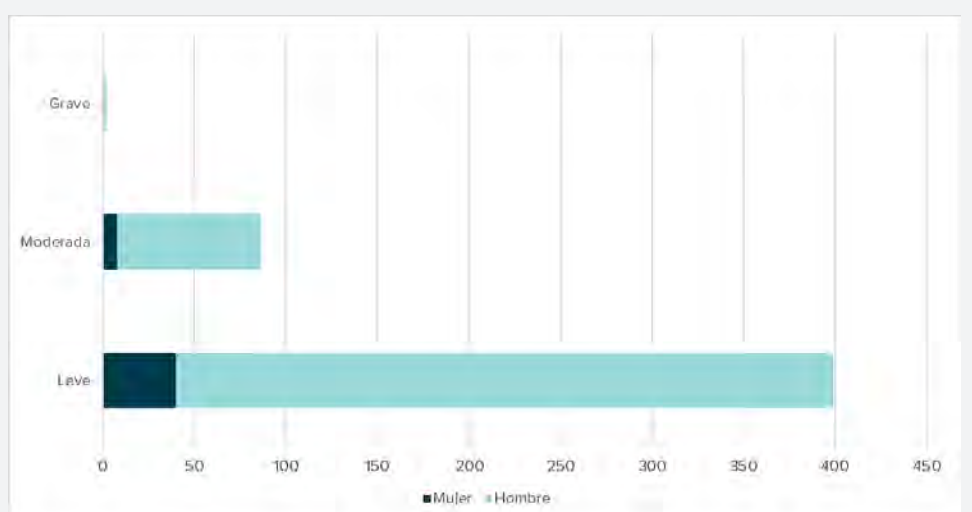


Figura 33.

Distribución absoluta de intoxicaciones agudas por plaguicidas según severidad, reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020

Figura 34.

Distribución absoluta de la severidad de intoxicaciones agudas por plaguicidas según sexo, reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020



Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron, en primer lugar, la sistémica, con un 52.3 % (n=415); la oftálmica, con un 19.4 % de afectados; la dérmica, con un 17.8 %; la digestiva, con 6.4 % y la respiratoria, con un 4.0 % [Figura 35]. En cuanto a la cantidad de manifestaciones clínicas por personas⁷, la mediana fue de 1 (RI 1-1), siendo el promedio 0.99 (DE± 0.28).

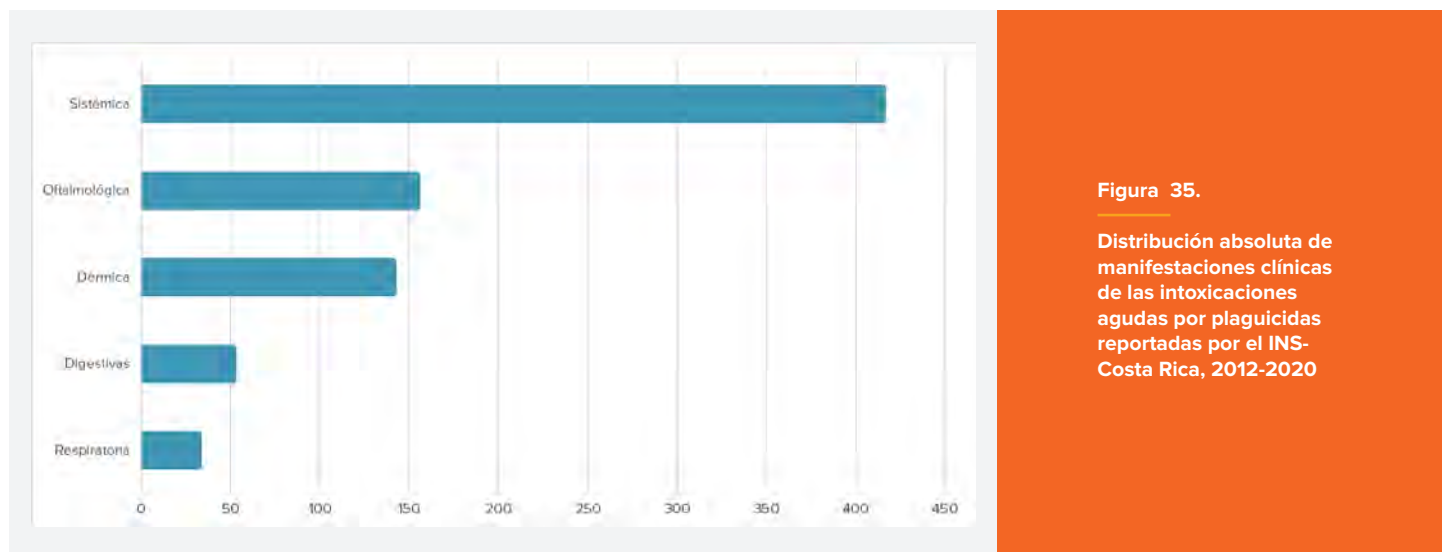


Figura 35.

Distribución absoluta de manifestaciones clínicas de las intoxicaciones agudas por plaguicidas reportadas por el INS-Costa Rica, 2012-2020

En la Tabla 23 se muestran los servicios requeridos por los pacientes con intoxicación aguda durante 2012-2020. Medicina laboral fue la que tuvo más registros, con un 23.5% del total de la población; le sigue medicina general, medicina laboral de choque, servicio de choque, reaperturas y medicina interna.

Tabla 23. Distribución absoluta y porcentual de consultas recibidas debido a intoxicación aguda por plaguicida, reportada por el INS-Costa Rica, 2012-2020 (n=800)

Servicio de atención	n.º	%
Medicina laboral	188	23.50
Medicina general	166	20.75
Medicina laboral de choque	147	18.38
Choque	110	13.75
Reaperturas	82	10.25
Rayos X	70	8.75
Medicina interna	61	7.63
Dermatología	42	5.25
Espiometrías	41	5.13
Oftalmología	37	4.63
Neumología	34	4.25
Ampliación de denuncia	25	3.13
Otorrinolaringología	18	2.25
Neurología	14	1.75
Comisión vía área	9	1.13
Psicología	9	1.13
Comisión medicina laboral	8	1.00
Valoración daño corporal	8	1.00
Asistencia Consulta externa	7	0.88
Cirugía menor	7	0.88
TAC	7	0.88

⁷ Prueba Normalidad, Shapiro-Francia p<0.05. Por tanto, no hay distribución normal

Servicio de atención	n.º	%
Valoraciones	7	0.88
Psiquiatría	6	0.75
Unidad rev y verificación médica	5	0.63
Jefatura médica	4	0.50
Revisión de expedientes	4	0.50
Revisión prequirúrgica electiva	4	0.50
Servicios generales CE	4	0.50
Valoración inicial	4	0.50
Cardiología	3	0.38
Cirugía electiva	3	0.38
Comisión foniatría	3	0.38
Foniatría	3	0.38
Medicina laboral para CME	3	0.38
Trabajo social	3	0.38
Valoración cardiología	3	0.38
Valoración prequirúrgica electiva	3	0.38
Apoyo consulta	2	0.25
Fisiatra	2	0.25
Revisión de antecedentes	2	0.25
Traslado externo	2	0.25
Valoración precirugía	2	0.25
Visita hospitalaria	2	0.25
Cirugía de tórax	1	0.13
Cirugía general	1	0.13
Cirugía reconstructiva	1	0.13
Comisión video endoscopia	1	0.13
Electromiografía	1	0.13
Farmacia	1	0.13
Infectología	1	0.13
Jefatura medicina valoración inicial	1	0.13
Medicina int val precirugía	1	0.13
Rehabilitación interna	1	0.13
Subjefatura médica	1	0.13
Telemedicina	1	0.13
Terapia lengua am	1	0.13
Trauma tejidos blandos	1	0.13
Ultrasonido	1	0.13
Valoración terapia física	1	0.13

En cuanto a las hospitalizaciones, se estimó un 1.88 % (n=15) de los pacientes, los cuales corresponden a una intoxicación de gravedad leve y moderada. El número de días promedio fue de 7.47 (DE± 7.96) y una mediana de 5 (RI 2-11). En cuanto a cirugía, se registraron 5 personas usuarias (0.63%) que corresponden a los tipos: biopsia transbronquial (n=3), cauterización nasal (n=1) y broncoscopia (n=1).

En cuanto al número de terapias físicas, se registró un paciente con 28 consultas y otro con 7. Mientras que, para terapias ocupacionales, se registraron tres pacientes con 5 citas. Además, se registró incapacidad otorgada para 797 personas, con un promedio de 13.16 días (DE± 25.70) y una mediana de 6 (RI 3-14); en tanto, la incapacidad efectiva en esta población arrojó una media de 12.52 días (DE± 23.48) y una mediana de 6 (RI 3-13).

Los medicamentos sugeridos corresponden en promedio a 3.82 (DE± 3.12) y una mediana de 3 (RI 2-5), siendo los más frecuentes: acetaminofén 500mg (Cx1000), dimenhidrinato 50mg (Fx100), clorfeniramina 4mg (Cx100), dexametasona o betametasona 4 o 5mg ampolla y betametasona 0.1% Tubo 15g [Tabla 24].

Tabla 24. Distribución absoluta y porcentual de medicamentos reportados debido a intoxicación aguda por plaguicidas, reportada por el INS-Costa Rica, 2012-2020 (n=800)

Fármaco	n.º	%
Acetaminofén 500mg (Cx1000)	176	22
Dimenhidrinato 50mg (Fx100)	148	18.5
Clorfeniramina 4mg (Cx100)	106	13.25
Dexametasona o Betametasona 4 o 5mg ampolla (Fx10)	78	9.75
Betametasona 0.1%, tubo 15g (Unidad)	60	7.5
Crema de Rosas 50 A 60g (Unidad)	60	7.5
Famotidina 40mg (Fx100)	59	7.38
Prednisolona 5mg (Fx100)	53	6.63
Ibuprofeno 400mg (Cx500)	47	5.88
Fexofenadina 120mg (Cx100)	46	5.75
Clorfeniramina 10mg Ampolla (Unidad)	41	5.13
Diclofenaco 75mg/3ml Ampolla (Cx100)	35	4.38
Jabón detergente neutro (Cx25)	35	4.38
Dimenhidrinato 5% inyectable (Unidad) (Cx5)	34	4.25
Hidrocortisona 1% crema tópica (Unidad)	27	3.38
Hioscina 10mg U Otilonio Bromuro 40mg O Bromuro De Pinaverio 100mg O Mebeverina 200mg (Cx30)	25	3.13
Metilcelulosa 0.5% solución oftálmica (Unidad)	23	2.88
Multivitaminas y minerales	22	2.75
Cefalexina 500mg (Fx100)	20	2.5
Codeína Con acetaminofén 30mg/500mg (Cx1000)	20	2.5
Dexametasona o Betamesona 0,5mg (Fx100) (Aeuu)	20	2.5
Sulfadiazina de Plata 1% crema 50-60g (Px10)	20	2.5
Hidróxido de Aluminio y Magnesio	19	2.38
Indometacina 25mg Cápsula (Cx100)	19	2.38
Vitamina C 500mg (Aeuu)	17	2.13
Aceite mineral 200-240ml (Unidad)	16	2
Vitamina B1 100mg (Fx50) (Aeuu) /	16	2
Beclometasona aerosol bucal (Unidad) 100mcg/Dosis	14	1.75
Hidroxicina 25mg (Cx20)	14	1.75
Neomicina C/Bacitracina unguento (Px10)	14	1.75
Dexametasona con neomicina solución oftálmica (Unidad)	13	1.63
Tetrahidrozolina U Oximetazolina solución Oftálmica (Unidad)	13	1.63
Oxido De Zinc/ Aceite de bacalao unguento	11	1.38
Metilo 5% Como Salicilato unguento (Cx150)	10	1.25
Miconazol 2% Ó Tioconazol 1% crema (Unidad)	10	1.25
Trimetoprima/Sulfametoxazol 160mg/800mg (Cx50)	9	1.13
Diclofenaco 75mg/3ml ampolla (Cx100)	8	1
Omeprazol 20mg (Cx30) O Esomeprazol 40mg (Cx30) O Lanzoprazol 30mg (Cx28)	8	1
Salbutamol Solución Aerosol (Unidad)	8	1
Lentes oftalmológicos para hombre (Ae)	7	0.88
Tramadol 100mg ampolla (Fx10)	7	0.88

Fármaco	n.º	%
Acido Fusídico 2% tubo 15g	6	0.75
Difenhidramina 50mg (Cx50)	6	0.75
Beclometasona aerosol nasal (Unidad)	5	0.63
Bloqueador solar Fps 45-50 loción o Crema 60 ±30	5	0.63
Vitamina A 25.000-50.000 Ui	5	0.63
Atropina Sulfato 0,5mg ampolla (Unidad)	4	0.5
Cefalotina 1g (Cx10)	4	0.5
Celecoxib 200mg (Cx100)	4	0.5
Complejo B solución inyectable 10ml	4	0.5
Descongestionante respiratorio solución oral (01 Frasco)	4	0.5
Enzimas Proteolíticas 10% ungüento (Unidad)	4	0.5
Heparinas Bpm 40mg (Profilaxis) (Cx2)	4	0.5
Hioscina 20mg, Propinoxato 5mg O Pramiverina 2.25mg O Rociverina 20mg/2ml (Z)	4	0.5
Jeringa hipodérmica descartable 3cc	4	0.5
Montelukast Sódico 10mg (Fx100)	4	0.5
Ácido Fólico 250mcg/tableta	3	0.38
Amoxicilina 500mg (Fx100)	3	0.38
Dexametasona 0,05% o Fluorometolona 0.1% Ungüento oftálmico	3	0.38
Dextrometorfano 0,3% jarabe (01 Frasco)	3	0.38
Doxiciclina 100mg/tableta (Cx10)	3	0.38
Divalproato de Sodio 250mg (Cx60)	3	0.38
Fluconazol 200mg (Z)	3	0.38
Gel hidrocoloide	3	0.38
Hierro aminoquelado (30mg Hierro)	3	0.38
Imipramina 10mg (Cx100)	3	0.38
Nbloqueador solar De 45-50 Fps loción 150ml	3	0.38
Ondasetrón 2mg/MI O Granisetron 1mg/MI (Cx50)	3	0.38
Sulindaco 200mg (No Lom Desde 24-08-17)	3	0.38
Acetaminofen 1000mg (10mg/10ml) Frasco Ampolla 100m	2	0.25
Amitriptilina 10mg (Cx100)	2	0.25
Bloqueador Solar De 45-50 Fps loción 60ml	2	0.25
Calamina loción frasco 75-120ml (Z)	2	0.25
Ciprofloxacina 500mg (Fx100)	2	0.25
Formoterol Fumarato 12ug (frasco 60 Dosis)	2	0.25
Gentamicina Sulfato 0.3% solución oftálmica	2	0.25
Jeringa hipodérmica descartable 5cc	2	0.25
Metamizol Sódico 500mg/MI (2,5g/5ml) O Metamizol Magnésico 400mg/MI (2g/5ml) (Px10) (Z)	2	0.25
Metoclopramida 10mg	2	0.25
Metoclopramida 10mg ampolla (Cx100) (Aeuu)	2	0.25
Propranolol 10mg (Z)	2	0.25
Tetraciclina U Oxitetraciclina con Polimixina B (Unidad)	2	0.25
Triancinolona 1% o 2.5% (Cx10)	2	0.25
Tizanidina 4mg (Fx100)	2	0.25
Solución antiséptica bucofaríngea	2	0.25
Aluminio Acetato polvo 2g (Cx50) /	1	0.13
Amlodipino 5mg (Cx30)	1	0.13

Fármaco	n.º	%
Ampolla (Cx100) (Aeuu)	1	0.13
Atenolol 50mg (Cx30)	1	0.13
Apósito Oclu Extrafino/Matriz Elást 10cmx10cm (Cx10) (4x4)	1	0.13
Atracurio Besilato 10mg/MI ampolla 2,5ml	1	0.13
Ceftriaxona 1g (Z) /	1	0.13
Ciclopentolato 1% solución oftálmica (Z)	1	0.13
Claritromicina 500mg/tableta (Z)	1	0.13
Clindamicina Fostato 600mg (Cx50)	1	0.13
Clorhexidina Gluconato 0.12% enjuague bucal	1	0.13
Crema humectante (Z)	1	0.13
Dexketoprofeno Trometanol 50mg/ampolla (2ml) (Cx25) /	1	0.13
Dexketoprofeno 25mg/tableta (Cx100)	1	0.13
Diazepam 5mg (Fx50)	1	0.13
Enalapril 20mg (Cx30)	1	0.13
Epinefrina Clorhidrato 1mg ampolla (Px10)	1	0.13
Escitalopram 10mg (Cx30)	1	0.13
Espaciador Vol Plástico Atóxico mascarilla Pediátrico	1	0.13
Fenazopiridina 100mg	1	0.13
Fluorometolona 1% gotas oftálmicas/10ml (Z)	1	0.13
Gabapentina 300mg (Cx30)	1	0.13
Imipramina 25mg (Cx100)	1	0.13
Ketanserina 20mg/G gel	1	0.13
Lidocaína 2% sin preservante (unidad) (Cx10)	1	0.13
Lidocaína 2% con preservante 20mg (unidad) (Aeuu)	1	0.13
Metamizol Sódico 500mg/tableta (Cx100) (Fcb) / Omeprazol 20mg (Cx30) O Esomeprazol 40mg (Cx30) O Lanzoprazol 30mg (Cx28)	1	0.13
Metilprednisolona 500mg inyectable (Unidad) (Z)	1	0.13
Mucílago Granulado (01 frasco)	1	0.13
Piridoxina 50mg	1	0.13
Potasio Cloruro 2 Molar ampolla 10ml (Cx100)	1	0.13
Pseudofedrina 60mg	1	0.13
Prednisolona Acetato Al 1% solución oftálmica (Unidad) 5ml	1	0.13
Orinal Plástico	1	0.13
Tetrahidrozolina 0.1% U Oximet solución nasal (Z)	1	0.13
Potasio Cloruro 2 Molar ampolla 10ml (Cx100)	1	0.13
Saccharomyces Boulardii cápsula o sobre (Z)	1	0.13
Sertralina 50mg (Cx28)	1	0.13
Salbutamol con Ipratropio Bromuro (Cx10)	1	0.13
Rifampicina 300mg (Cx100)	1	0.13
Rocuronio Bromuro 10mg/MI (Cx10)	1	0.13
Sulindaco 200mg (No Lom desde 24-08-17)	1	0.13
Vacuna Antitetánica como Td O Dtpa 0.5ml (Px10)	1	0.13
Vitamina B1 100mg/MI inyectable (Z)	1	0.13
Vitamina B12 100mg/MI inyectable (Unidad)	1	0.13



c. Caja Costarricense de Seguro Social

A continuación, se presenta la atención médica recibida por la CCSS –egresos, consulta externa y urgencias– a partir de los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10): Efecto tóxico de plaguicidas [pesticidas] (T60), Envenenamiento accidental por, y exposición a plaguicidas (X48), Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por, y exposición a plaguicidas (X68), Agresión con plaguicidas (X87), Envenenamiento por, y exposición a plaguicidas, de intención no determinada (Y18), Afección relacionada con el trabajo (Y96), Afección relacionada con la contaminación ambiental (Y97) y Exposición a factores de riesgo ocupacional (Z57).

Es importante indicar que las consultas externas y urgencias corresponden únicamente al periodo 2018-2020, pues en ese lapso se dio la incorporación del sistema EDUS.

Egresos hospitalarios

Se reportaron 1,703 egresos hospitalarios debido a los códigos de diagnóstico: efecto tóxico de plaguicidas [pesticidas] (T60), envenenamiento accidental por, y exposición a plaguicidas (X48), envenenamiento autoinfligido intencionalmente por, y exposición a plaguicidas (X68), agresión con plaguicidas (X87), envenenamiento por, y exposición a plaguicidas, de intención no determinada (Y18), afección relacionada con el trabajo (Y96) y afección relacionada con la contaminación ambiental (Y97) y exposición a factores de riesgo ocupacional (Z57). [Tabla 25]

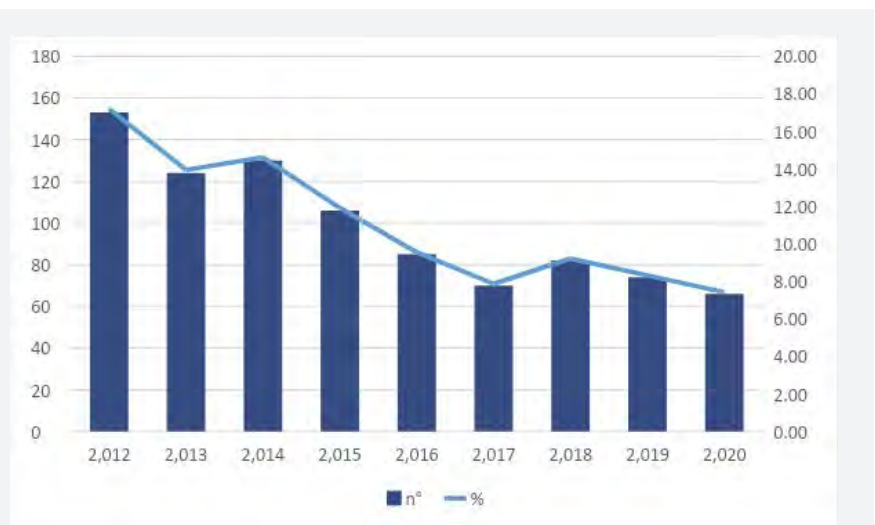
Tabla 25. Distribución absoluta y porcentual de los egresos hospitalarios por los códigos específicos CIE-10: T60, X48, X60, Y18, Y96 y Z57, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020.

Código	Nombre del procedimiento	n.º	%
T60	Efecto tóxico de plaguicidas [pesticidas]	848	49.79
X48	Envenenamiento accidental por, y exposición a plaguicidas	190	11.16
X68	Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por y exposición a plaguicidas	622	36.52
X87	Agresión con plaguicidas	1	0.06
Y18	Envenenamiento por, y exposición a plaguicidas, de intención no determinada	31	1.82
Y96	Afección relacionada con el trabajo	1	0.06
Z57	Exposición a factores de riesgo ocupacional	10	0.59
Total		1703	100.00

Durante el periodo 2012-2020, el 2012 fue el año que registró la mayor frecuencia de egresos hospitalarios (17.19 %). Tal como se aprecia en la Figura 36, se da una tendencia de decrecimiento en el registro de egresos hospitalarios debido a los diagnósticos T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57.

Figura 36.

Distribución absoluta y porcentual de los egresos hospitalarios por los códigos CIE-10: T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020 (n=890).



Por otra parte, los hombres siguen siendo el sexo más impactado por las afectaciones laborales y por los plaguicidas (T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57). La edad de los usuarios vinculados a estos egresos hospitalarios presenta una mediana de 42.8 (RI 41.8-44.2) y un promedio de 43.03 (± 1.90) [Figuras 37 y 38].

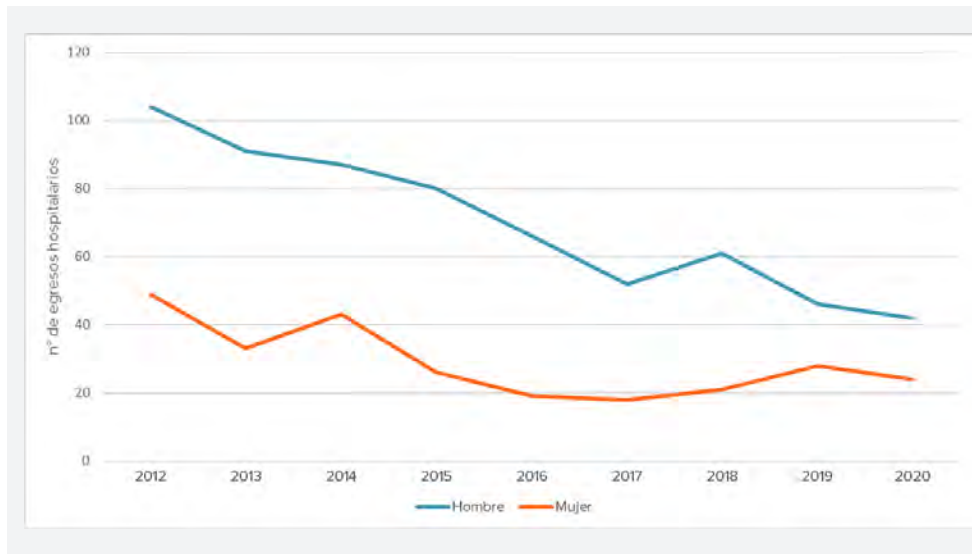
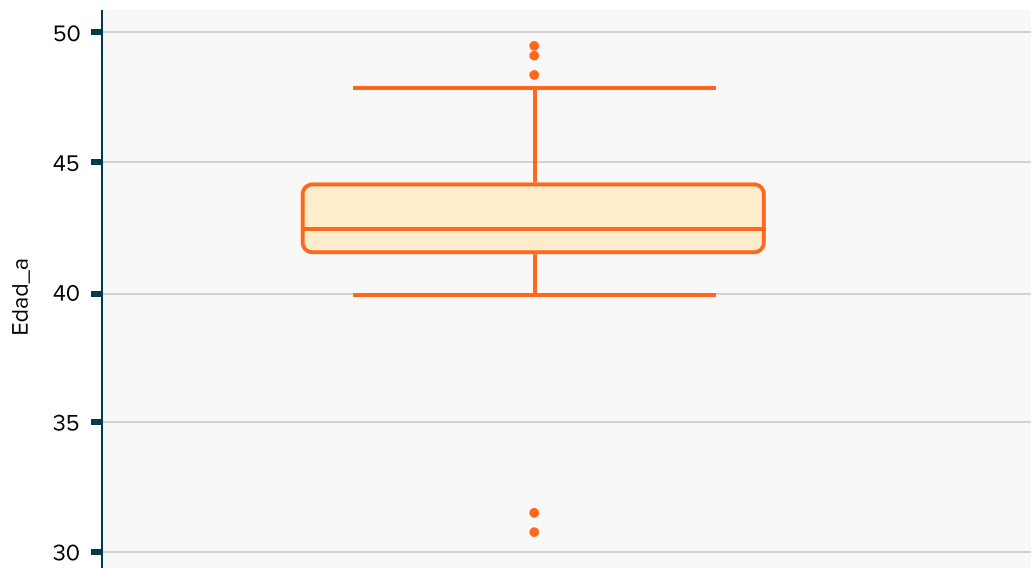


Figura 37.

Distribución absoluta y porcentual de los egresos hospitalarios por los códigos CIE-10: T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57 según sexo, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020 (n=890).

Figura 38.
Distribución absoluta y porcentual de los egresos hospitalarios por los códigos CIE-10: T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57 según sexo, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020 (n=890).



A nivel geográfico, los egresos hospitalarios por los códigos T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57 se reportó en un 26.29 % en Alajuela, un 26.29 % Puntarenas, un 15.39 % Limón, un 13.37% San José, un 7.42 % Cartago, un 7.08 % Guanacaste y un 4.16 % Heredia. Los cantones con mayor frecuencia de egresos hospitalarios por estas causas son San Carlos (n=60), Pérez Zeledón (n=63), Buenos Aires (n=44), Talamanca (n=43), Coto Brus (n=43), Osa n=43) y Upala (n=41).

En cuanto a la cantidad de días de estancia hospitalaria, se reportó entre estos códigos de diagnóstico un promedio de 7.26 (± 7.18) y una mediana de 5 (RI 2-10). Dentro del tipo de especialidad del egreso hospitalario destaca medicina interna (60.11 %), psiquiatría (19.55 %), medicina general (17.08 %) y ortopedia (n=5) [Tabla 26].



Tabla 26. Distribución absoluta y porcentual de los egresos hospitalarios por los códigos específicos CIE-10: T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57 según especialidad, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020 (n=890).

Especialidad de egreso	Nombre	n.º	%
5	Medicina interna	535	60.11
9	Psiquiatría	174	19.55
11	Medicina general	152	17.08
21	Ortopedia	5	0.56
23	Cirugía general	4	0.45
26	Neumología	4	0.45
27	Neurología	4	0.45
31	Cardiología	2	0.22
33	Geriatría	2	0.22
35	Urología	2	0.22
43	Cirugía reconstructiva	1	0.11
45	Endocrinología	1	0.11
47	Gastroenterología	1	0.11
63	Ginecología	1	0.11
77	Infectología clínica infecto-contag.	1	0.11
87	Nefrología	1	0.11
Total		890	100.00

En cuanto a los procedimientos registrados para los egresos hospitalarios por dichas causas se encuentran, en primer lugar, el examen microscópico de sangre u otro examen microscópico (7.4 % del total de egresos), ventilación mecánica continua de duración no especificada (4.0 % del total de egresos), radiografía torácica rutinaria, descrita como tal (3.0 % del total de egresos), electrocardiograma (2.9 % del total de egresos), entre otros [Tabla 27].

Tabla 27. Distribución absoluta y porcentual de los procedimientos de los egresos hospitalarios por los códigos específicos CIE-10: T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020 (n=890).

Nombre del procedimiento	n.º	%
Examen microscópico de sangre. Otro examen microscópico	66	7.42
Ventilación mecánica continua de duración no especificada	36	4.04
Radiografía torácica rutinaria, descrita como tal	27	3.03
Electrocardiograma	26	2.92
Otra gastroscopía	23	2.58
Inserción de tubo endotraqueal	22	2.47
Lavado gástrico	18	2.02
Cateterismo venoso, no clasificado bajo otro concepto	13	1.46
Examen microscópico de muestra de vejiga, uretra, próstata, vesícula seminal, tejido perivesical y de orina y de semen. Otro examen microscópico	11	1.24
Otra punción de arteria	10	1.12
Otros procedimientos respiratorios	8	0.90
Tomografía axial computarizada de cabeza	7	0.79
Ventilación mecánica continua inferior a 96 horas consecutivas	7	0.79
Inyección o infusión de otra sustancia terapéutica o profiláctica	7	0.79
Ultrasonografía diagnóstica del abdomen y el retroperitoneo	6	0.67
Otras tomografías de tórax	5	0.56
Ultrasonografía diagnóstica del corazón	5	0.56
Inyección de antibiótico	5	0.56
Inserción de catéter intercostal para drenaje	4	0.45

Nombre del procedimiento	n	%
Medición de gases en la sangre arterial sistémica	4	0.45
Hemodiálisis	3	0.34
Examen microscópico de muestra de vejiga, uretra, próstata, vesícula seminal, tejido perivesical y de orina y de semen. Cultivo	3	0.34
Otras pruebas y evaluación psicológicas	3	0.34
Otra irrigación de tubo nasogástrico	3	0.34
Infusión enteral de sustancias nutritivas concentradas	3	0.34
Toracocentesis	2	0.22
Cateterismo arterial	2	0.22
Tomografía axial computarizada del tórax	2	0.22
Electroencefalograma	2	0.22
Examen microscópico de muestra de tracto genital femenino. Otro examen microscópico	2	0.22
Examen microscópico de muestra de sitio no especificado. Otro examen microscópico	2	0.22
Otro enriquecimiento por oxígeno	2	0.22
Otras pruebas y evaluación psicológicas	2	0.22
Otra entrevista y evaluación psiquiátricas	2	0.22
Psicoterapia verbal de apoyo	2	0.22
Ventilación mecánica continua durante 96 horas consecutivas o más	2	0.22
Traqueostomía temporal	2	0.22
Faringoscopia	1	0.11
Otra traqueostomía permanente	1	0.11
Otra broncoscopia	1	0.11
Otros procedimientos diagnósticos sobre esófago	1	0.11
Reducción abierta de fractura con fijación interna. Otros huesos específicos	1	0.11
Otra incisión con drenaje de piel y tejido subcutáneo	1	0.11
Desbridamiento excisional de herida, infección o quemadura	1	0.11
Injerto cutáneo libre no especificado de otra manera	1	0.11
Otras radiografías del tubo digestivo	1	0.11
Otras tomografías de abdomen	1	0.11
Otra tomografía axial computarizada	1	0.11
Ultrasonografía diagnóstica de otras áreas del tórax	1	0.11
Ultrasonografía diagnóstica del aparato urinario	1	0.11
Ultrasonografía diagnóstica del sistema vascular periférico	1	0.11
Otras ultrasonografías diagnósticas	1	0.11
Otra entrevista y evaluación	1	0.11
Monitorización cardíaca ambulatoria	1	0.11
Electrocardiograma de ritmo	1	0.11
Examen microscópico de muestra de oído, nariz, garganta y laringe. Frotis bacteriano	1	0.11
Examen microscópico de muestra de oído, nariz, garganta y laringe. Otro examen microscópico	1	0.11
Examen microscópico de sangre. Cultivo	1	0.11
Examen microscópico de sangre. Cultivo y sensibilidad	1	0.11
Examen microscópico de muestra de vejiga, uretra, próstata, vesícula seminal, tejido perivesical y de orina y de semen. Toxicología	1	0.11
Examen microscópico de muestra de sitio no especificado. Cultivo	1	0.11
Respiración de presión positiva continua [RPPC]	1	0.11
Otra terapia psiquiátrica con fármacos	1	0.11
Intervención en crisis	1	0.11

Nombre del procedimiento	n.º	%
Terapia familiar	1	0.11
Examen oftalmológico, no especificado de otra manera	1	0.11
Inserción de otro tubo nasogástrico	1	0.11
Otra instilación genitourinaria	1	0.11
Otro lavado de bronquio y tráquea	1	0.11
Transfusión de plaquetas	1	0.11
Inyección o infusión de sustancia quimioterapéutica contra cáncer	1	0.11
Resucitación cardiopulmonar, no especificada de otra manera	1	0.11
Plasmaferesis terapéutica	1	0.11
Instalación de sonda vesical	1	0.11
Reconocimiento médico general	1	0.11

Es importante indicar que dichos diagnósticos –T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57– se acompañan de otros diagnósticos registrados en los egresos hospitalarios, lo cual podría explicar el tipo de especialidad y procedimiento sugerido y algunos de ellos pueden vincularse con los síntomas de intoxicación. En la tabla 28 se presentan dichos códigos.

Tabla 28. Distribución absoluta y porcentual de otros diagnósticos de los egresos hospitalarios por los códigos específicos CIE-10: T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020.

Código	Diagnóstico	n.º	%
A09	Diarrea y gastroenteritis de presunto origen infeccioso	4	0.45
A27	Leptospirosis	1	0.11
A41	Otras septicemias	2	0.22
A49	Infección bacteriana de sitio no especificado	2	0.22
B22	Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], resultante en otras enfermedades especificadas	1	0.11
B24	Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], sin otra especificación	2	0.22
B34	Infección viral de sitio no especificado	2	0.22
B37	Candidiasis	1	0.11
B85	Pediculosis y phthiriasis	2	0.22
B95	Estreptococos y estafilococos como causa de enfermedades clasificadas en otros capítulos	1	0.11
B96	Otros agentes bacterianos como causa de enfermedades clasificadas en otros capítulos	4	0.45
D25	Leiomioma del útero	1	0.11
D38	Tumor de comportamiento incierto o desconocido del oído medio y de los órganos respiratorios e intratorácicos	1	0.11
D50	Anemias por deficiencia de hierro	1	0.11
D59	Anemia hemolítica adquirida	1	0.11
D64	Otras anemias	1	0.11
D70	Agranulocitosis	2	0.22
E02	Hipotiroidismo subclínico por deficiencia de yodo	1	0.11
E03	Otros hipotiroidismos	1	0.11
E10	Diabetes mellitus insulino dependiente	1	0.11
E11	Diabetes mellitus no insulino dependiente	13	1.46
E14	Diabetes mellitus, no especificada	1	0.11
E46	Desnutrición proteico calórica, no especificada	1	0.11
E66	Obesidad	3	0.34
E83	Trastornos del metabolismo de los minerales	1	0.11
E87	Otros trastornos de los líquidos, de los electrolitos y del equilibrio ácido-básico	7	0.79
E88	Otros trastornos metabólicos	1	0.11

Código	Diagnóstico	n.º	%
F07	Trastornos de la personalidad y del comportamiento debidos a enfermedad, lesión o disfunción cerebral	1	0.11
F10	Trastornos mentales y del comportamiento debidos al uso de alcohol	71	7.98
F12	Trastornos mentales y del comportamiento debidos al uso de cannabinoides	9	1.01
F14	Trastornos mentales y del comportamiento debidos al uso de cocaína	13	1.46
F17	Trastornos mentales y del comportamiento debidos al uso de tabaco	6	0.67
F19	Trastornos mentales y del comportamiento debidos al uso de múltiples drogas y al uso de otras sustancias psicoactivas	13	1.46
F20	Esquizofrenia	3	0.34
F22	Trastornos delirantes persistentes	2	0.22
F23	Trastornos psicóticos agudos y transitorios	2	0.22
F29	Psicosis de origen no orgánico, no especificada	1	0.11
F31	Trastorno afectivo bipolar	2	0.22
F32	Episodio depresivo	62	6.97
F33	Trastorno depresivo recurrente	3	0.34
F34	Trastornos del humor [afectivos] persistentes	8	0.90
F38	Otros trastornos del humor [afectivos]	1	0.11
F39	Trastorno del humor [afectivo], no especificado	1	0.11
F41	Otros trastornos de ansiedad	5	0.56
F43	Reacción al estrés grave y trastornos de adaptación	29	3.26
F48	Otros trastornos neuróticos	3	0.34
F60	Trastornos específicos de la personalidad	17	1.91
F61	Trastornos mixtos y otros trastornos de la personalidad	3	0.34
F63	Trastornos de los hábitos y de los impulsos	3	0.34
F69	Trastorno de la personalidad y del comportamiento en adultos, no especificado	1	0.11
F70	Retraso mental leve	2	0.22
F71	Retraso mental moderado	1	0.11
F79	Retraso mental, no especificado	1	0.11
F90	Trastornos hiperkinéticos	1	0.11
F92	Trastornos mixtos de la conducta y de las emociones	2	0.22
F99	Trastorno mental, no especificado	1	0.11
G40	Epilepsia	8	0.90
G72	Otras miopatías	1	0.11
G82	Paraplejía y cuadriplejía	1	0.11
G92	Encefalopatía tóxica	1	0.11
G93	Otros trastornos del encéfalo	4	0.45
G95	Otras enfermedades de la médula espinal	1	0.11
H10	Conjuntivitis	1	0.11
H16	Queratitis	1	0.11
H46	Neuritis óptica	1	0.11
H54	Ceguera y disminución de la agudeza visual	2	0.22
H91	Otras hipoacusias	1	0.11
I10	Hipertensión esencial (primaria)	22	2.47
I11	Enfermedad cardíaca hipertensiva	3	0.34
I12	Enfermedad renal hipertensiva	4	0.45
I25	Enfermedad isquémica crónica del corazón	2	0.22
I26	Embolia pulmonar	2	0.22

Código	Diagnóstico	n.º	%
I46	Paro cardíaco	4	0.45
I47	Taquicardia paroxística	1	0.11
I48	Fibrilación y aleteo auricular	1	0.11
I51	Complicaciones y descripciones mal definidas de enfermedad cardíaca	1	0.11
I60	Hemorragia subaracnoidea	1	0.11
I69	Secuelas de enfermedad cerebrovascular	1	0.11
I80	Flebitis y tromboflebitis	1	0.11
J07	Vacunas	1	0.11
J11	Influenza debida a virus no identificado	1	0.11
J14	Neumonía debida a Haemophilus influenzae	1	0.11
J15	Neumonía bacteriana, no clasificada en otra parte	6	0.67
J18	Neumonía, organismo no especificado	17	1.91
J22	Infección aguda no especificada de las vías respiratorias inferiores	1	0.11
J38	Enfermedades de las cuerdas vocales y de la laringe, no clasificadas en otra parte	1	0.11
J40	Bronquitis, no especificada como aguda o crónica	3	0.34
J41	Bronquitis crónica simple y mucopurulenta	1	0.11
J44	Otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas	1	0.11
J45	Asma	4	0.45
J68	Afecciones respiratorias debidas a inhalación de gases, humos, vapores y sustancias químicas	7	0.79
J69	Neumonitis debida a sólidos y líquidos	22	2.47
J80	Síndrome de dificultad respiratoria del adulto	3	0.34
J81	Edema pulmonar	1	0.11
J84	Otras enfermedades pulmonares intersticiales	8	0.90
J90	Derrame pleural no clasificado en otra parte	2	0.22
J93	Neumotórax	3	0.34
J95	Trastornos del sistema respiratorio consecutivos a procedimientos, no clasificados en otra parte	4	0.45
J96	Insuficiencia respiratoria, no clasificada en otra parte	20	2.25
J98	Otros trastornos respiratorios	5	0.56
K04	Enfermedades de la pulpa y de los tejidos periapicales	1	0.11
K12	Estomatitis y lesiones afines	2	0.22
K13	Otras enfermedades de los labios y de la mucosa bucal	2	0.22
K14	Enfermedades de la lengua	3	0.34
K20	Esofagitis	4	0.45
K22	Otras enfermedades del esófago	2	0.22
K25	Úlcera gástrica	1	0.11
K26	Úlcera duodenal	3	0.34
K29	Gastritis y duodenitis	7	0.79
K70	Enfermedad alcohólica del hígado	2	0.22
K71	Enfermedad tóxica del hígado	6	0.67
K72	Insuficiencia hepática, no clasificada en otra parte	6	0.67
K75	Otras enfermedades inflamatorias del hígado	2	0.22
K76	Otras enfermedades del hígado	3	0.34
K92	Otras enfermedades del sistema digestivo	2	0.22
L03	Celulitis	3	0.34
L53	Otras afecciones eritematosas	1	0.11
L98	Otros trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, no clasificados en otra parte	1	0.11

Código	Diagnóstico	n.º	%
M62	Otros trastornos de los músculos	1	0.11
M79	Otros trastornos de los tejidos blandos, no clasificados en otra parte	1	0.11
N00	Síndrome nefrítico agudo	7	0.79
N03	Síndrome nefrítico crónico	1	0.11
N17	Insuficiencia renal aguda	70	7.87
N18	Insuficiencia renal crónica	2	0.22
N19	Insuficiencia renal no especificada	5	0.56
N28	Otros trastornos del riñón y del uréter, no clasificados en otra parte	4	0.45
N39	Otros trastornos del sistema urinario	9	1.01
N41	Enfermedades inflamatorias de la próstata	1	0.11
N46	Esterilidad en el varón	1	0.11
O99	Otras enfermedades maternas clasificables en otra parte, pero que complican el embarazo, el parto y el puerperio	1	0.11
Q85	Facomatosis, no clasificada en otra parte	1	0.11
R00	Anormalidades del latido cardíaco	1	0.11
R02	Gangrena no clasificada en otra parte	1	0.11
R11	Náusea y vómito	1	0.11
R41	Otros síntomas y signos que involucran la función cognoscitiva y la conciencia	1	0.11
R47	Alteraciones del habla, no clasificadas en otra parte	1	0.11
R50	Fiebre de otro origen y de origen desconocido	3	0.34
R56	Convulsiones no clasificadas en otra parte	3	0.34
R57	Choque no clasificado en otra parte	6	0.67
R68	Otros síntomas y signos generales	14	1.57
R96	Otras muertes súbitas de causa desconocida	1	0.11
S09	Otros traumatismos y los no especificados de la cabeza	1	0.11
S20	Traumatismo superficial del tórax	1	0.11
S49	Otros traumatismos y los no especificados del hombro y del brazo	1	0.11
S51	Herida del antebrazo y del codo	1	0.11
S91	Herida del tobillo y del pie	1	0.11
S96	Traumatismo de tendón y músculo a nivel del pie y del tobillo	1	0.11
T21	Quemadura y corrosión del tronco	6	0.67
T24	Quemadura y corrosión de la cadera y miembro inferior, excepto tobillo y pie	1	0.11
T25	Quemadura y corrosión del tobillo y pie	2	0.22
T28	Quemadura y corrosión de otros órganos internos	4	0.45
T37	Envenenamiento por otros antiinfecciosos y antiparasitarios sistémicos	1	0.11
T42	Envenenamiento por otros antiinfecciosos y antiparasitarios sistémicos	2	0.22
T51	Envenenamiento por antiepilépticos, hipnóticos-sedantes y drogas antiparkinsonianas	1	0.11
T63	Efecto tóxico del contacto con animales venenosos	4	0.45
T65	Efecto tóxico de otras sustancias y las no especificadas	13	1.46
T71	Asfixia	1	0.11
T74	Síndromes del maltrato	10	1.12
T78	Efectos adversos no clasificados en otra parte	1	0.11
T79	Algunas complicaciones precoces de traumatismos no clasificadas en otra parte	1	0.11
T80	Complicaciones consecutivas a infusión, transfusión e inyección terapéutica	3	0.34
T81	Complicaciones de procedimientos no clasificadas en otra parte	1	0.11
T84	Complicaciones de dispositivos protésicos, implantes e injertos ortopédicos internos	1	0.11
U07	Emergencia	1	0.11

Código	Diagnóstico	n.º	%
W78	Inhalación de contenidos gástricos	9	1.01
W79	Inhalación e ingestión de alimento que causa obstrucción de las vías respiratorias	1	0.11
X18	Contacto con otros metales calientes	1	0.11
X20	Contacto traumático con serpientes y lagartos venenosos	11	1.24
X44	Envenenamiento accidental por y exposición a otras drogas, medicamentos y sustancias biológicas y los no especificados	1	0.11
X49	Envenenamiento accidental por exposición a otros productos químicos y sustancias nocivas y los no especificados	1	0.11
X58	Exposición a otros factores especificados	2	0.22
X59	Exposición a factores no especificados	2	0.22
X60	Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por y exposición a analgésicos no narcóticos, antipiréticos y anti-reumáticos	2	0.22
X61	Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por y exposición a drogas antiepilépticas, sedantes, hipnóticas, antiparkinsonianas y psicotrópicas no clasificadas en otra parte	1	0.11
X63	Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por y exposición a otras drogas que actúan sobre el sistema nervioso autónomo	1	0.11
X64	Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por y exposición a otras drogas, medicamentos y sustancias biológicas y los no especificados	11	1.24
X69	Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por y exposición a otros productos químicos y sustancias nocivas y los no especificados	1	0.11
X70	Lesión autoinfligida intencionalmente por ahorcamiento, estrangulamiento o sofocación	1	0.11
X83	Lesión autoinfligida intencionalmente por otros medios especificados	2	0.22
X85	Agresión con drogas, medicamentos y sustancias biológicas	2	0.22
X86	Agresión con sustancia corrosiva	1	0.11
Y06	Negligencia y abandono	1	0.11
Y07	Otros síndromes de maltrato	9	1.01
Y14	Envenenamiento por y exposición a otras drogas, medicamentos y sustancias biológicas y las no especificadas de intención no determinada	1	0.11
Y44	Efectos adversos de agentes que afectan primariamente los constituyentes de la sangre	1	0.11
Y60	Corte, punción, perforación o hemorragia no intencional durante la atención médica y quirúrgica	1	0.11
Y83	Cirugía y otros procedimientos quirúrgicos como la causa de reacción anormal del paciente o de complicación posterior, sin mención de incidente en el momento de efectuar el procedimiento	1	0.11
Y95	Afección nosocomial	15	1.69
Z03	Observación y evaluación médicas por sospecha de enfermedades y afecciones	4	0.45
Z20	Contacto con y exposición a enfermedades transmisibles	1	0.11
Z33	Estado de embarazo incidental	2	0.22
Z53	Persona en contacto con los servicios de salud para procedimientos específicos no realizados	2	0.22
Z56	Problemas relacionados con el empleo y el desempleo	3	0.34
Z59	Problemas relacionados con la vivienda y las circunstancias económicas	9	1.01
Z60	Problemas relacionados con el ambiente social	8	0.90
Z61	Problemas relacionados con hechos negativos en la niñez	1	0.11
Z63	Otros problemas relacionados con el grupo primario de apoyo, inclusive circunstancias familiares	69	7.75
Z65	Problemas relacionados con otras circunstancias psicosociales	6	0.67
Z72	Problemas relacionados con el estilo de vida	5	0.56
Z73	Problemas relacionados con dificultades con el modo de vida	4	0.45
Z75	Problemas relacionados con facilidades de atención médica u otros servicios de salud	5	0.56
Z87	Historia personal de otras enfermedades de otras enfermedades y afecciones	1	0.11
Z91	Historia personal de factores de riesgo no clasificados en otra parte	23	2.58
Z94	Órganos y tejidos trasplantados	1	0.11
Z95	Presencia de implantes e injertos cardiovasculares	1	0.11
Z99	Dependencia de máquinas y dispositivos capacitantes no clasificada en otra parte	3	0.34

Consulta externa

En cuanto al total de consulta externa debido a los códigos T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57 durante el periodo 2018-2020, se reportaron 21,483 consultas externas; el año con mayor frecuencia fue el 2020, con un 45.47 %. [Figura 38].

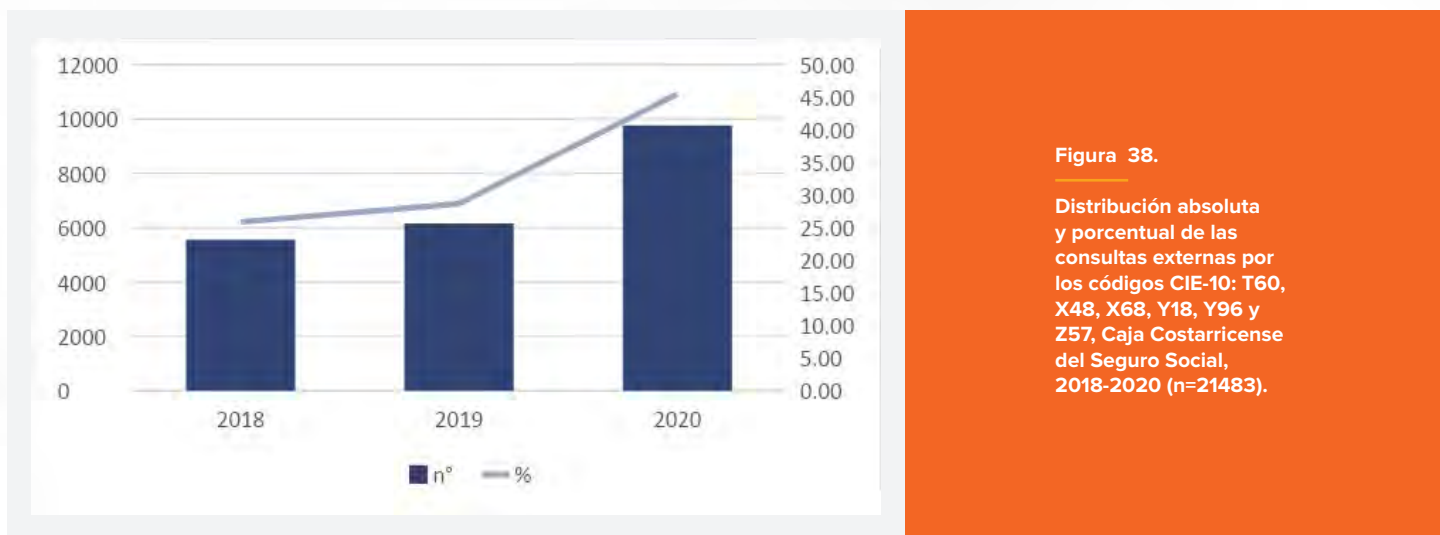


Figura 38.

Distribución absoluta y porcentual de las consultas externas por los códigos CIE-10: T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57, Caja Costarricense del Seguro Social, 2018-2020 (n=21483).

De las consultas externas, un 58.87 % corresponden a hombres, con un promedio de edad de 37.49 (± 11.45) y una mediana de 36 (RI 28-46). En cuanto a la distribución geográfica a nivel provincial, el 31.09 % corresponde a San José, el 25.08 % Alajuela, el 12.98 % a Puntarenas y el resto a Cartago, Guanacaste, Heredia y Limón. Los cantones con mayor cantidad de atención corresponden a Alajuela, San José, San Carlos, Golfito, Desamparados y Siquirres.

La ocupación más frecuente, después de la “no especificada” (11.90 %), fue peón agrícola de labores livianas (9.64 %), inactivo (9.39 %), misceláneo (4.70 %), auxiliar de enfermería (3.62 %), enfermero profesional (2.93 %), oficinista (1.99 %), peón de construcción (1.66 %), entre otras.

En cuanto a los códigos del CIE-10, destacan: afección relacionada con el trabajo (X96X), con un 87.08 %, exposición ocupacional a factores de riesgo no especificado (Z579), con un 7.05 %; exposición ocupacional a otros factores de riesgo (X578), con un 4.80 %, entre otros. Lo anterior ratifica la importancia de desarrollar acciones diversas en el entorno laboral: políticas públicas, educación y sensibilización, potenciamiento de habilidades, entre otros [Tabla 29].

Tabla 29. Distribución absoluta y porcentual de las consultas externas por los códigos específicos CIE-10: T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57, Caja Costarricense del Seguro Social, 2018-2020 (n=21483).

Código CIE-10		n°	%
T600	Efecto tóxico de plaguicidas: Insecticidas organofosforados y carbamatos	25	0.12
T601	Efecto tóxico de plaguicidas: Insecticidas halogenados	1	0.00
T602	Efecto tóxico de plaguicidas: Otros insecticidas	17	0.08
T603	Efecto tóxico de plaguicidas: Herbicidas y fungicidas	17	0.08
T608	Efecto tóxico de plaguicidas: Otros plaguicidas	3	0.01
T609	Efecto tóxico de plaguicidas: Plaguicida, No especificado	92	0.43
X481	Envenenamiento accidental por, y exposición a plaguicidas, ocurridos en una institución residencial	1	0.00
X489	Envenenamiento accidental por, y exposición a plaguicidas, ocurridos en un lugar no especificado	2	0.01
X680	Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por, y exposición a plaguicidas, ocurridos en una vivienda	1	0.00
X684	Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por, y exposición a plaguicidas, ocurridos en una calle o carretera	1	0.00
X689	Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por, y exposición a plaguicidas, ocurridos en un lugar no especificado	2	0.01
Y180	Envenenamiento por, y exposición a plaguicidas, de intención no determinada, ocurridos en una vivienda	1	0.00
Y96X	Afección relacionada con el trabajo	18707	87.08
Y97X	Afección relacionada con la contaminación ambiental	5	0.02
Z570	Exposición ocupacional al ruido	9	0.04
Z571	Exposición ocupacional a la radiación	16	0.07
Z572	Exposición ocupacional al polvo	5	0.02
Z573	Exposición ocupacional a otro agente contaminante del aire	6	0.03
Z574	Exposición ocupacional a agentes tóxicos en agricultura	3	0.01
Z575	Exposición ocupacional a agentes tóxicos en otras industrias	19	0.09
Z576	Exposición ocupacional a temperatura extrema	4	0.02
Z578	Exposición ocupacional a otros factores de riesgo	1032	4.80
Z579	Exposición ocupacional a factores de riesgo no especificado	1514	7.05
Total		21483	100.00

Los servicios utilizados con mayor frecuencia fueron medicina (94.03 %), seguido de psicología, urgencias, psiquiatría y cirugía [Tabla 30]. En cuanto a las especialidades, destaca medicina general, medicina del trabajo, psicología clínica, medicina de emergencia, medicina familiar y comunitaria, psiquiatría, entre otras [Tabla 31].

Tabla 30. Distribución absoluta y porcentual de los servicios por consulta externa de los códigos específicos CIE-10: T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57, Caja Costarricense del Seguro Social, 2018-2020 (n=21483).

Servicio de Consulta externa	n.º	%
Medicina	20200	94.03
Psicología	925	4.31
Urgencias	182	0.85
Psiquiatría	65	0.30
Cirugía	58	0.27
Enfermería	29	0.13
Odontología	9	0.04
Gineco-obstetricia	6	0.03
Nutrición	6	0.03
Farmacia	1	0.00
Pediatría	1	0.00
Trabajo Social	1	0.00
Total	21483	100.00

Tabla 31. Distribución absoluta y porcentual de la especialidad de los servicios por consulta externa de los códigos específicos CIE-10: T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57, Caja Costarricense del Seguro Social, 2018-2020.

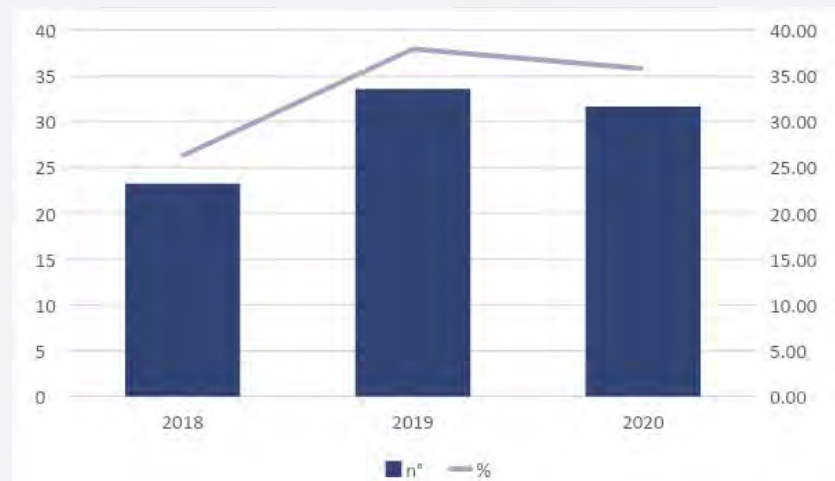
Especialidad	n.º	%
Medicina General	17061	79.42
Medicina del Trabajo	2943	13.70
Psicología Clínica	925	4.31
Medicina de Emergencia	182	0.85
Medicina Familiar y Comunitaria	143	0.67
Psiquiatría	65	0.30
Medicina Interna	28	0.13
Ortopedia	22	0.10
Formación y educación a pacientes	15	0.07
Salud Mental	14	0.07
Rehabilitación	12	0.06
Odontología General	9	0.04
Oftalmología	9	0.04
Traumatología	7	0.03
Nutrición	6	0.03
Otorrinolaringología	6	0.03
Cirugía General	5	0.02
Nefrología	4	0.02
Obstetricia	4	0.02
Medicina del dolor	3	0.01
Neurocirugía	3	0.01
Vascular Periférica	3	0.01
Cardiología	2	0.01
Ginecología	2	0.01
Reumatología	2	0.01
Atención farmacéutica	1	0.00
Consulta Preoperatoria Cirugía Mayor	1	0.00
Endocrinología	1	0.00
Geriatría	1	0.00
Hematología	1	0.00
Infectología	1	0.00
Neurología	1	0.00
Trabajo Social	1	0.00
Total	21483	100.00

Consulta externa

En cuanto al total de urgencias debido a los códigos T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57 durante el periodo 2018- 2020, se reportaron 88,453 consultas externas; el año con mayor frecuencia fue 2019, con un 37.94 %. [Figura 39]

Figura 39.

Distribución absoluta y porcentual de las urgencias por los códigos CIE-10: T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57, Caja Costarricense del Seguro Social, 2018-2020 (n=88453).



De las urgencias, el 78.66 % corresponde a hombres, el 21.34 % a mujeres y un 0.01 % a indefinido-intersexo. El promedio de edad es de 35.2 (± 11.56) y una mediana de 33 (RI 26-43). En cuanto a la distribución geográfica a nivel provincial, el 20.26 % corresponde a San José, el 19.22 % a Puntarenas, el 15.87 % a Alajuela y el resto a Cartago, Guanacaste, Heredia y Limón. Los cantones con más cantidad de urgencias corresponden a San Carlos, Siquirres, San José, Pococí y Puntarenas.

La ocupación más frecuente fue “inactivo” (21.11 %), peón agrícola de labores livianas (15.08 %), misceláneo (2.69 %), peón de construcción (1.97 %), peón agrícola de labores pesadas (1.48 %), policía e inspector de tránsito (1.46 %), empacador y otro peón de industria (1.29 %), entre otras.

En cuanto a los códigos del CIE-10, destacan Afección relacionada con el trabajo (Y96X), con un 97.31 %; Efecto tóxico de plaguicidas Plaguicida, No especificado (T609), con un 1.16 % y Exposición ocupacional a factores de riesgo no especificado (Z579), con un 0.44 %, entre otros. [Tabla 32].



Tabla 32. Distribución absoluta y porcentual de las urgencias por los códigos específicos CIE-10: T60, X48, X68, Y18, Y96 y Z57, Caja Costarricense del Seguro Social, 2018-2020 (n=88453).

Código CIE-10		n°	%
T600	Efecto tóxico de plaguicidas [pesticidas]: Insecticidas organofosforados y carbamatos	352	0.40
T601	Efecto tóxico de plaguicidas [pesticidas]: Insecticidas halogenados	6	0.01
T602	Efecto tóxico de plaguicidas [pesticidas]: Otros insecticidas	178	0.20
T603	Efecto tóxico de plaguicidas [pesticidas]: Herbicidas y fungicidas	101	0.11
T604	Efecto tóxico de plaguicidas [pesticidas]: Rodenticidas	18	0.02
T608	Efecto tóxico de plaguicidas [pesticidas]: Otros plaguicidas	45	0.05
T609	Efecto tóxico de plaguicidas [pesticidas]: Plaguicida, No especificado	1030	1.16
X480	Envenenamiento accidental por, y exposición a plaguicidas, ocurridos en una vivienda	25	0.03
X481	Envenenamiento accidental por, y exposición a plaguicidas, ocurridos en una institución residencial	4	0.00
X487	Envenenamiento accidental por, y exposición a plaguicidas, ocurridos en una granja o predio agrícola	4	0.00
X489	Envenenamiento accidental por, y exposición a plaguicidas, ocurridos en un lugar no especificado	11	0.01
X680	Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por, y exposición a plaguicidas, ocurridos en una vivienda	21	0.02
X684	Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por, y exposición a plaguicidas, ocurridos en una calle o carretera	1	0.00
X689	Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por, y exposición a plaguicidas, ocurridos en un lugar no especificado	24	0.03
Y180	Envenenamiento por, y exposición a plaguicidas, de intención no determinada, ocurridos en una vivienda	2	0.00
Y189	Envenenamiento por, y exposición a plaguicidas, de intención no determinada, ocurridos en un lugar no especificado	6	0.01
Y96X	Afección relacionada con el trabajo	86080	97.32
Y97X	Afección relacionada con la contaminación ambiental	7	0.01
Z571	Exposición ocupacional a la radiación	1	0.00
Z572	Exposición ocupacional al polvo	11	0.01
Z573	Exposición ocupacional a otro agente contaminante del aire	1	0.00
Z574	Exposición ocupacional a agentes tóxicos en agricultura	9	0.01
Z575	Exposición ocupacional a agentes tóxicos en otras industrias	19	0.02
Z576	Exposición ocupacional a temperatura extrema	3	0.00
Z578	Exposición ocupacional a otros factores de riesgo	105	0.12
Z579	Exposición ocupacional a factores de riesgo no especificado	389	0.44
Total		88453	100.00

d. Centro nacional de control de intoxicaciones de Costa Rica, 2012-2020

Se reportaron un total de 8097 intoxicaciones por plaguicidas al Centro de Intoxicación de la CCSS en el periodo 2012-2020. El 2012 registró la mayor frecuencia (14.68 %) y el 2017 arrojó una menor distribución (8.90 %). [Figura 40].

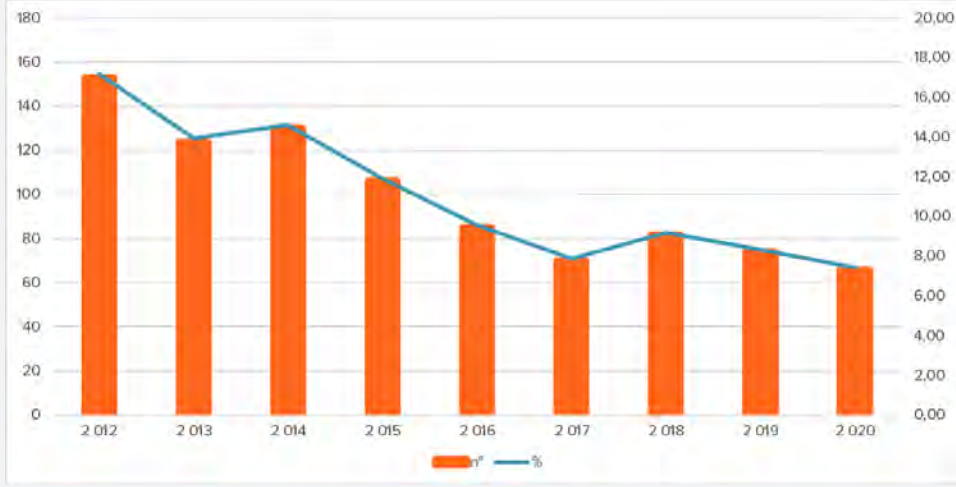


Figura 40.
Distribución absoluta y porcentual de las intoxicaciones por plaguicidas, reportadas por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).

Por otra parte, los hombres siguen siendo el género más impactado por las intoxicaciones de plaguicidas registradas por este Centro. La edad de los usuarios vinculados a dichas intoxicaciones presenta una mediana de 30 (RI 10-46) y un promedio de 30.06 (±21.49) [Figura 41 y Figura 42].

Figura 41.
Distribución absoluta y porcentual de las intoxicaciones por plaguicidas según sexo, reportadas por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).

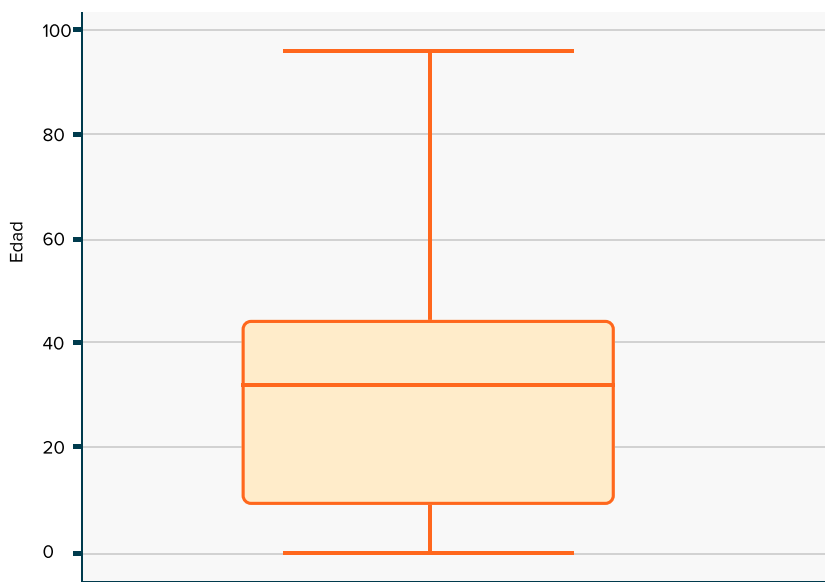


Figura 42.
Distribución absoluta y porcentual de la edad de las intoxicaciones por plaguicidas, reportadas por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).

En la tabla 33 se evidencia que la mayor cantidad de intoxicaciones fue reportada por medio del médico, con un total de 61.8 %. El medio más utilizado para hacer los reportes fue vía telefónica (99.78 %).

Tabla 33. Distribución absoluta y porcentual del contacto que notificó la intoxicación y el medio por el cual se registró la intoxicación por plaguicida, reportados por Centro Nacional de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).

	n.º	%
Contacto		
Médico(a)	5007	61.84
Enfermero(a)	44	0.54
Familiar	1487	18.36
Farmacéutico	43	0.53
Estudiante	7	0.09
Personal de salud	83	1.03
Paciente	662	8.18
Otro	29	0.36
Desconocido	735	9.08
Medio		
Escrita	1	0.01
Escrita por WhatsApp	2	0.02
EDUS	2	0.02
Personal	13	0.16
Telefónica	8079	99.78

En cuanto a la entidad que reportó el caso, la denominada “casa y alrededores” fue el que más registros tuvo, con un 33.04 %, seguido del EBAIS (3.75%), Hospital Escalante Pradilla (2.93 %), Áreas de Salud (2.44 %), lugar de trabajo (2.07 %), entre otros [Tabla 34]. A nivel provincial, Alajuela presenta la mayor distribución de casos 23.73 %, seguido de San José (23.38 %). En cuanto a los cantones, destacan San Carlos (6.46%), Pérez Zeledón (5.15 %), Pococí (4.37 %), San José (4.09 %), Alajuela (3.79 %), entre otros.

Tabla 34. Distribución absoluta y porcentual la entidad y provincia de residencia de las intoxicaciones por plaguicidas, reportados por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020

	n°	%
Entidad		
Casa y alrededores	2669	33.04
EBAIS	303	3.75
Hospital Escalante Pradilla	237	2.93
Áreas de Salud / CASI	197	2.44
Lugar de trabajo	167	2.07
Hospital de San Carlos	155	1.92
Hospital Nacional de Niños	149	1.84
Consultorio particular	149	1.84
Hospital de Upala	148	1.83
Otros	3903	48.32
Provincia		
San José	1893	23.38
Alajuela	1921	23.72
Puntarenas	1176	14.52
Limón	1101	13.60
Guanacaste	700	8.65
Cartago	575	7.10
Heredia	559	6.90
Desconocido	164	2.03
Extranjero	8	0.10

La tabla 35 muestra que la mayor cantidad de registros no cuenta con un grupo químico específico (15.37 %), seguido de los organofosforados (14.57 %), piretroide-clorado (14.34 %), ácido fosforoso (7.72 %), entre otros. Lo mismo sucede con el plaguicida específico, dado que el 13.23 % se desconoce a cuál corresponde, seguido de cipermetrina (12.66 %), glifosato (6.95 %), diazinón (6.90 %), paraquat (5.92 %), 2.4-D (3.46 %), entre otros [Tabla 36].

Tabla 35. Distribución absoluta y porcentual del grupo químico de las intoxicaciones por plaguicidas, reportado por Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).

Grupo químico	n°	%
No indica	1151	15.37
Organofosforado	1091	14.57
Piretroide, clorado	1074	14.34
Ácido fosforoso	578	7.72
Piretroide	498	6.65
Bipiridilo	497	6.64
Carbamato	482	6.44
Coumarina	281	3.75
Ácido fenoxiacético, clorado	280	3.74
Organofosforado, clorado	233	3.11
Coumarina, bromado	201	2.68
Piretroide, bromado	116	1.55
Coumarin, bromado	101	1.35
Conazol, clorado	70	0.93
Piretroide natural	62	0.83

Grupo químico	n°	%
Piretroide, clorado, fluorado	62	0.83
Neonicotínico, clorado	61	0.81
Benzimidazol	42	0.56
Coumarina, fluorado	41	0.55
Ditiocarbamato	40	0.53
Organoclorado	40	0.53
Sulfonilurea	35	0.47
Inorgánico	31	0.41
Inorgánico fosfuro	28	0.37
Avermectina	26	0.35
Fenilpirazol, clorado, fluorado	25	0.33
Formamidina	24	0.32
No clasificado	24	0.32
Nicotínico, clorado	21	0.28
Benzonitrilo, clorado	19	0.25
Piridina, clorado	19	0.25
Difenileter, clorado, fluorado	15	0.20
Triazina	14	0.19
Anilida, clorado	11	0.15
Fenoxi trifluometil, pirirdina, fluorado	11	0.15
Organofosforado, clorado, bromado	11	0.15
Urea	11	0.15
Benzamida clorada	9	0.12
Carboxamida, anilida	8	0.11
Conazol, clorado, fluorado	8	0.11
Organoclorado, piridina	8	0.11
Organofosforado, clorado	7	0.09
Sulfonamida, fluorado	7	0.09
Trifluorometil	7	0.09
Análogo de la nereistóxina	6	0.08
Estrobilurina	6	0.08
Indandiona	6	0.08
Azol, clorado	5	0.07
Benzotiazol	5	0.07
Dinitroanilina	5	0.07
No metal	5	0.07
Acilalanina, anilida	4	0.05
Benzoilurea, clorado, fluorado	4	0.05
Carboxilo	4	0.05
Ftalimida, clorado	4	0.05
Tiadiazina	4	0.05
Toluamida	4	0.05
Urea, clorado	4	0.05
Alcaloide	3	0.04
Antibiótico	3	0.04
Organoestañoso	3	0.04

Grupo químico	n°	%
Quinolina clorado	3	0.04
Benzotiadiazol	2	0.03
Cetona	2	0.03
Organoarsenical	2	0.03
Ácido tetrámico	2	0.03
Ácido indol butírico	1	0.01
Alifático, clorado	1	0.01
Amidina	1	0.01
Fenoxi, flourado, clorado	1	0.01
Generador de etileno, clorado	1	0.01
Giberelinas	1	0.01
Hidroxibenceno	1	0.01
Hidruro no metálico	1	0.01
Isotiazolinona	1	0.01
Metaloide	1	0.01
Morfolina	1	0.01
Morfolina, clorado	1	0.01
Orgánico	1	0.01
Oxadiazina, clorado, fluorado	1	0.01
Oxadiazol, clorado	1	0.01
Oxime	1	0.01
Oxoácido	1	0.01
Piretrina, cinerina y jasmolina	1	0.01
Piridina	1	0.01
Pirimidina	1	0.01
Pirrol, clorado, fluorado, bromado	1	0.01
Triazina, clorado	1	0.01
Uracilo, bromado	1	0.01
Urea, clorado, fluorado	1	0.01

Tabla 36. Distribución absoluta y porcentual del tipo de plaguicida de las intoxicaciones por plaguicidas, reportado por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).

Plaguicida	n°	%
Plaguicidas desconocidos	1071	13.23
Cipermetrina	1025	12.66
Glifosato	563	6.95
Diazinón	559	6.90
Paraquat	479	5.92
2.4-D	280	3.46
Aletrina	256	3.16
Coumatetrilil	249	3.08
Diclorvos	220	2.72
Terbufos	200	2.47
Carbofuran	183	2.26
Imiprotrina	182	2.25
Brodifacoum	158	1.95
Amitraz	154	1.90

Plaguicida	n°	%
Metomil	150	1.85
Clorpirifos	129	1.59
Deltametrina	118	1.46
Permetrina	106	1.31
Fertilizantes	102	1.26
Difetialona	101	1.25
Oxamil	89	1.10
Etoprofos	85	1.05
Malation	85	1.05
Fipronil	78	0.96
Imidacloprid	77	0.95
Piretrinas	67	0.83
Coumafos	55	0.68
Dimetoato	54	0.67
Lambdacihalotrina	47	0.58
Bromadiolona	43	0.53
Ciproconazol	43	0.53
Flocoumafen	41	0.51
Triclorfon	36	0.44
Metsulfuron metil	35	0.43
Flumetrina	34	0.42
Warfarina	32	0.40
Carbendazim	28	0.35
Fosfuro de aluminio	28	0.35
Tetrametrina	28	0.35
Abamectina	26	0.32
Propoxur	26	0.32
Carbosulfan	25	0.31
Endosulfan	24	0.30
Metamidofos	24	0.30
Fenamifos	23	0.28
Sustancias desconocidas	23	0.28
Mancozeb	21	0.26
Butóxido de piperonilo	19	0.23
Ciflutrina	19	0.23
Clorotalonil	19	0.23
Forato	19	0.23
Octaborato de sodio	19	0.23
Picloram	19	0.23
Tiametoxan	19	0.23
Diquat	18	0.22
Praletrina	17	0.21
Glufosinato de amonio	15	0.19
Benfuracarb	14	0.17
Cadusafos	14	0.17
Pentaclorofenol	14	0.17

Plaguicida	n°	%
Alfa cipermetrina	13	0.16
Metam sodio	13	0.16
No especifica	12	0.15
Fluazifop butil	11	0.14
Oxifluorfen	11	0.14
Propanil	11	0.14
Acefato	10	0.12
Carbaril	10	0.12
Benomil	9	0.11
Bifentrina	9	0.11
Fluopiram	9	0.11
Carboxin	8	0.10
Epoxiconazole	8	0.10
Profenofos	8	0.10
Propetamphos	8	0.10
Triclopir	8	0.10
Ametrina	7	0.09
Cobre	7	0.09
Hidrametilnon	7	0.09
Sulfluramida	7	0.09
Triadimefon	7	0.09
Azoxistrobina	6	0.07
Difacinona	6	0.07
Foxim	6	0.07
Procloraz	6	0.07
Propiconazol	6	0.07
Terbutrina	6	0.07
Azufre	5	0.06
Benzotiazol	5	0.06
Cimiazol	5	0.06
Fenvalerato	5	0.06
Metil tiofanato	5	0.06
Pendimetalina	5	0.06
Propineb	5	0.06
Tebuconazol	5	0.06
Captán	4	0.05
Cartap	4	0.05
Dazomet	4	0.05
Dietiltoluamida	4	0.05
Difenoconazol	4	0.05
Diurón	4	0.05
Fomesafen	4	0.05
Metalaxil	4	0.05
Metaldehido	4	0.05
Productos naturales	4	0.05
Ácido cítrico	3	0.04

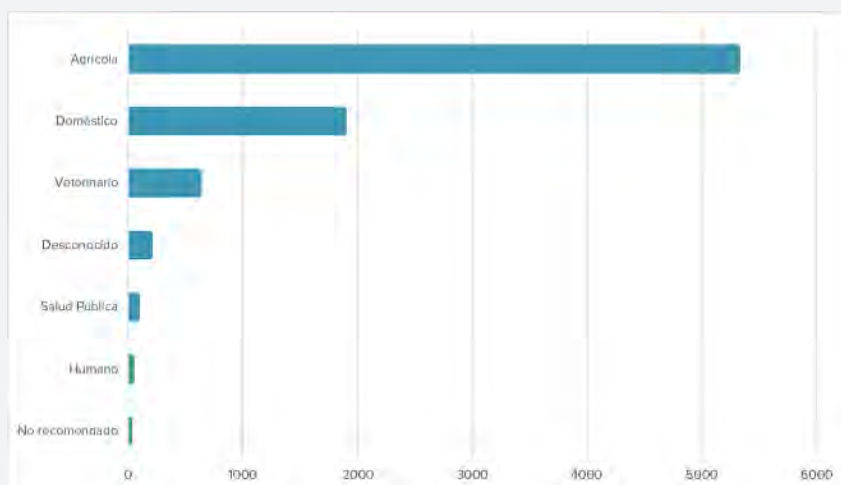
Plaguicida	n°	%
Fenbutestan	3	0.04
Fosetil aluminio	3	0.04
Imazalil	3	0.04
Metilnonilcetona	3	0.04
Naled	3	0.04
Nicotina	3	0.04
Validamicina	3	0.04
Aldicarb	2	0.02
Bentazon	2	0.02
Espirotetramato	2	0.02
Imidocarb	2	0.02
Ivermectina	2	0.02
Metanoarsenato monosodico	2	0.02
Nitrato de amonio	2	0.02
Quizalofop	2	0.02
Sulfato de cobre	2	0.02
Tiacloprid	2	0.02
Tiociclam	2	0.02
Triflumuron	2	0.02
Zinc	2	0.02
Acetamiprid	1	0.01
Ácido acético	1	0.01
Ácido fosfórico	1	0.01
Ácido giberélico	1	0.01
Acido malico	1	0.01
Afoxolaner	1	0.01
Amoniaco	1	0.01
Arsénico	1	0.01
Atrazina	1	0.01
Azametefos	1	0.01
Bendiocarb	1	0.01
Bromacilo	1	0.01
Cianamida calcica	1	0.01
Clorfenapir	1	0.01
Cloroisotiazolina	1	0.01
Dicloropropeno	1	0.01
Difenacoum	1	0.01
Diflubenzuron	1	0.01
Dimetomorf	1	0.01
Doramectina	1	0.01
Etefón	1	0.01
Etion	1	0.01
Extracto de piretro	1	0.01
Fenitrotion	1	0.01
Fenol	1	0.01
Gamma cihalotrina	1	0.01

Plaguicida	n°	%
Haloxifop metil	1	0.01
Indoxacarb	1	0.01
Limoneno	1	0.01
Lufenurón	1	0.01
Medicamentos desconocidos	1	0.01
Metil paration	1	0.01
Metiram	1	0.01
Metopreno	1	0.01
Metribuzin	1	0.01
Nitenpyram	1	0.01
Novalurón	1	0.01
Oxadiazón	1	0.01
Pentacloronitrobenzeno	1	0.01
Pirimetanil	1	0.01
Piriproxifeno	1	0.01
Praiquantel	1	0.01
Propamocarb	1	0.01
Quinclorac	1	0.01
Setoxidim	1	0.01
Spinosad	1	0.01
Subsalicilato de bismuto	1	0.01
Temefos	1	0.01
Tetradifón	1	0.01
Triadimenol	1	0.01
Tridemorf	1	0.01

En cuanto al uso, destaca el tipo agrícola (65.52 %), seguido de doméstico (23.21 %), veterinario (7.56 %), entre otros [Figura 43]. La causa de la intoxicación de mayor fue ocupacional (40.20 %), accidental (30.68 %), mal uso (11.57 %), ambiental (10.79 %), entre otros [Figura 44].

Figura 43.

Distribución absoluta y porcentual del uso de las intoxicaciones por plaguicidas, reportadas por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).



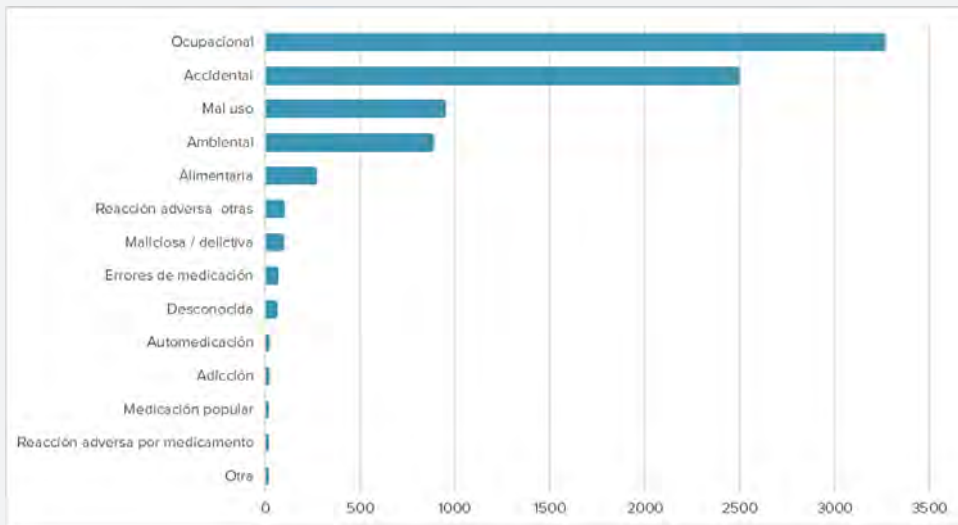


Figura 44.

Distribución absoluta y porcentual del uso de las intoxicaciones por plaguicidas, reportadas por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).

Por otra parte, la ruta de la intoxicación reportada al Centro de la CCSS indica que un 42.16 % corresponde a inhalación y dérmica, un 29.33 % a ingestión, un 12.56 % a inhalación únicamente, entre otras [Tabla 37].

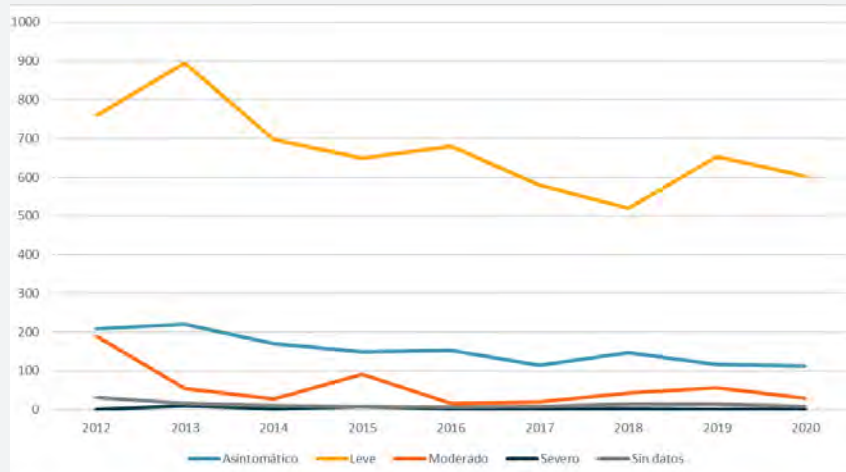
Tabla 37. Distribución absoluta y porcentual de la ruta de las intoxicaciones por plaguicidas, reportadas por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).

Ruta de intoxicación	n°	%
Inhalación y dérmica	3414	42.16
Ingestión	2375	29.33
Inhalación	1017	12.56
Dérmica	681	8.41
Ocular	290	3.58
Ingestión/dérmica	75	0.93
Ocular/dérmica	71	0.88
Más de dos rutas	62	0.77
Desconocida	38	0.47
Ingestión/ Inhalación	25	0.31
Ingestión/ocular	12	0.15
Parenteral	10	0.12
Otra	10	0.12
Inhalación/ocular	10	0.12
Mordedura	4	0.05
Picadura	3	0.04

Los casos cuya gravedad fue leve representan el mayor registro obtenido durante el periodo 2012-2020 (n=6034), seguido de asintomático (n=1392), moderado (n=525), severo (n=23) y fatal (n=4). [Figura 45].

Figura 45.

Distribución absoluta y porcentual de la gravedad de las intoxicaciones por plaguicidas, reportadas por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020.



En cuanto a los síntomas reportados, predomina un 27.10 % de vómitos, un 20.91 % de náuseas, un 17.48 % de mareos, un 15.08 % de cefalea, entre otros. Los asintomáticos correspondieron al 17.32 % y los fallecidos al 0.11 % [Tabla 38].

Tabla 38. Distribución absoluta y porcentual de la ruta de las intoxicaciones por plaguicidas, reportadas por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).

Sintomatología	n°	%
Vómitos	2194	27.10
Náuseas	1693	20.91
Mareo	1415	17.48
Asintomático	1402	17.32
Cefalea	1221	15.08
Dolor abdominal	1025	12.66
Otros	859	10.61
Irritación ocular	506	6.25
Disnea	448	5.53
Diaforesis	397	4.90
Parestesias	383	4.73
Debilidad muscular	362	4.47
Diarrea	347	4.29
Prurito	342	4.22
Dolor	321	3.96
Enrojecimiento	285	3.52
Salivación	281	3.47
Sarpullido	246	3.04
Malestar general	244	3.01
Irritación en dérmica	242	2.99
Visión borrosa	216	2.67
Irritación oral	206	2.54
Tos	205	2.53
Miosis	183	2.26
Edema	172	2.12
Somnolencia	170	2.10
Temblores	168	2.07

Sintomatología	n°	%
Fiebre	150	1.85
Taquicardia	146	1.80
Palidez	141	1.74
Eritema	125	1.54
Quemaduras en dérmica	106	1.31
Hipertensión arterial	91	1.12
Sequedad de mucosas	84	1.04
Dolor de pecho	78	0.96
Midriasis	76	0.94
Lipotimia	74	0.91
Irritabilidad	73	0.90
No anotada	70	0.86
Bradycardia	55	0.68
Síntomas desconocidos	52	0.64
Hipotensión arterial	51	0.63
Desorientación	49	0.61
Fasciculaciones	49	0.61
Fatiga/cansancio	44	0.54
Quemadura oral	37	0.46
Confusión mental	35	0.43
Epistaxis	34	0.42
Letargia	34	0.42
Mialgias	32	0.40
Convulsiones	31	0.38
Vértigo	31	0.38
Deshidratación	28	0.35
Escalofríos	27	0.33
Inconsciente	25	0.31
Rinorrea	25	0.31
Agitación	24	0.30
Ataxia	23	0.28
Hipotermia	23	0.28
Lacrimación	23	0.28
Broncorrea	17	0.21
Cianosis	16	0.20
Artralgia	15	0.19
Adhesión dérmica	14	0.17
Disfagia	13	0.16
Estornudos	12	0.15
Hematemesis	11	0.14
Fallecido	9	0.11
Obnubilación	9	0.11
Fotofobia	7	0.09
Relajación de esfínteres	7	0.09
Alteraciones hepáticas	6	0.07
Bradilalia	6	0.07

Sintomatología	n°	%
Insomnio	6	0.07
Rigidez muscular	6	0.07
Anorexia	5	0.06
Disartria	5	0.06
Alteraciones renales	4	0.05
Arritmia	4	0.05
Dermatitis de contacto	4	0.05
Alteraciones metabólicas	3	0.04
Alteración coagulación	3	0.04
Alucinaciones	3	0.04
Ictericia	3	0.04
Paro cardiorespiratorio	3	0.04
Alteración de electrolitos	2	0.02
Coma	2	0.02
Depresión	2	0.02
Hematuria	2	0.02
Nistagmo	2	0.02
Oliguria	2	0.02
Sangrado digestivo	2	0.02
Amnesia	1	0.01
Anuria	1	0.01
Apnea	1	0.01
Crisis conversiva	1	0.01
Diplopia	1	0.01
Discrasias sanguíneas	1	0.01
Dolor muscular	1	0.01
Encefalopatía	1	0.01
Extrapiramidalismo	1	0.01
Fibrosis pulmonar	1	0.01
Hiperglicemia	1	0.01
Hipoactividad	1	0.01
Hipoglicemia	1	0.01
Parálisis fácida	1	0.01
Rectorragia	1	0.01
Sangrado vaginal	1	0.01
Síndrome neurorléptico maligno	1	0.01

El tratamiento registrado muestra, en primer lugar, los lavados y baños (puede ser de tipo dérmico, ocular, gástrico) (16.51%), suministro de medicamentos –no se especifica cuáles– (6.47 %), toma de signos (5.53 %), remedios caseros (3.93 %), entre otros [Tabla 39].

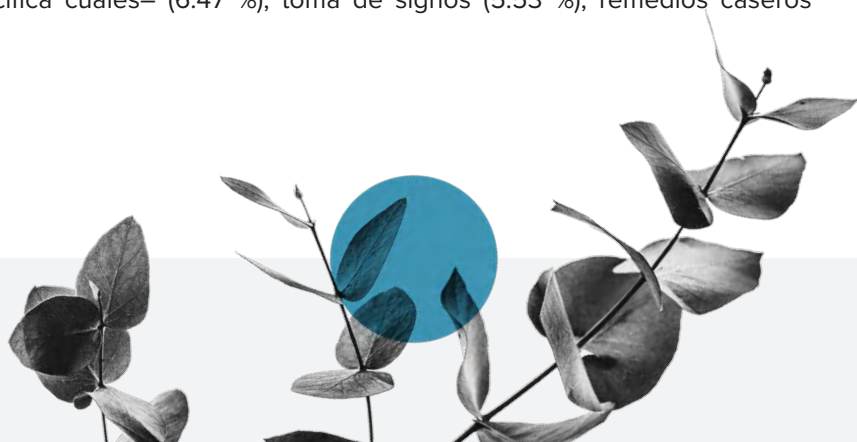


Tabla 39. Distribución absoluta y porcentual del tratamiento de las intoxicaciones por plaguicidas, reportadas por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).

Tratamiento	n°	%
Lavados/baños	1337	16.51
Suministro de medicamentos	524	6.47
Toma de signos	461	5.69
Remedios caseros	318	3.93
Análisis en sangre	140	1.73
No específica	117	1.45
Sistema de vigilancia epidemiológica	84	1.04
Inducir al vómito	44	0.54
Electrocardiograma	34	0.42
Consulta médica	29	0.36
Hidratación	29	0.36
Tomar agua	23	0.28
Ventilación	19	0.23
Placas	14	0.17
Otros	13	0.16
Colocación de algún tipo de bálsamo en la piel	12	0.15
Evaluación por medio de la escala de Glasgow	7	0.09
Oxigenoterapia	6	0.07
Valoración del estado de consciencia	5	0.06
Alivio de dolor	1	0.01
Procedimiento quirúrgico	1	0.01
Referencia a tercer nivel	1	0.01
Relajación de esfínteres	1	0.01
Reposo	1	0.01
Sonda nasogástrica	1	0.01

En cuanto a las recomendaciones médicas, destaca la terapia de soporte (40.68 %), la observación (37.47 %) y los lavados/baños (32.9 %). En el caso de las recomendaciones “otros”, no se especifica cuáles son ni tampoco se conoce si se ejecutaron [Tabla 40].



Tabla 40. Distribución absoluta y porcentual de las recomendaciones médicas de las intoxicaciones por plaguicidas, reportadas por el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS, 2012-2020 (n=8 097).

Recomendaciones médicas	n°	%
Otros	4627	57.14
Terapia de soporte	3294	40.68
Observación	3034	37.47
Lavados/baños	2634	32.9
Valoración médica	1524	18.82
Antídotos	1367	16.88
Traslado stat	1160	14.33
Agentes terapéuticos	1028	12.70
Oxigenoterapia	803	9.92
Pruebas de función renal	352	4.35
Dilución	297	3.67
Niveles plasmáticos en orina	291	3.59
Electrolitos	285	3.52
Pruebas de función hepática	283	3.50
Análisis TP y TPT	276	3.41
Electrocardiograma	206	2.54
Rayos X	187	2.31
Hemograma	184	2.27
Carbón activado	136	1.68
Ninguno	119	1.47
Demulcente	117	1.44
Remedios caseros	104	1.28
Leucograma	98	1.21
Catártico	73	0.90
Glicemia	59	0.73
Descartar tóxico	46	0.57
Tierra Fuller	30	0.37
Endoscopía	26	0.32
No inducir emesis	12	0.15
Alcalinización	2	0.02
Diuresis forzada	1	0.01

Mortalidad por intoxicaciones, 2010-2020

La mortalidad por intoxicaciones en Costa Rica durante el periodo 2010-2020 fue de 58 personas, excluyendo suicidio y homicidio. El 2012 fue el año con mayor número de muertes, lo que representa un 17.24 % [Figura 46]. En cuanto al sexo, el grupo de los hombres predominó a lo largo de los años [Figura 47].

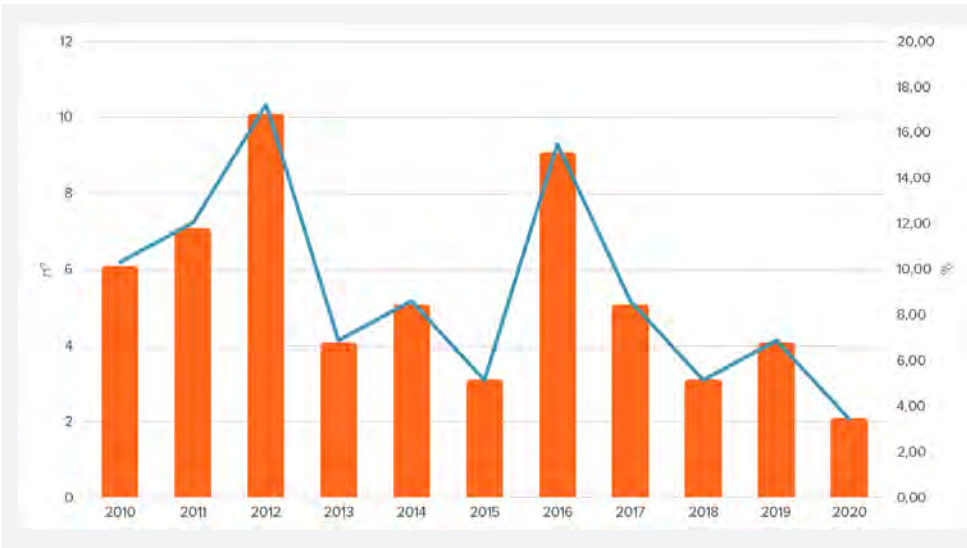
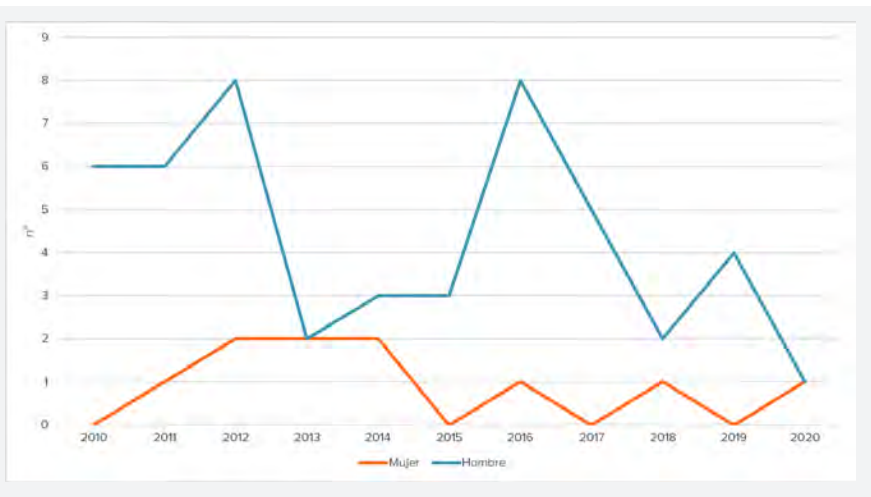


Figura 46.
Distribución absoluta y porcentual de mortalidad por intoxicación, Costa Rica, 2010-2020

Figura 47.
Distribución absoluta de mortalidad por intoxicación según sexo, Costa Rica, 2010-2020



En cuanto a la edad de las muertes por intoxicación, el promedio de la edad fue de 39.67 (DE± 19.04) y una mediana de 43 (RI 27-53) [Figura 48]. En el caso de los hombres, el promedio fue de 39.29 (DE± 19.89) y una mediana de 43 (RI 25-52.5); para las mujeres fue de 41.5 (DE± 15.01) y una mediana de 42 (RI 29-52) [Figura 49].

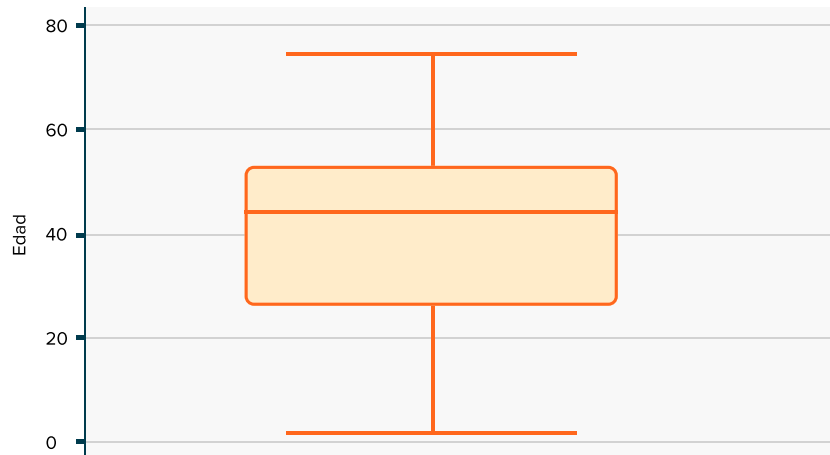
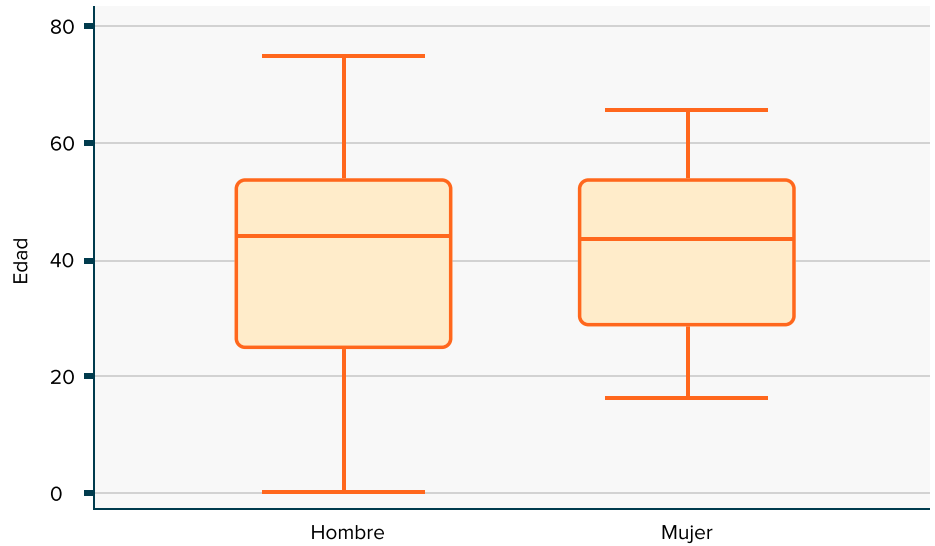


Figura 48.
Diagrama de cajas sobre la edad de las muertes por intoxicación, Costa Rica, 2010-2020

Figura 49.

Diagrama de cajas sobre la edad de las muertes por intoxicación según sexo, Costa Rica, 2010-2020



A nivel provincial, las muertes por intoxicación por plaguicida (2010-2020) predominan en Alajuela (n=20), Puntarenas (n=10) y Limón (n=9) [Figura 50]. En cuanto a los cantones, destacan San Carlos (n=10), Limón (n=4), Puntarenas (n=3) y Talamanca (n=3) [Figura 51].

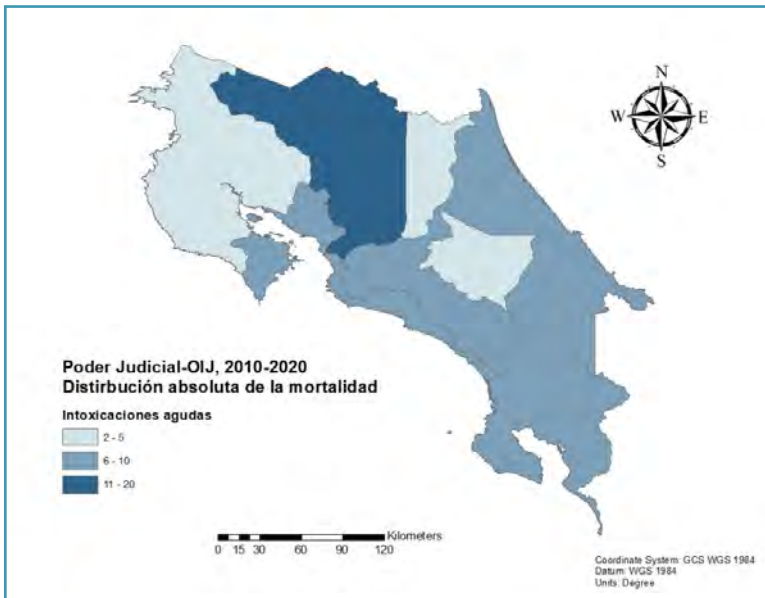


Figura 50.

Distribución absoluta de la mortalidad por intoxicación por plaguicidas según provincia, Poder Judicial, 2000-2020

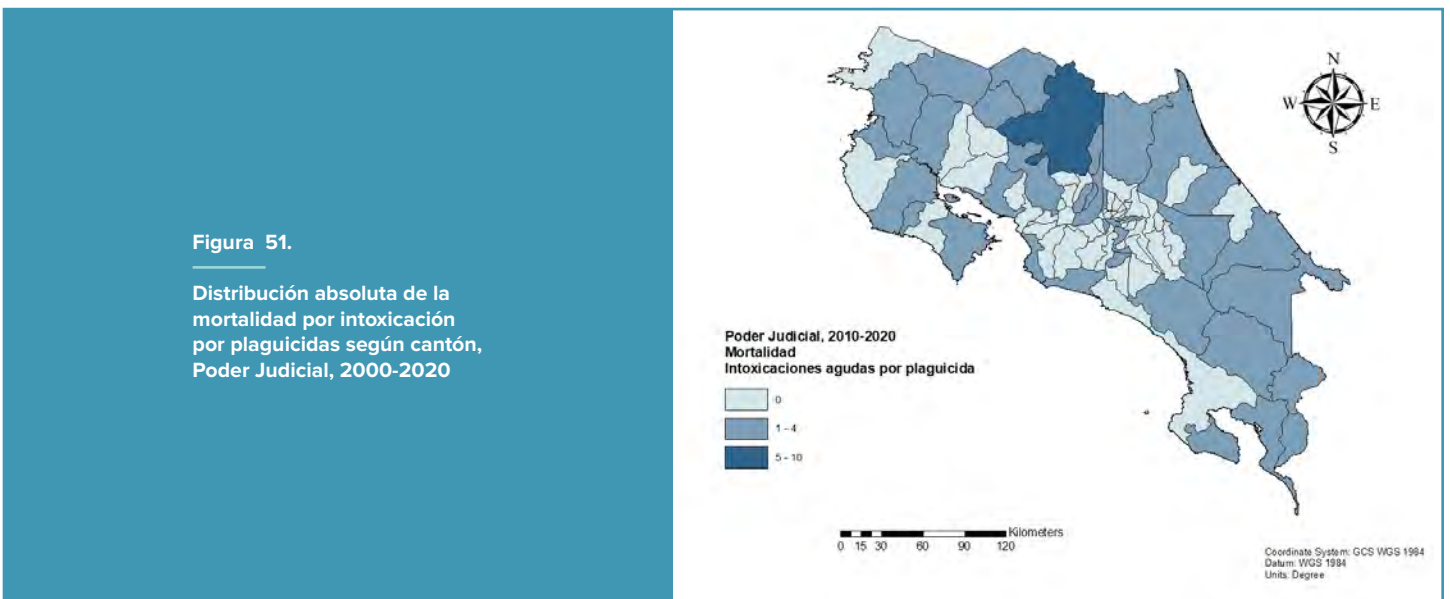


Figura 51.

Distribución absoluta de la mortalidad por intoxicación por plaguicidas según cantón, Poder Judicial, 2000-2020

En cuanto a la ocupación de los casos, se estimó que un 18.97% corresponde a peones (general, agrícola y planta), seguido de agricultores, con un 13.79%. [Figura 52].



Figura 52. Distribución absoluta de la mortalidad por intoxicación según ocupación, Costa Rica, 2010-2020

En lo que respecta a la primera causa de muerte, un 39.66 % correspondió a intoxicaciones por el grupo químico bipiridilo, específicamente el paraquat; 13.79 % por plaguicidas inhibidores de las colinesterasas (organofosforados y carbamatos); el 17.24% a Carbamato con el metomilo. Con respecto a organofosforados, el 8.62 % con terbufos y un 5.17% con diazinón, entre otros [Figura 53].

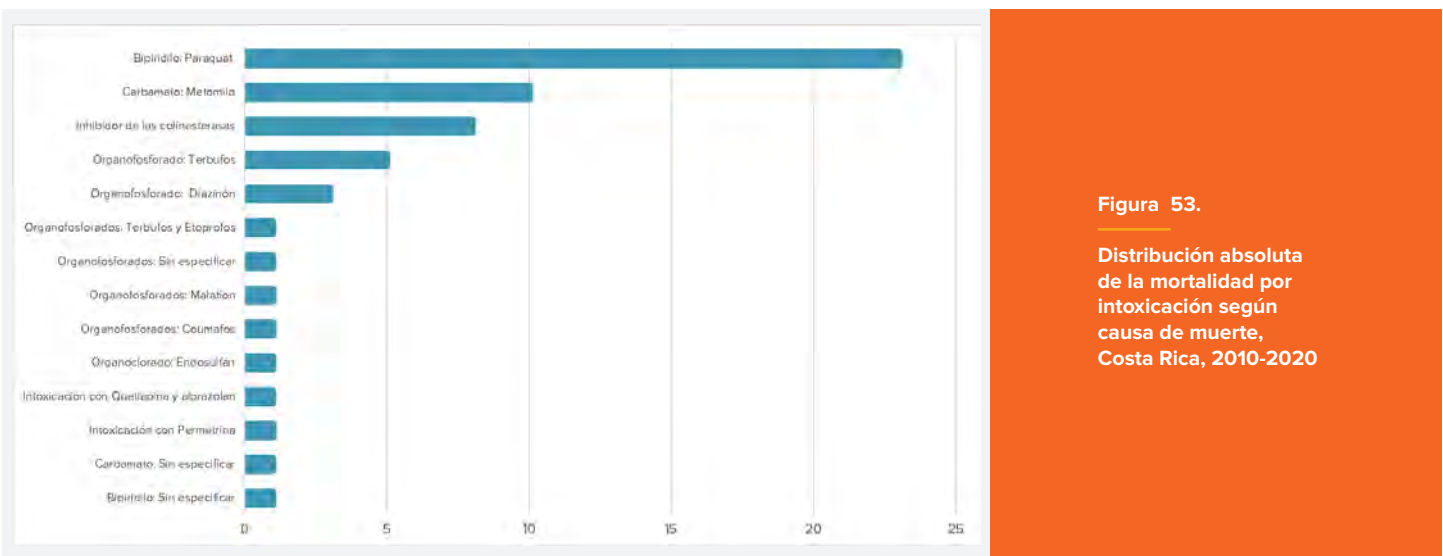


Figura 53. Distribución absoluta de la mortalidad por intoxicación según causa de muerte, Costa Rica, 2010-2020

En relación con la causa de muerte (b), solo se reportaron siete casos: dos bronconeumonías, dos daños alveolares difusos, un edema agudo de pulmón, una fibrosis intersticial pulmonar difusa y una hemorragia pulmonar masiva.

Por otra parte, la manera de muerte reportada indicó que el 46.6 % está pendiente de investigación, un 36.2 % fue accidental, un 10.3 % indeterminada y un 6.9 % es no clasificable [Figura 54]. En cuanto al tipo de accidente, un 6.90 % fue accidente laboral, un 31.03% otros accidentes y un 62.07% no aplica [Figura 55].

Figura 54.

Distribución absoluta de la mortalidad por intoxicación según manera de muerte, Costa Rica, 2010-2020

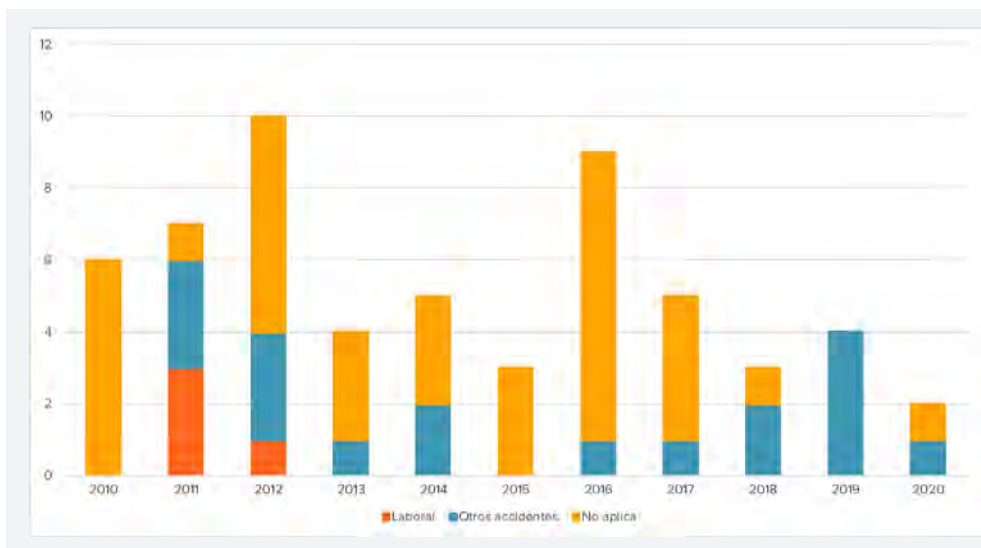
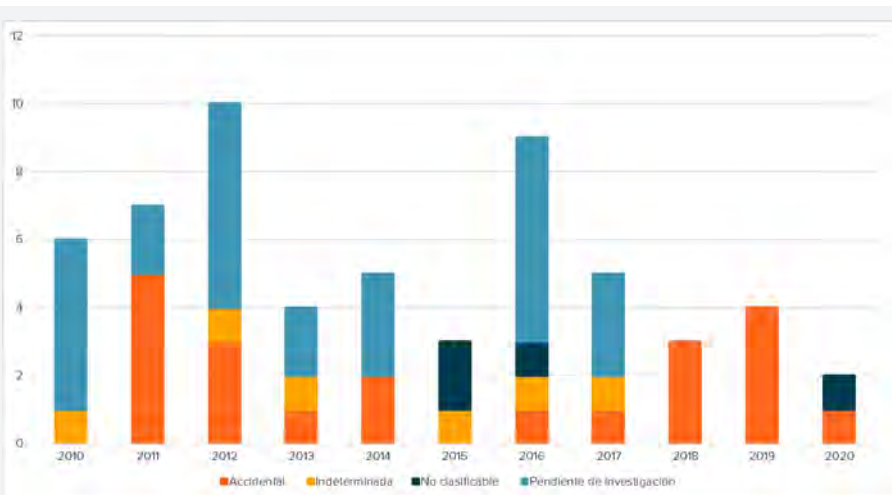


Figura 55.

Distribución absoluta de la mortalidad por intoxicación según tipo de accidente, Costa Rica, 2010-2020

Tratamiento sugerido por plaguicida

A nivel internacional se han establecido protocolos o manuales para la atención de intoxicación aguda según el tipo de plaguicida. A continuación se presenta una síntesis del mecanismo de acción de los plaguicidas glifosato, paraquat y los organofosforados terbufos y diazinón.

Glifosato

a. Farmacocinética, toxicodinamia y manifestaciones clínicas

Farmacocinética: La principal vía de exposición al glifosato es la digestiva, donde puede absorberse hasta un 30% del producto, sin contemplar los surfactantes utilizados; mientras que por la ruta inhalatoria, dérmica o conjuntival se considera una absorción menor al 5 % (328).

Toxicodinamia: En bajas concentraciones se considera seguro y es de los que menos intoxicaciones agudas puede presentar en pequeñas cantidades; sin embargo, en altas concentraciones (mayores a la DL50), puede generar una afectación a las personas expuestas. Con respecto a la exposición a dosis más bajas y la intoxicación, se plantea la relación con el surfactante utilizado (328).

Manifestaciones clínicas: tabla 41.

Tabla 41. Manifestaciones clínicas según vía de exposición para glifosato

Vía de exposición	Síntomas asociados
Inhalatoria	Irritación nasal, oral y de garganta
Dérmica	Irritante ocular
Digestiva	Leve: Irritación gastrointestinal, náuseas, vómito y diarrea Moderado: Ardor en la boca, quemaduras en la mucosa oral, esofagitis, hemorragias e hipotensión Severo: Afectación cardiopulmonar, choque cardiogénico, alteraciones del nivel de conciencia, fiebre, dilatación pupilar, neutrofilia, pancreatitis, falla renal aguda, muerte, entre otros.

Fuente: Elaboración propia basada en **Protocolos de manejo del paciente intoxicado (2017) (328)**

b. Tratamiento

Según el “Protocolo de Manejo del Paciente Intoxicado de la Universidad de Antioquia de Colombia”, en el tratamiento para la intoxicación aguda con glifosato y sus surfactantes se pueden seguir los siguientes pasos (328):

1. Realizar ABCD (consiste en A: revisar/abrir la vía aérea, B: verificar la respiración y ventilar, C: revisar la circulación, D: analizar el estado neurológico que se presente).
2. Retirar las ropas contaminadas y lavar con abundante agua y jabón (para limitar la absorción por vía dérmica).
3. En cuanto a la vía digestiva, existe cierta controversia sobre la descontaminación gastrointestinal pues ha sido difícil demostrar sus beneficios; sin embargo, se pueden considerar los siguientes aspectos: carbón activado: este producto fija una amplia variedad de sustancias químicas, por lo tanto, en una dosis única puede ser un apoyo para impedir la absorción gastrointestinal y de esta manera prevenir o reducir la toxicidad; posteriormente será excretado por las heces. Es importante hacer la aclaración de que este tipo de tratamiento no debe realizarse indiscriminadamente y no se recomienda si los reflejos protectores de la vía aérea se encuentran intactos o si se dio la intubación. Si se presenta corrosión en los tubos digestivos, se debe realizar una endoscopia para valorar al paciente.
4. En caso de contacto ocular, hacer un lavado profuso por cinco minutos con solución salina al 0.9% y luego dejar un goteo continuo durante una hora. Posteriormente, ocluir el ojo afectado y solicitar una valoración oftalmológica.
5. En caso de hipotensión, iniciar líquidos cristaloides (soluciones con agua, electrolitos o azúcares en diferentes proporciones), 30 ml/kg en bolo IV. En caso de persistir, iniciar vasopresores tipo dopamina.
6. Mantener diuresis (la cantidad de orina elaborada por el riñón y excretada del cuerpo) de 1 a 2 ml/kg/hora. Se debe realizar un estricto control de ingresos y egresos urinarios.
7. En caso de broncoespasmo sin presencia de edema pulmonar, se debe manejar con agonistas beta- 2 inhalaciones de salbutamol, terbutalina.

Debe destacarse que no existe un antídoto específico para tratar la intoxicación por glifosato, sino que depende del cuadro clínico que se presente, por ello se generan recomendaciones generales según la sintomatología presentada. Además, se especifica que la acidosis metabólica, los rayos X de tórax anormales, la taquicardia, la elevación de la creatinina sérica, el compromiso del nivel de conciencia y las convulsiones son indicadores de mal pronóstico y obligan a remisión a niveles superiores de atención (328).

Paraquat

a. Farmacocinética, toxidamia y manifestaciones clínicas

Toxicocinética: La vía digestiva es la más importante y aunque se genera una absorción del 5 % al 10 %, se le relaciona con la mayor cantidad de casos fatales. Con respecto a la vía inhalatoria, no se ha demostrado evidencia de intoxicación sistémica por este medio y con respecto a la vía dérmica, el 0.3% de una dosis puede absorberse en forma tópica y podría causar toxicidad sistémica; sin embargo, no es común (135).

Toxicodinamia: El órgano diana del paraquat es el pulmón, pues desde la fase inicial de intoxicación se genera una destrucción de las células alveolares hasta que se da una degeneración celular, edema, que culmina en fibrosis (135).

Manifestaciones clínicas: tabla 42.

Tabla 42. Manifestaciones clínicas según vía de exposición al paraquat

Vía de exposición	Síntomas asociados
Inhalatoria	Irritación, edema y hemorragias
Dérmica	Irritación y ulceraciones
Digestiva	Leve: laringitis, esofagitis, gastritis Moderado-severo: 3 fases Gastrointestinal (en las primeras 24 horas): náuseas, vómito, dolor retroesternal, epigastralgia, dolor abdominal, disfonía y perforación esofágica o gástrica (más grave) Hepatorrenal (de 24 a 48 horas): aumento de bilirrubina y transaminasas que indican necrosis centrolobulillar hepática, aumento del nitrógeno ureico, creatinina y proteinuria. La oliguria o anuria indican necrosis tubular aguda. Pulmonar: tos, taquipnea, cianosis progresiva y hemorragias en los alvéolos

Fuente: Elaboración propia basada en Viales (2014) (135)

b. Tratamiento

Martin et al. (2007) indican que el tratamiento consta de medidas de apoyo general según los síntomas presentados. Con respecto a la descontaminación de la vía digestiva, se menciona el uso de carbón activado y el lavado gástrico (indicados en forma precoz (antes de seis horas después de transcurrida la intoxicación). Por otro lado, no se recomienda oxigenoterapia mientras la presión parcial de oxígeno en sangre arterial sea superior a 50 mm/Hg. Además, se resalta la importancia de una correcta hidratación para prevenir insuficiencia renal y se ha considerado la administración de N-acetil-cisteína (fármaco con propiedades mucolíticas) si hay lesión hepática (151).

Otro tratamiento mencionado es la hemoperfusión con cartuchos de carbón activado (en un rango menor a las seis horas posteriores la intoxicación), hasta dos o tres semanas después, con mejores resultados en el aclaramiento del tóxico que con la hemodiálisis (151).

En un estudio de caso se indicó como tratamiento –en primera instancia– asegurar la vía aérea, la ventilación y adecuada circulación por medio de la evaluación ABC y continuar con la desintoxicación o descontaminación. Entre los medicamentos mencionados se encuentran antioxidantes, antiinflamatorios, inmunomoduladores, quelantes, beta-bloqueadores y una combinación de NAC, vitamina E y propranolol (329).

En este caso se mencionan dos métodos de tratamiento extracorpóreo que según las personas autoras suelen ser útiles cuando se han presentado ingestas masivas y antes de las doce horas del evento. Este se da por medio de la hemodiálisis o de la hemoperfusión con carbón activado; sin embargo, las complicaciones son serias (trombocitopenia, colapso circulatorio y alteraciones hidroelectrolíticas son las más comunes). Otro método que ha mostrado efectividad es la terapia combinada de glucocortioides con ciclofosfamida adicional a las medidas convencionales (329).

La Guía de diagnóstico y tratamiento de intoxicaciones agudas por plaguicidas del Ministerio de Salud Pública de República Dominicana propone los siguientes pasos para el tratamiento de una intoxicación aguda por paraquat (330).

- Valoración y mantenimiento de las funciones vitales A, B, C y D.
- No suministrar oxígeno en las primeras 72 horas pues podría acelerar la destrucción del tejido pulmonar.
- No realizar lavado gástrico ni provocar vómito. En caso de ingesta masiva, con precaución debe realizarse el vaciado gástrico mediante sonda.
- Administración de carbón activado (1 a 2 g/kg en adultos y 0.25g/kg en niños y niñas) cada cuatro horas.
- La oxigenoterapia se reserva para pacientes con hipoxemia severa.
- Verificar que la diuresis se encuentre por encima de los 50 ml/h en adultos y 2 ml/kg en niños y niñas.
- Si la intoxicación es grave se recomienda la hemoperfusión.
- Se plantea que medidas como el uso de corticoides, inmunosupresores y vitaminas son controvertidas, sin embargo, menciona las cantidades que se pueden utilizar, las cuales se mencionan a continuación:

- Metilprednisolona: 15 mg/kg diluido en 200 ml infundido en dos horas solo los dos primeros días.
- N-acetilcisteína: 150mg/kg, diluido en 500 ml dextrosa al 5 % para suministrar en infusión durante 3 horas, seguido por 300 mg/kg, diluido en 500 ml de D-5 %, para pasar en infusión continua durante 3 semanas.
- Vitamina E: 400 UI (0,42 mg) por vía oral por 20 días, después de las primeras 24 horas.
- Ciclofosfamida: 15 mg/kg por día, diluido en 200 ml y suministrado en 2 horas, durante los primeros dos días.
- Sulfato de morfina 10-15 mg subcutáneo cada 4 horas en adultos y en niños 0,1-0,2 mg/kg peso en niños y niñas menores de 12 años de edad.

Por su parte, el Protocolo de Vigilancia Epidemiológica para el Manejo de Intoxicaciones causadas por Plaguicidas de Costa Rica (2001) indica que en el caso de intoxicación por bupiridilos (grupo químico al cual pertenece el paraquat) se debe lavar con abundante agua en caso de contaminación dérmica u ocular (30). En caso de ingestión, recomiendan lavado estomacal con tierra de Fuller, solución salina o bicarbonato de sodio al 5% y repetir el tratamiento con absorbente de dos a cuatro horas e incluir sorbitol en la primera dosis (30).

Por otro lado, sugieren no administrar oxígeno, pues puede agravar el cuadro e indican que se requiere forzar la diuresis hidratando con soluciones de glucosa, electrolitos o manitol IV. Además, sostenerla con furosemida (20 a 40 mg intravenoso en un lapso de dos a seis horas). La excreción debe medirse por medio de una sonda vesical permanente y en caso de no ser posible la diuresis, debe de iniciarse la hemodiálisis extracorpórea. Finalmente, mencionan la hemodiálisis y homoperfusión con filtros de carbón activado (de manera precoz) (30).

Diazinón y Terbufos

a. Farmacocinética, toxodinamia y manifestaciones clínicas

Toxicocinética: Los organofosforados suelen ser bien absorbidos en las diferentes vías de exposición: dérmica, respiratoria y digestiva, así como por mucosas. Cabe mencionar que sus propiedades, como la liposubilidad facilita su distribución, su metabolismo es hepático y su excreción vía urinaria (328).

Toxicodinamia: Este grupo químico (organofosforados) causa una inhibición de la acetilcolinesterasa de forma irreversible, provocando una acumulación del neurotransmisor acetilcolina en receptores muscarínicos y nicotínicos, lo cual desemboca en un síndrome colinérgico (328).

Manifestaciones clínicas: tabla 43.

Tabla 43. Manifestaciones clínicas-síndromes, según el receptor afectado por diazinón y terbufos

Síndrome	Síntomas asociados
Muscarínico	Secreciones generalizadas (diaforesis, epifora, sialorrea, broncorrea, náuseas, vómito, diarrea y micción involuntaria) Miosis puntiforme Broncoconstricción y broncoespasmos Bradicardia con hipotensión secundaria, arritmias y prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma
Nicotínico (más frecuente en niños)	Fasciculaciones musculares Mialgias secundarias Taquicardia Hipertensión Calambres Tetania y parálisis muscular
Central	Agitación Respuesta retardada a estímulos Confusión Delirio Estupor Disartria Depresión respiratoria Convulsiones Coma

Fuente: Elaboración propia basada en Protocolos de manejo del paciente intoxicado (2017) (328)

b. Tratamiento

Para el tratamiento de inhibidores de acetilcolinesterasa como los organofosforados se han establecido aspectos fundamentales para la atención de las y los pacientes. En forma inicial debe verificarse la permeabilidad de la vía aérea y la adecuada función cardiovascular (ABCDE) (331). Si el paciente se encuentra estable, despierto, con una frecuencia cardiaca mayor a sesenta pulsaciones por minuto, PAM de 80 mmHg y sin disnea, se deben iniciar medidas de descontaminación temprana. Con el equipo de protección adecuado y completo, si hay contaminación dérmica o con secreciones contaminadas por organofosforados, el personal de salud debe realizar un lavado corporal al paciente con agua con bicarbonato al 3 % (1 litro de agua con 30 gramos de bicarbonato-3 cucharadas) y jabón, incluyendo vello, uñas, región periumbilical e inguinal. La ropa retirada debe ser desechada (328).

Si hay contaminación en cabello, debe lavarse al menos tres veces con abundante agua y jabón (328), siempre tomándose en consideración el uso de equipo de protección personal en el personal de salud para prevenir que sufran lesiones (331).

No se recomienda el lavado gástrico en la actualidad, se prefiere –en caso de ser necesario– el uso de carbón activado; sin embargo, las personas autoras especifican las proporciones y periodos de tiempo si se realiza el lavado (misma proporción de bicarbonato y agua que en el caso de contaminación dérmica) y especifican que solo se recomienda si se realiza en la primera hora después de la ingestión, y el carbón activado en las primeras 2 horas (intoxicación por vía oral) o bien si las o los pacientes se encuentran con intubación orotraqueal para minimizar el riesgo de broncoaspiración (331). La utilización de catártico está contraindicada (328) y se debe tomar en consideración la dosis consumida, la toxicidad del plaguicida y los signos que muestra antes de realizar el lavado, pues puede significar un nuevo riesgo para el paciente (332).

Por otro lado, si la persona se encuentra inestable debe lograrse la estabilización cardiorrespiratoria y hemodinámica, procesos que incluyen incluso aplicación de atropina para estabilizar y aumentar la frecuencia cardiaca y disminuir la broncorrea (secreción excesiva de flujo mucoso en los bronquios). En este caso, debe despejarse la vía aérea por medio de la aspiración de las secreciones, verificar la ventilación y oxigenar. A este respecto, si el paciente posee un Glasgow menor o igual a 8, debe intubarse para evitar broncoaspiración; sin embargo, no deben utilizarse bloqueadores neuromusculares despolarizantes (succinilcolina) porque se prolongará el tiempo de parálisis (328).

c. Otros criterios generales de intoxicaciones agudas por organofosforados

Líquido endovenoso: en cualquier caso, dado que el síndrome colinérgico se caracteriza por provocar diarrea, sudoración y vómito, es necesario suministrar al paciente una infusión inicial intravenosa de 30 ml/kg de solución salina (suero) durante la primera hora, seguida por una infusión de mantenimiento que contenga 5 cc de cloruro de potasio diluidos en 500 cc de solución salina para 24 horas; siempre y cuando no haya contraindicaciones para administrar potasio (328).

Como aspectos generales, se recomienda evitar el uso de ranitidina, corticosteroides y beta-bloqueadores pues también inhiben las colinesterasas y pueden prolongar el QTc. Ante un QTc prolongado, la recomendación es evitar medicamentos como clindamicina, metoclopramida, haloperidol y difenhidramina (328).

El monitoreo cardíaco continuo es fundamental para el control del estado de salud de las personas intoxicadas con este grupo de plaguicidas; además, se recomienda realizar un electrocardiograma cada seis horas durante las primeras 24 horas (328).

En lo referente a la terapia farmacológica, se especifica a continuación según el tipo de sintomatología presentada:

- a. Atropina: favorece el manejo de los efectos muscarínicos por competición de receptores con la acetilcolina y es importante que su administración se dé una vez que la vía aérea se encuentre asegurada (331). Si se presenta bradicardia o aumento de secreciones que alteren la ventilación, se debe aplicar atropina de forma intravenosa (2 mg iniciales en adultos y 0.05 mg/kg en niños. Dosis mínima de 0.5 mg en adultos y 0.1 en niños). Se debe evaluar la respuesta cada cinco minutos y repetir la dosis hasta alcanzar la atropinización (frecuencia cardiaca mayor a 60 latidos/minuto y presión arterial sistólica mayor a 80 mm de Hg, sin broncorrea y auscultación pulmonar sin roncus). Se especifica que se debe tener presente que la atropina no elimina ruidos anormales de regiones donde hubo broncoaspiración. Además, con respecto al uso de atropina, esta no se requiere hasta obtener midriasis ni tampoco revierte los síntomas nicotínicos (musculares) (328). En casos de intoxicación grave, debe continuarse con infusión de atropina, la cual se realiza contabilizando el total de bolos de atropina en mg que requirió el paciente para estabilizarse y la infusión se realiza con el 20 % de este total por hora, y debe reevaluarse constantemente. En caso de que se presenten síntomas anticolinérgicos, la infusión debe disminuirse a la mitad y, de presentarse síntomas colinérgicos, aumentar al doble la dosis de la infusión (328).

- b. Oximas: actúan por medio de la reactivación de la colinesterasa, eliminando su grupo fosfato; idealmente debe suministrarse en las primeras seis horas posteriores a la intoxicación (151). Si la intoxicación fue por clorpirifos, se cree que este medicamento puede tener beneficios si las y los pacientes llegan a atenderse en las primeras doce horas; sin embargo, se requieren más estudios para determinar si existe una respuesta real (333). Según lo indicado por Fernandez et al, 2010, varios autores recomiendan reservar el uso de oximas para las intoxicaciones moderadas a severas (331).
- c. Benzodiacepinas: en caso de agitación, convulsiones o en intoxicaciones severas bajo ventilación mecánica en UCI, diazepam (5 a 20 mg IV cada 10 a 15 minutos y sin exceder de 30 mg/hora. Puede repetirse cada cuatro horas si es necesario. Otro medicamento que puede administrarse es el midazolam (0.1 a 0.2 mg/kg IM). Por otro lado, es necesario recordar que todos los anticonvulsivantes pueden provocar hipotensión y paro cardiorrespiratorio si se administra rápidamente (328).
- d. En caso de hipotensión con poca respuesta presora con cristaloides, debe administrarse vasopresores como dopamina o noradrenalina para mantener la presión arterial sistólica > 90 mm Hg (328).
- e. Si la persona presenta taquicardia ventricular polimorfa, se debe administrar sulfato de magnesio 2 a 4 g (1-2 ampollas) disueltas en 100 ml de solución salina en una hora (en caso de ser niños, 50 mg/kg) (328).
- f. Si se presenta estatus convulsivo considerarse utilizar fenitoína 15 a 20 mg/kg en solución salina, intravenosa a una velocidad de infusión de 0.5 mg/kg/min (para un adulto promedio 1000 mg o 4 ampolla de fenitoína en 250 cc de solución salina para pasar en 30 minutos (328).
- g. Si persisten los síntomas respiratorios por movilización de secreciones, se debe realizar nebulizaciones con bromuro de ipratropio, 0.5 mg cada seis horas. En niños se recomienda 2 inhalaciones con espaciador cada 20 minutos en la primera hora y posteriormente cada 4 a 6 horas. Evitar broncodilatadores como el salbutamol o la terbutalina durante la fase aguda (328).
- h. Si después de la estabilización el paciente refiere dolor abdominal tipo cólico, puede suministrar butil-bromuro de hioscina (328).

Otros tratamientos con reporte de utilidad (fuera del protocolo de atención definido) (328):

- i. Sulfato de magnesio: el magnesio reduce la liberación sináptica de acetilcolina al bloquear los canales de calcio. Estudios en animales sugieren un beneficio en la reducción de la estimulación colinérgica, disminuye el riesgo de arritmia ventricular y en estudios pequeños en humanos ha sido bien tolerado con tendencia a la disminución de la mortalidad (328).
- j. Transfusión de glóbulos rojos: 200-400 ml frescos menos de diez días de almacenados aumentaron significativamente los niveles de colinesterasas en sangre 6 horas después de la transfusión, acortando la duración de la recuperación y disminuyendo la estancia hospitalaria, además redujo el uso de atropina y pralidoxima (328).
- k. Plasma fresco congelado: se ha reportado la mejora significativa en pacientes gravemente intoxicados por organofosforados cuando se aplica plasma fresco congelado por tres días, pues se produce una disminución en la necesidad de atropina y el tiempo de ventilación mecánica.
- l. Melatonina: 3 mg en la noche reducen la duración del delirium y la necesidad de sedación y analgesia (328).

Dos eventos que deben tomarse en consideración tras la intoxicación aguda con organofosforados son el síndrome colinérgico agudo y el síndrome intermedio. En el síndrome colinérgico se presenta una falla respiratoria y paro cardiorrespiratorio por exposiciones graves o por inhalación de gases neurotóxicos. Requiere reanimación cardiopulmonar y cuidados intensivos. En el caso del síndrome intermedio, se genera debilidad muscular proximal progresiva que compromete pares craneanos y la musculatura laríngea, hasta que progresa a falla respiratoria aguda en un periodo aproximado de 24 a 72 horas, que en algunas ocasiones puede aparecer de forma temprana. Ante esta situación se debe intubar y brindar ventilación mecánica (328).

Así mismo, la OPS (2012) menciona que la atropina es el antídoto más significativo en los casos de intoxicación por plaguicidas organofosforados y carbamatos. Además, indica que la oxima (pralidoxima) es también de gran importancia para el tratamiento en el caso de los organofosforados y que se debe evitar el uso de suxametonio (bloqueador neuromuscular) cuando la persona se encuentra intubada (332).

El Protocolo de Vigilancia Epidemiológica para el Manejo de Intoxicaciones causadas por Plaguicidas de Costa Rica (2001) establece, para el caso de los organofosforados, el uso de atropina, catártico-anticonvulsionante y define no suministrar fenotiazinas y clorpromazinas, aminas, grasas, aceites, leche, grasa animal o aceites absorbibles (30).

En el esquema de tratamiento se definen medidas de oxigenación, instalación precoz de venoclisis (lavado gástrico con agua carbonatada al 5 %). Además, se recomiendan baños con agua alcalina y cambio de las prendas contaminadas. Con respecto a medicación, señala la atropina, el uso de reactivadores de colinesterasa, equilibrio ácido básico y bicarbonato de sodio intravenoso. También menciona una modificación al tratamiento convencional agregando difenhidramina 5mg/kg en niños y 30 a 40 mg/kg en adultos (30).

En cualquiera de los casos, se destaca que, si la intoxicación se dio por intento de suicidio, es necesario la valoración por un profesional de psiquiatría (328).



Consideraciones finales de la
SECCIÓN 3

A continuación, se presentan las consideraciones por resultados de intoxicación aguda, tratamientos asociados a las intoxicaciones agudas por plaguicidas y las muertes asociadas a intoxicación en Costa Rica. Finalmente, se exponen consideraciones globales sobre la situación de intoxicación a nivel país.

Incidencia de intoxicación aguda por plaguicida

Ministerio de Salud

- En Costa Rica, entre 2014-2020 se reportaron 271 eventos de notificación sobre intoxicación aguda por plaguicida al Ministerio de Salud; el 99.23 % corresponde a casos nuevos. La mayoría de los casos fueron hombres (87.92 %) y el promedio de la edad fue de 32.28 (\pm 12.52).
- La provincia con mayores casos fue Puntarenas y, específicamente, el cantón fue Parrita. La mayor frecuencia de intoxicaciones agudas se presentó en agricultura, con un 65.68 %. Los cultivos principales vinculados a este evento fueron el banano, café y piña.
- Los plaguicidas relacionados a la intoxicación aguda pertenecen principalmente al grupo químico de los organofosforados. Los plaguicidas con mayor reporte fueron diazinón, paraquat, glifosato y cipermetrina.
- De acuerdo con el reporte, el 74.9 % correspondió a una intoxicación leve, el 14.39 % moderada y el 5.17 % severa. En cuanto a las manifestaciones clínicas, se identificaron sintomatología digestiva, sistémica, dérmica, respiratoria, oftálmica y periférica, respectivamente.

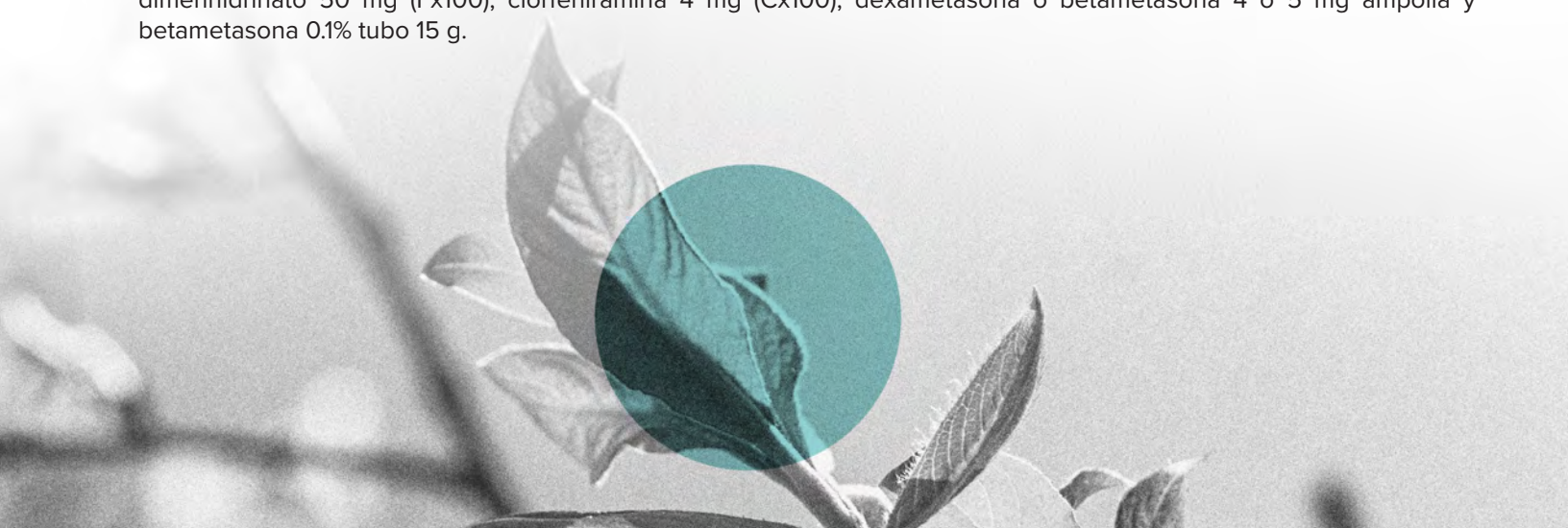
Instituto Nacional de Seguros

- El INS reportó, durante 2012-2020, un total de 800 casos por intoxicación aguda. El 98.99 % corresponde a casos nuevos. La mayoría fueron hombres (88.38 %) y la media de la edad fue de 33.98.
- En la distribución espacial, se encontró una mayor proporción en Alajuela. En general, los cantones que destacan son Pococí, San Carlos y Sarapiquí. Con respecto a la ocupación, se presentó principalmente en peones agropecuarios (69.63 %). El cultivo vinculado con mayor frecuencia a estas intoxicaciones fue el banano, seguido de la piña y las plantas ornamentales.
- El grupo químico más frecuente fue el denominado halocarbonados y sufirilos, seguido de organofosforados y carbamatos. En cuanto a los plaguicidas, destacan el carbofurano, el diazinón, el paraquat, el glifosato y el 2.4-D.
- La severidad de los casos fue leve (80.93 %), moderada (17.44 %), severa (0.41 %) y no especificada (1.22 %). Las manifestaciones en orden de frecuencia fueron sistémica, oftálmica, dérmica, digestiva y respiratoria.

Tratamiento por intoxicación aguda

Instituto Nacional de Seguros

- De los 800 casos reportados por el INS durante el periodo 2012-2020, se registró como mayor servicio de consulta: medicina laboral, medicina laboral de choque, medicina general y choque.
- Los pacientes que requirieron hospitalización corresponden al 1.88 % y la estancia hospitalaria fue de 7.47 días en promedio.
- En cuanto a las intervenciones quirúrgicas, se reportó biopsia transbronquial, cauterización nasal y broncoscopia.
- Se registró incapacidad en el 99.63 % de los casos y el promedio de incapacidad otorgada fue de 13.16 días y 12.52 efectiva.
- Los medicamentos sugeridos en promedio fueron 3.82, siendo los más frecuentes acetaminofén 500 mg (Cx1000), dimenhidrinato 50 mg (Fx100), clorfeniramina 4 mg (Cx100), dexametasona o betametasona 4 o 5 mg ampolla y betametasona 0.1% tubo 15 g.



- La atención médica –egresos, consulta externa y urgencias– se estimó en función de los códigos del CIE-10: Efecto tóxico de plaguicidas [pesticidas] (T60), Envenenamiento accidental por, y exposición a plaguicidas (X48), Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por, y exposición a plaguicidas (X68), Agresión con plaguicidas (X87), Envenenamiento por, y exposición a plaguicidas, de intención no determinada (Y18), Afección relacionada con el trabajo (Y96), Afección relacionada con la contaminación ambiental (Y97) y Exposición a factores de riesgo ocupacional (Z57).
- En cuanto a los egresos hospitalarios se reportaron 1703, por los códigos anteriormente descritos (T60, X48, X68, X87, Y18, Y96, Y97 y Z57), mostrando un descenso en el tiempo (2012-2020). La población atendida con mayor frecuencia estuvo compuesta por hombres y, en general, se estimó una media de edad de 42.8. La provincia de los pacientes con mayor egreso fue Alajuela y el cantón con mayor frecuencia correspondió a San Carlos. La cantidad de días de hospitalización promedio por estos códigos (T60, X48, X68, X87, Y18, Y96, Y96, Y97 y Z57) fue de 7.26 (± 7.18). En cuanto a las principales especialidades reportadas a estos egresos destacan las siguientes: medicina interna, psiquiatría, ortopedia, cirugía general, neumología, entre otros.
- Los procedimientos más regulares vinculados a dichos egresos hospitalarios (T60, X48, X68, X87, Y18, Y96, Y97 y Z57) fueron: examen microscópico de sangre-otro examen microscópico, ventilación mecánica continua de duración no especificada, radiografía torácica rutinaria, electrocardiograma, gastroscopia, inserción de tubo endotraqueal y lavado gástrico.
- Es importante aclarar que los egresos vinculados a los códigos T60, X48, X68, X87, Y18, Y96, Y97 y Z57 presentaron otros códigos de diagnósticos del CIE-10, lo cual podría explicar algunos procedimientos utilizados en esta población; entre los más comunes destacaron los siguientes: trastornos mentales y del comportamiento debidos al uso de alcohol, insuficiencia renal aguda, otros problemas relacionados con el grupo primario de apoyo, inclusive circunstancias familiares y episodio depresivo. Se destaca que algunos de ellos pueden ser coincidentes con los síntomas de intoxicación.
- Se reportaron 21483 consultas externas con diagnóstico (T60, X48, X68, X87, Y18, Y96, Y97 y Z57) entre 2018-2020, con un promedio de edad de 3749 años; los hombres representaron un 58.87 %. La provincia donde más se presentaron consultas de este tipo fue en San José y el cantón con mayor frecuencia fue Alajuela-Central. En cuanto a los primeros lugares de la ocupación, destaca peón agrícola de labores livianas (9.64 %), inactivo (9.39 %), misceláneo (4.70 %), auxiliar de enfermería (3.62 %), enfermero profesional (2.93 %), oficinista (1.99 %), peón de construcción (1.66 %). Los servicios de salud más utilizados fueron medicina, psicología, urgencias, psiquiatría, cirugía y enfermería. Mientras que las especialidades más destacadas fueron medicina general, medicina del trabajo, psicología clínica, medicina de emergencia y medicina familiar y comunitaria.
- La CCSS estimó 88 453 urgencias con diagnóstico (T60, X48, X68, X87, Y18, Y96, Y97 y Z57) entre 2018-2020; el promedio de la edad fue 35.2. El grupo de los hombres fue el que más reportes tuvo (78.66 %). La provincia donde más se presentaron consultas de este tipo fue en San José y el cantón con mayor frecuencia fue San Carlos. En cuanto a los primeros lugares de la ocupación, destaca peón agrícola de labores livianas (15.08 %), misceláneo (2.69 %), peón de construcción (1.97 %), peón agrícola de labores pesadas (1.48 %), policía e inspector de tránsito (1.46 %), empacador y otro peón de industria (1.29 %), entre otros.

Centro Nacional de Intoxicaciones de la Caja Costarricense de Seguro Social

- Durante el periodo 2012-2020, el Centro Nacional de Intoxicaciones registró 8097 intoxicaciones por plaguicidas. La mayoría de los casos fueron hombres (68.27 %) y el promedio de edad fue de 30.06 (± 21.49).
- La provincia con más casos indicados fue Alajuela (23.72 %) y el cantón con mayores intoxicaciones correspondió a San Carlos (6.46 %). El uso reportado fue en un 65.2 % agrícola y en un 40.20 % la causa determinada fue de carácter ocupacional.
- El grupo químico con mayor registro fueron los organofosforados (14.57 %). Sin embargo, se desconoce el grupo de 15.37 % que causó las intoxicaciones registradas, dato de gran importancia a tomarse en consideración en aras del fortalecimiento del Sistema de Vigilancia actual. El plaguicida más reportado por intoxicaciones fue la cipermetrina (12.66 %), seguido por glifosato (6.95 %) y diazinón (6.90 %).
- La mayoría de las intoxicaciones fueron leves (n=6034). En cuanto a la sintomatología de los casos (n=8097), se reportó, en primer lugar, vómitos (27.10 %), náuseas (20.91 %), mareo (17.48 %), cefalea (15.08 %), entre otros, y la principal ruta de exposición indicada fue inhalatoria y dérmica (42.16 %).
- En cuanto al tratamiento, se registró en un 16.51 % lavados-baños, 6.47 % suministro de medicamentos varios, 5.69 % toma de signos, 3.93 % remedios caseros, 1.73 % análisis de sangre, entre otros.
- Con respecto a las recomendaciones médicas, se reportó un 40.68 % de terapia de soporte, un 37.47 % de observación, un 32.9 % de lavados-baños, un 18.82 % de valoraciones médicas y un 16.88 % de antidotos, entre otros.

Mortalidad por intoxicación en Costa Rica, 2010-2020

- Según el Poder Judicial-Organismo de Investigación Judicial (OIJ), durante el periodo 2010 al 2020 se estimaron 58 muertes por intoxicación –excluyendo suicidio y homicidio–, siendo la mayoría hombres con un promedio de edad de 39.29 años. Las muertes ocurrieron principalmente en la provincia de Alajuela, con San Carlos como el cantón con mayor mortalidad por esta causa.
- La ocupación de los fallecidos corresponde en un 18.97 % a peones (general, agrícola y planta), seguido de agricultores (13.79 %). El tipo de accidente laboral fue de 6.90 %.
- Las muertes por intoxicación se debieron en un 39.66% a agroquímicos del grupo bipiridilo, específicamente paraquat; le siguen organofosforados y carbamatos (13.79%).
- Además de la intoxicación, se reportaron otras causas de muerte relacionadas como bronconeumonías, dos daños alveolares difusos, un edema agudo de pulmón, una fibrosis intersticial pulmonar difusa y una hemorragia pulmonar masiva.

Consideraciones globales

- Respecto a la vigilancia epidemiológica de las intoxicaciones agudas, la Organización Panamericana de la Salud ha establecido como prioritario promover en los países métodos para mejorar la vigilancia de intoxicaciones agudas por plaguicidas (334). Lo anterior, dado que los casos reportados en la región solo representan el 20% del total, lo cual implica un subregistro importante (335). Por consiguiente, se podría intuir que los datos presentados por el Ministerio de Salud, el INS y la CCSS para Costa Rica podrían estar mostrando solo una parte de la realidad; esto exige un mayor compromiso del sector salud por mejorar la vigilancia del evento, pues el objetivo de esta labor es orientar acciones de prevención y control que disminuyan el efecto negativo de este tipo de sustancias químicas a la salud (334).
- En términos de incidencia y mortalidad, la afectación es mayor en hombres que en mujeres, lo cual manifiesta el rol de género de hombres en el sector agrícola y demuestra que el acceso a esos ámbitos de trabajo sigue siendo limitado para las mujeres (336).
- Otro hallazgo es que la población afectada corresponde a personas adultas jóvenes. Por lo tanto, las implicaciones sociales, económicas y sanitarias repercuten directamente en la población económicamente activa del país. Esto, a su vez, se refleja en afectaciones de salud humana a corto, mediano y largo plazo que pueden comprometer su bienestar y capacidad para desarrollarse a nivel individual, familiar y comunitario.
- Un dato particular es que Guanacaste no figura dentro de las principales provincias de mayor afectación, pese a que se sabe que la zona se ha dedicado a actividades de cultivo como caña de azúcar, arroz, café, melón y sandía, entre otros (337). Los datos podrían revelar un buen ejemplo en cuanto al uso de agroquímicos y la seguridad y protección a la salud humana; no obstante, no se debería descartar la opción de que en la región se esté dando un subregistro.
- Otro dato reportado es que la actividad económica con el mayor número de intoxicaciones agudas fue la agricultura y, en específico, la piña, que figura como uno de los cultivos con mayor número de percances presentados. Al respecto, la Universidad de Costa Rica ha señalado su preocupación por la rápida expansión de la actividad piñera y las posibles amenazas en la salud y la seguridad social, ambiental, laboral y económica (338). Como parte de estas preocupaciones, otra autora menciona que la actividad piñera es un contaminante de mantos acuíferos y que esto afecta la salud humana (339). En otro informe se indicó que esta práctica provoca deterioro en la salud de los trabajadores, situación que se expresa específicamente en irritaciones en la piel, los ojos, las vías respiratorias, náuseas y vómitos, dolores de cabeza y vista nublada, dolores en espalda, cuello, hombros, extremidades superiores e inferiores, aumento de los niveles de estrés, fatiga, nerviosismo, pérdida de capacidad auditiva, deshidratación, quemaduras en la piel, insolación, alergias, dolor de estómago, diarreas, parásitos estomacales, picaduras por insectos y hongos en la piel provocados por el uso de equipos de protección que no permitan la transpiración (340).
- Resulta necesario revisar los ingredientes de los plaguicidas a la luz de las afectaciones que pueden generar a la salud humana, tanto en la toxicidad aguda como crónica, y especialmente considerando el uso simultáneo de múltiples de ellos en las diferentes etapas del cultivo.
- Finalmente, se considera fundamental el papel del Ministerio de Salud como ente rector que debe monitorear dicho evento para el control y prevención. Además, a nivel intersectorial e interdisciplinario es necesario reforzar el tema de sensibilización y capacitación en las empresas para la vigilancia de estos casos y la educación a los trabajadores, aunado a la dotación de equipo de protección personal, medidas para la protección de los mantos acuíferos y reducción de riesgos en salud humana.
- Sobre la información de los servicios utilizados para el tratamiento de la intoxicación aguda, entre los más frecuentes se encuentra medicina general, medicina laboral, medicina laboral de choque o choque. Desde esta perspectiva, debe considerarse la gravedad que puede presentar una persona para requerir este servicio (paro cardiorrespiratorio, desangramiento, anafilaxia), aunado al hecho de que su reanimación implica desplegar un gran número de recursos.

- En relación con el tratamiento para intoxicación aguda por plaguicida, a nivel país se cuenta con el Protocolo de Vigilancia Epidemiológica para el Manejo de Intoxicaciones causadas por plaguicidas, publicado en 2001. El documento recopila las definiciones operativas, el sistema de información, las acciones de vigilancia según situación epidemiológica, el diagnóstico, tratamiento y manejo, entre otros temas.

Si bien este documento especifica el diagnóstico, tratamiento y manejo según el grupo de plaguicidas: organofosforados-carbamatos, organoclorados, piretrinas y piretroides, fungicidas y bipiridilos, no detalla la atención por nivel ni capacidad de los centros de salud. Por lo anterior, sería importante una actualización de acuerdo con los principales agroquímicos asociados a las intoxicaciones, dado que el tratamiento –atención y medicamentos– varía de acuerdo con estos plaguicidas.

En la actualización liderada por el Ministerio de Salud –como ente rector– se recomienda la consulta a las personas expertas y revisión de otros protocolos de atención y medicamentos del contexto internacional. Asimismo, se sugiere la incorporación de actores como la CCSS y el INS, entre otras instancias, con el fin de contemplar las capacidades resolutivas del sistema de salud. Entre las acciones encomendadas, finalmente, se contempla la capacitación al personal de salud para incorporar el protocolo de atención desde una perspectiva de salud laboral y, de ese modo, poder brindar una mejor atención a la persona usuaria.



SECCIÓN 4

Otros eventos crónicos de salud y tratamientos.



Eventos en salud y tratamiento

De acuerdo con la revisión de literatura, se ha encontrado asociación entre el uso de plaguicidas y eventos de salud como el cáncer o la enfermedad de Parkinson en diferentes latitudes del mundo; sin embargo, la mayoría de los estudios epidemiológicos señalan que es necesario profundizar en los estudios debido a la complejidad de las enfermedades y los factores de exposición a los agroquímicos. En Costa Rica tampoco existe un estudio epidemiológico que estime la cantidad de casos debido a toxicidad crónica.

A continuación, se presenta un panorama de los eventos de salud que fueron seleccionados de acuerdo con la revisión de literatura global. No obstante, para los casos registrados en Costa Rica, es importante indicar que no se pueden atribuir exclusivamente al uso de plaguicidas, dado que no se conoce si dicha población tuvo o no exposición a los agroquímicos –sumado a la magnitud y tiempo de exposición– [Tabla 44].

Tabla 44. Distribución absoluta y porcentual de los casos por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020 (n=11139).

Código	Nombre del evento	n.º	%
C34	Tumor maligno de los bronquios y del pulmón	2406	19.77
C85	Linfoma no Hodgking de otro tipo y el no especificado	1837	15.10
C90	Mieloma múltiple y tumores malignos de células plasmáticas	1459	11.99
C91	Leucemia linfoide	2651	21.79
C92	Leucemia mieloide	1581	12.99
C93	Leucemia monocítica	44	0.36
C94	Otras leucemias de tipo celular especificado	28	0.23
C95	Leucemia de células de tipo no especificado	229	1.88
C96	Otros tumores malignos y los no especificados del tejido linfático, de los órganos hematopoyéticos y de tejidos afines	49	0.40
G20	Enfermedad de Parkinson	425	3.49
G21	Parkinsonismo secundario	45	0.37
G23	Otras enfermedades degenerativas de los núcleos de la base	21	0.17
G24	Distonía	78	0.64
G25	Otros trastornos extrapiramidales y del movimiento	286	2.35
Total		11139.00	91.53

C34 Tumor maligno de los bronquios y del pulmón

De acuerdo con la clasificación, se conoce que el 93.27 % corresponde a C349: cáncer de bronquios o del pulmón, parte no especificada.

Tabla 45. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C34 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020.

Código	Nombre	n.º	%
C340	Cáncer del bronquio principal	32	1.33
C341	Cáncer del lóbulo superior, bronquio o pulmón	73	3.03
C342	Cáncer del lóbulo medio, bronquio o pulmón	10	0.42
C343	Cáncer del lóbulo inferior, bronquio o pulmón	41	1.70
C348	Lesión de sitios contiguos de los bronquios y del pulmón	6	0.25
C349	Cáncer de los bronquios o del pulmón, parte no especificada	2244	93.27
Total		2406.00	100.00

El año con mayor incidencia de casos fue el 2016 (12.93 %). La distribución de los casos por hombre fue de 59.98 %. En general, el promedio de la edad de diagnóstico fue 46.5 (± 14.82) y una mediana de 46.7 (RI 45.8-47.5).

Figura 56.

Distribución absoluta y porcentual de los casos de C34 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020



Las ocupaciones que podrían estar relacionadas con el uso y manipulación de plaguicidas representan el 8.35 % de los casos. Es importante indicar que, de las ocupaciones, un 67.46 % se reportó como inactiva.

En la distribución espacial a nivel provincial, destacan San José (41.44 %), Alajuela (15.63 %) y Cartago (9.68 %). Mientras que, a nivel cantonal, sobresalen San José, Alajuela, Desamparados, Goicoechea y Pérez Zeledón, entre otros.

C85 Linfoma no Hodking de otro tipo y el no especificado

De acuerdo con la clasificación, se conoce que el 72.46 % corresponde a C859: Linfoma no Hodking, no especificado.

Tabla 46. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C85 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social 2012-2020

Código	Nombre	n.º	%
C850	Linfosarcoma	2	0.11
C851	Linfoma de células B, sin otra especificación	351	19.11
C852	Linfoma mediastinal de células B grandes	59	3.21
C857	Otros tipos especificados de Linfoma no Hodking	94	5.12
C859	Linfoma no Hodking, no especificado	1331	72.46
Total		1837.00	100.00

El año con mayor incidencia de casos fue el 2016 (13.28 %). La distribución de los casos por hombre fue de 53.29 %. En general, el promedio de la edad de diagnóstico fue 45.6 (± 17.55) y una mediana de 45.9 (RI 44.6-46.9).



Figura 57.

Distribución absoluta y porcentual de los casos de C85 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020

Las ocupaciones que podrían estar relacionadas con el uso y manipulación de plaguicidas representan el 8.11 % de los casos. Es importante indicar que, de las ocupaciones, un 61.08 % se reportó como inactiva. En la distribución espacial a nivel provincial, destacan San José (46.00 %), Alajuela (15.57 %) y Cartago (9.09 %). Mientras que, a nivel cantonal, sobresalen San José, Alajuela, Desamparados, Pérez Zeledón y Goicoechea.

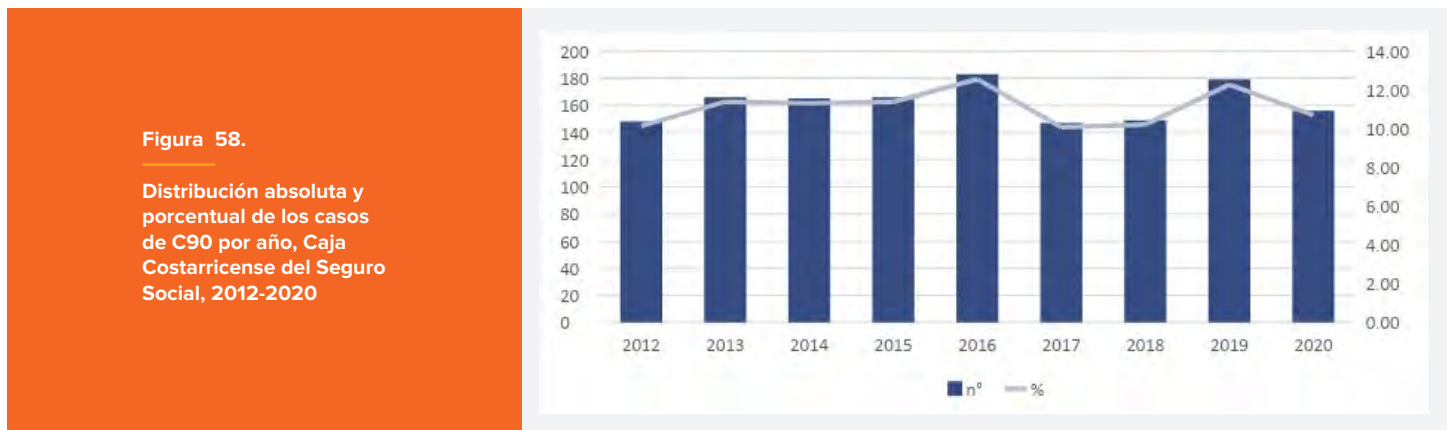
C90 Mieloma múltiple y tumores malignos de células plasmáticas

De acuerdo con la clasificación, se conoce que el 94.17 % corresponde a C900: mieloma múltiple.

Tabla 47. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C90 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020

Código	Nombre	n.º	%
C900	Mieloma múltiple	1374	94.17
C901	Leucemia de células plasmáticas	28	1.92
C902	Plasmocitoma, extramedular	57	3.91
Total		1459.00	100.00

El año con mayor incidencia de casos fue el 2016 (12.54 %). La distribución de los casos por mujer fue de 55.17 %. En general, el promedio de la edad de diagnóstico fue 46 (± 12.2) y una mediana de 46 (RI 45.3-46.8).



Las ocupaciones que podrían estar relacionadas con el uso y manipulación de plaguicidas representan el 6.92 % de los casos. Es importante indicar que, de las ocupaciones, un 64.08 % se reportó como inactiva.

En la distribución espacial a nivel provincial, destacan San José (49.69 %), Alajuela (14.19 %) y Cartago (7.06 %). Mientras que, a nivel cantonal, sobresalen San José, Desamparados, Alajuela, Pérez Zeledón y San Carlos.

C91 Leucemia linfoide

De acuerdo con la clasificación, se conoce que el 83.97 % corresponde a C910: leucemia linfoblástica aguda.

Tabla 48. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C91 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020

Código	Nombre	n.º	%
C910	Leucemia linfoblástica aguda	2226	83.97
C911	Leucemia linfocítica crónica	254	9.58
C912	Leucemia linfocítica subaguda	14	0.53
C913	Leucemia prolinfocítica	3	0.11
C914	Leucemia de células vellosas	57	2.15
C915	Leucemia de células T adultas	10	0.38
C916	Leucemia prolinfocítica de células tipo T	1	0.04
C917	Otras leucemias linfoides	2	0.08
C919	Leucemia linfoide, sin otra especificación	84	3.17
Total		2651	100.00

El año con mayor incidencia de casos fue el 2018 (12.90 %). La distribución de los casos por mujer fue de 56.28 %. En general, el promedio de la edad de diagnóstico fue 43.1 (± 25.09) y una mediana de 42.5 (RI 41.2-45.2).

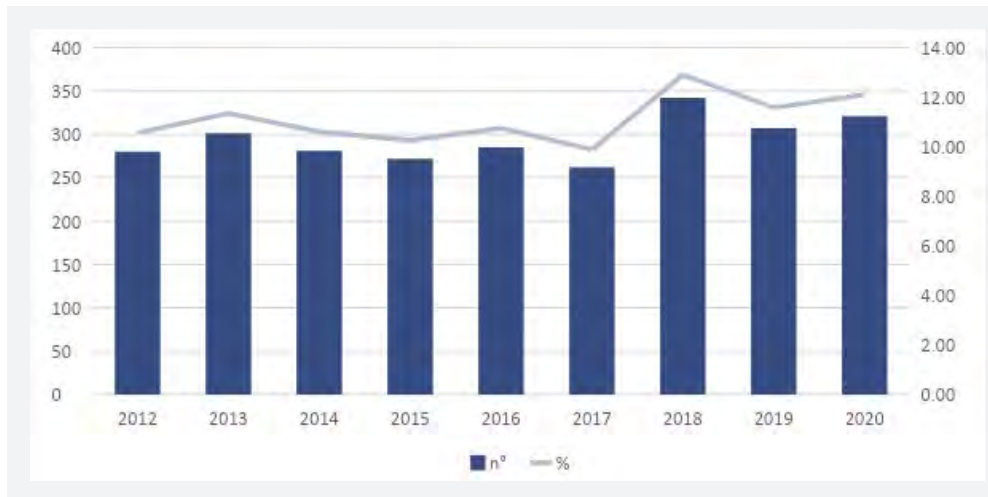


Figura 59.

Distribución absoluta y porcentual de los casos de C91 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020

Las ocupaciones que podrían estar relacionadas con el uso y manipulación de plaguicidas representan 4.60 % de los casos. Es importante indicar que, de las ocupaciones, un 75.18 % se reportó como inactiva.

En la distribución espacial a nivel provincial, destacan San José (31.87 %), Alajuela (18.90 %) y Cartago (8.56 %). Mientras que, a nivel cantonal, lo hacen San José, Desamparados, Alajuela, San Carlos y Pérez Zeledón.

C92 Leucemia mieloide

De acuerdo con la clasificación, se conoce que el 69.01 % corresponde a C920: atrofia muscular espinal infantil, tipo I (Werdnig-Hoffman).

Tabla 49. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C92 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020

Código	Nombre	n.º	%
C920	Atrofia muscular espinal infantil, tipo I (Werdnig-Hoffman)	1091	69.01
C921	Otras atrofas musculares espinales hereditarias	230	14.55
C922	Enfermedades de las neuronas motoras	6	0.38
C923	Sarcoma mieloide	12	0.76
C924	Leucemia promielocítica aguda	111	7.02
C925	Leucemia mielomonocítica aguda	21	1.33
C926	Leucemia mieloide aguda con anormalidad	1	0.06
C927	Otras leucemias mieloides	13	0.82
C928	Otras atrofas musculares espinales y síndromes afines	3	0.19
C929	Atrofia muscular espinal, sin otra especificación	93	5.88
Total		1581	100.00

El año con mayor incidencia de casos fue el 2018 (12.84 %). La distribución de los casos por hombre fue de 57.05 %. En general, el promedio de la edad de diagnóstico fue 44.6 (± 26.46) y una mediana de 44.9 (RI 43-46.6).



Figura 60.

Distribución absoluta y porcentual de los casos de C92 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020



Las ocupaciones que podrían estar relacionadas con el uso y manipulación de plaguicidas representan un 7.27 % de los casos. Es importante indicar que, de las ocupaciones, un 62.62 % se reportó como inactiva.

En la distribución espacial a nivel provincial, destacan San José (35.67 %), Alajuela (17.96 %) y Heredia (11.26 %). Mientras que, a nivel cantonal, sobresalen San José, Alajuela, Desamparados, Pérez Zeledón y Heredia.

C93 Leucemia monocítica

De acuerdo con la clasificación, se conoce que el 68.18 % corresponde a C930: leucemia monocítica aguda.

Tabla 50. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C93 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020

Código	Nombre	n.º	%
C930	Leucemia monocítica aguda	30	68.18
C931	Leucemia monocítica crónica	8	18.18
C933	Leucemia mielomonocítica juvenil	4	9.09
C939	Leucemia monocítica, sin otra especificación	2	4.55
Total		44	100.00

El año con mayor incidencia de casos fue el 2019 (29.55 %). La distribución de los casos por hombre fue de 56.82 %. En general, el promedio de la edad de diagnóstico fue 44.7 (± 26.54) y una mediana de 45.4 (RI 42.2-46.6).

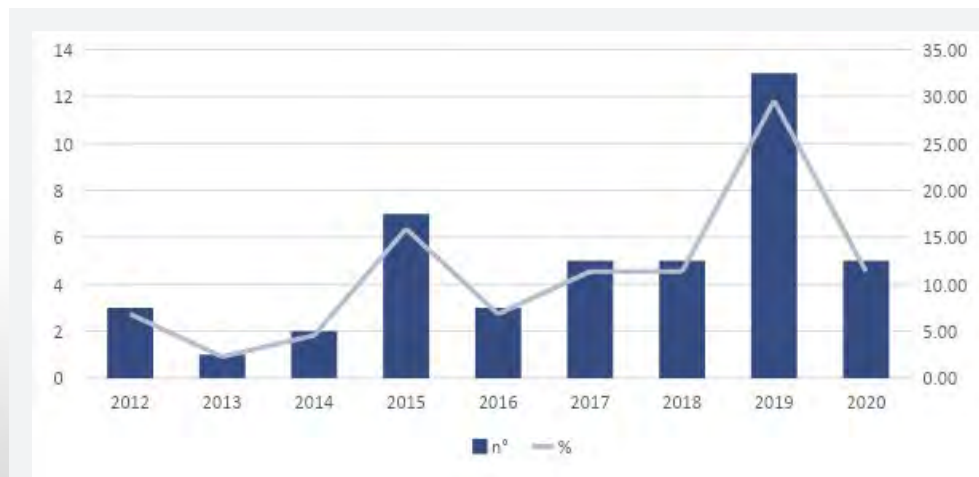


Figura 61.

Distribución absoluta y porcentual de los casos de C93 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020



Las ocupaciones que podrían estar relacionadas con el uso y manipulación de plaguicidas representan 11.36 % de los casos. Es importante indicar que, de las ocupaciones, un 77.27 % se reportó como inactiva.

En la distribución espacial a nivel provincial, destacan San José (22.27 %), Alajuela (22.27 %) y Guanacaste (13.64 %). Mientras que, a nivel cantonal, sobresalen Alajuela, Desamparados, Grecia, Nicoya y San José.

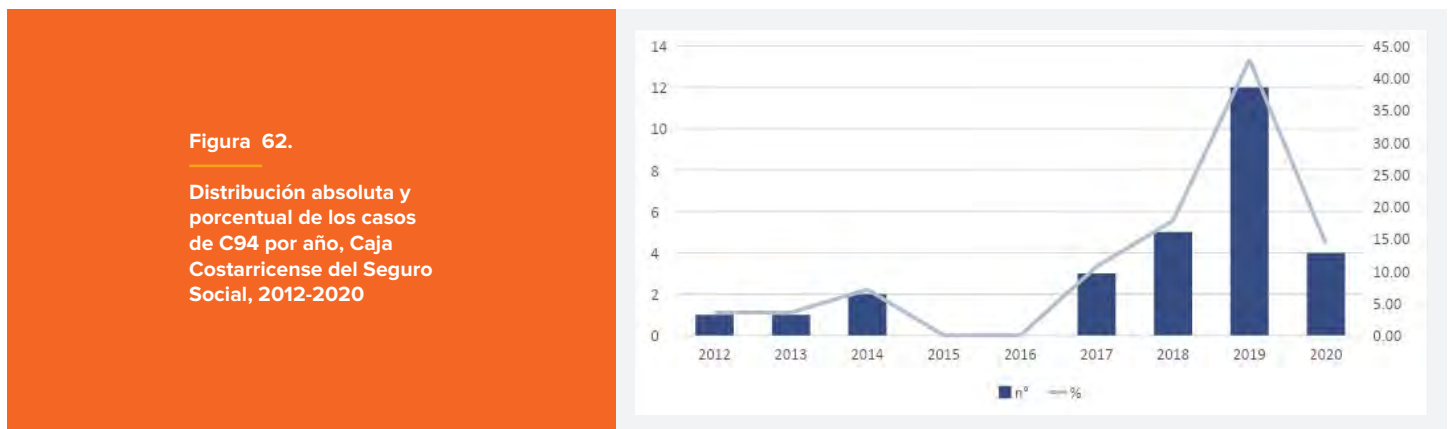
C94 Otras leucemias de tipo celular especificado

De acuerdo con la clasificación, se conoce que C940: leucemia eritroide aguda, C942: leucemia megacarioblástica aguda y C946: enfermedad mielodisplásica y mieloproliferativa, no clasificada en otra parte, son los tipos más frecuentes de C94 (21.43 %).

Tabla 51. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C94 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020

Código	Nombre	n.º	%
C940	Leucemia eritroide aguda	6	21.43
C941	Eritremia crónica	1	3.57
C942	Leucemia megacarioblástica aguda	6	21.43
C943	Leucemia de mastocitos	1	3.57
C944	Panmielosis aguda con mielofibrosis	5	17.86
C945	Mielofibrosis aguda	1	3.57
C946	Enfermedad mielodisplásica y mieloproliferativa, no clasificada en otra parte	6	21.43
C947	Otras leucemias especificadas	2	7.14
Total		28.00	100.00

El año con mayor incidencia de casos fue el 2019 (42.86 %). La distribución de los casos por hombre fue de 60.71 %. En general, el promedio de la edad de diagnóstico fue 43.9 (± 49.28) y una mediana de 45 (RI 42.7-46.5).



Las ocupaciones que podrían estar relacionadas con el uso y manipulación de plaguicidas representan 3.57 % de los casos. Es importante indicar que, de las ocupaciones, un 75 % se reportó como inactiva.

En la distribución espacial a nivel provincial, destacan San José (50 %), Alajuela (17.86 %) y Puntarenas (14.29 %). Mientras que, a nivel cantonal, sobresalen Vásquez de Coronado, Puntarenas, San José, Desamparados y Pérez Zeledón.

C95 Leucemia de células de tipo no especificado

De acuerdo con la clasificación, se conoce que el 68.56 % corresponde a C950: leucemia aguda, células de tipo no especificado.



Tabla 52. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C95 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020

Código	Nombre	n.º	%
C950	Leucemia aguda, células de tipo no especificado	157	68.56
C951	Leucemia crónica, células de tipo no especificado	6	2.62
C952	Leucemia subaguda, células de tipo no especificado	1	0.44
C957	Otras leucemias de células de tipo no especificado	2	0.87
C959	Leucemia, no especificada	63	27.51
Total		229	100.00

Los años con mayor incidencia de casos fueron el 2013 y 2019 (13.54 % cada uno). La distribución de los casos por hombre fue de 57.21 %. En general, el promedio de la edad de diagnóstico fue 44.4 (± 36.12) y una mediana de 44.9 (RI 42.6-46.9).

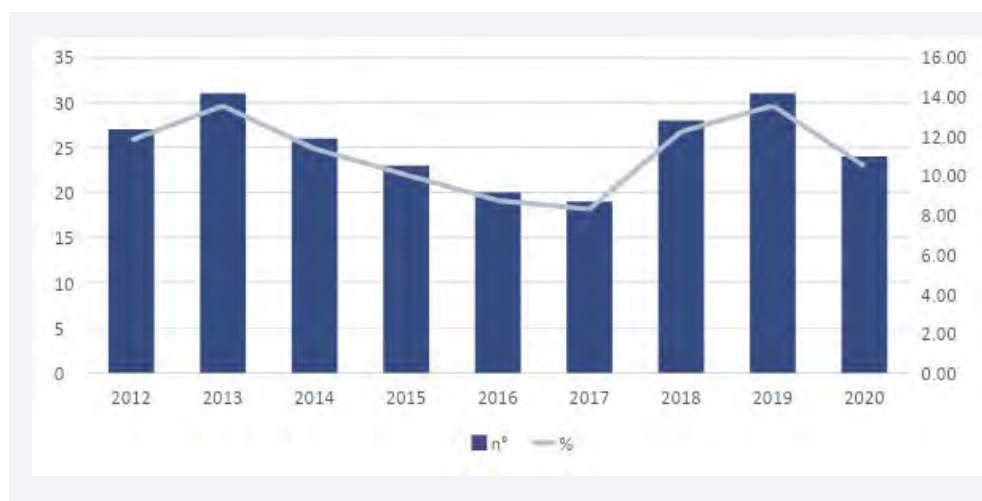


Figura 63.

Distribución absoluta y porcentual de los casos de C95 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020

Las ocupaciones que podrían estar relacionadas con el uso y manipulación de plaguicidas representan 7.42 % de los casos. Es importante indicar que, de las ocupaciones, un 72.05 % se reportó como inactiva.

En la distribución espacial a nivel provincial, destacan San José (26.64%), Alajuela (23.58 %) y Puntarenas (13.97 %). Mientras que, a nivel cantonal, sobresalen Turrialba, Pérez Zeledón, Alajuela, Grecia y San Carlos.

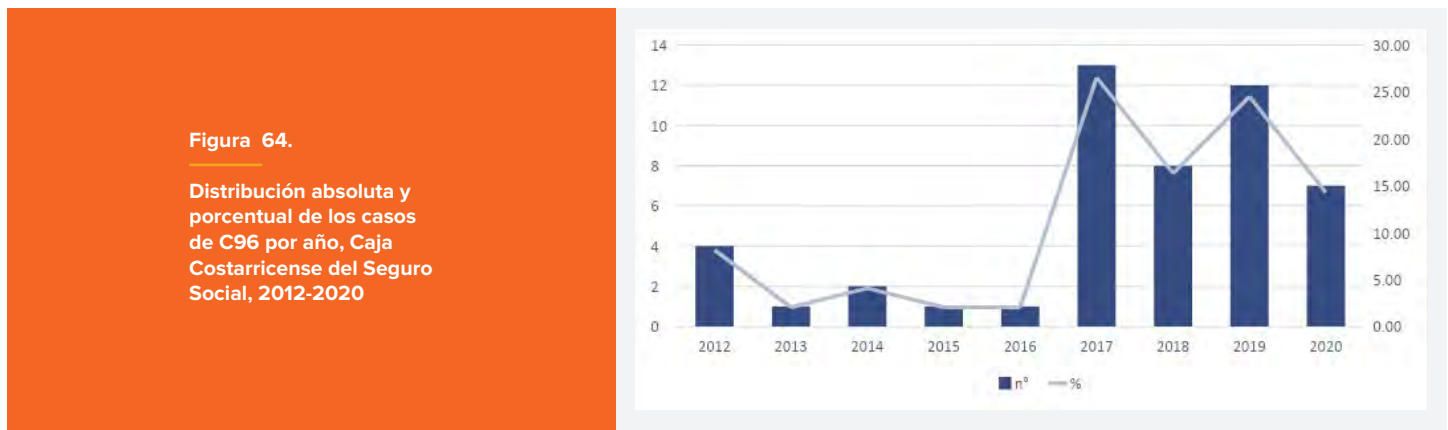
C96 Otros tumores malignos y los no especificados del tejido linfático, de los órganos hematopoyéticos y de tejidos afines

De acuerdo con la clasificación, se conoce que el 38.78 % corresponde a C966: histiocitosis de células de Langerhans unifocal.

Tabla 53. Distribución absoluta y porcentual de los casos de C96 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020

Código	Nombre	n.º	%
C960	Histiocitosis de células de Langerhans multifocal y multisistémica (diseminada [Enfermedad de Letterer-Siwe])	8	16.33
C962	Tumor maligno de mastocitos	3	6.12
C963	Linfoma histiocítico verdadero	1	2.04
C964	Sarcoma de células dendríticas (células accesorias)	2	4.08
C965	Histiocitosis de células de Langerhans multifocal y unisistémica	3	6.12
C966	Histiocitosis de células de Langerhans unifocal	19	38.78
C967	Otros tumores malignos especificados del tejido linfático, hematopoyético y tejidos afines	1	2.04
C968	Sarcoma histiocítico	3	6.12
C969	Tumor maligno del tejido linfático, hematopoyético y tejidos afines, sin otra especificación	9	18.37
Total		49.00	100.00

El año con mayor incidencia de casos fue el 2017 (26.53 %). La distribución de los casos por mujer fue de 55.10 %. En general, el promedio de la edad de diagnóstico fue 41.4 (± 50.24) y una mediana de 41.5 (RI 40.2-45).



En la distribución espacial a nivel provincial, destacan San José (38.78 %), Puntarenas (14.29 %), Alajuela (12.24 %) y Guanacaste (12.24 %). Mientras que, a nivel cantonal, sobresalen Pérez Zeledón, Nicoya, San José, Golfito y San Carlos.

G20 Enfermedad de Parkinson

Del total de casos (n=425), el año con mayor incidencia de casos fue el 2014 (12.94 %). La distribución de los casos por hombre fue de 63.06 %. En general, el promedio de la edad de diagnóstico fue 46.8 (± 13.15) y una mediana de 46.9 (RI 46.1-47.8).



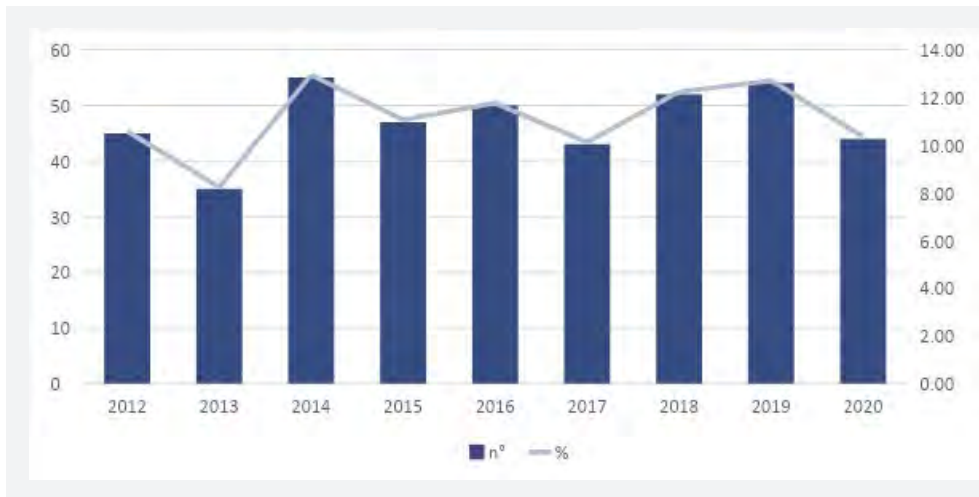


Figura 65.

Distribución absoluta y porcentual de los casos de G20 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020

Las ocupaciones que podrían estar relacionadas con el uso y manipulación de plaguicidas representan un 5.65 % de los casos. Es importante indicar que, de las ocupaciones, un 72.05 % se reportó como inactiva.

En la distribución espacial a nivel provincial, destacan San José (40.71%), Puntarenas (18.82%) y Alajuela (15.29%). Mientras que, a nivel cantonal, sobresalen San José, Desamparados, Alajuela, San Carlos y Puntarenas.

G21 Parkinsonismo secundario

De acuerdo con la clasificación, se conoce que el 40 % corresponde a G210: síndrome neuroléptico maligno.

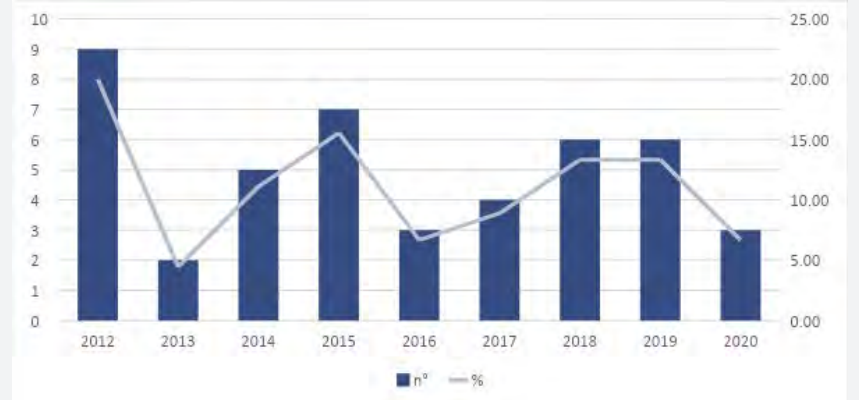
Tabla 54. Distribución absoluta y porcentual de los casos de G21 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020

Código	Nombre	n.º	%
G210	Síndrome neuroléptico maligno	18	40.00
G211	Otro parkinsonismo secundario inducido por drogas	11	24.44
G212	Parkinsonismo secundario debido a otros agentes externos	3	6.67
G214	Parkinsonismo vascular	6	13.33
G218	Otros tipos de parkinsonismo secundario	6	13.33
G219	Parkinsonismo secundario, no especificado	1	2.22
Total		45	100.00

El año con mayor incidencia de casos fue el 2012 (20.00 %). La distribución de los casos por hombre fue de 53.33 %. En general, el promedio de la edad de diagnóstico fue 46.1 (± 19.11) y una mediana de 46.5 (RI 45.7-47.6).

Figura 66.

Distribución absoluta y porcentual de los casos de G21 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020



Las ocupaciones que podrían estar relacionadas con el uso y manipulación de plaguicidas representan un 11.11 % de los casos. Es importante indicar que, de las ocupaciones, un 84.44 % se reportó como inactiva.

En la distribución espacial a nivel provincial, destacan San José (46.67 %), Cartago (24.44 %) y Alajuela (13.33 %). Mientras que, a nivel cantonal, sobresalen Desamparados, San José, Palmares, Cartago y Paraíso.

G23 Otras enfermedades degenerativas de los núcleos de la base

De acuerdo con la clasificación, se conoce que el 52.38 % corresponde a G231: oftalmoplejía supranuclear progresiva [Steele-Richardson-Olszewski].

Tabla 55. Distribución absoluta y porcentual de los casos de G23 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020

Código	Nombre	n.º	%
G230	Enfermedad de Hallervorden-Spatz	1	4.76
G231	Oftalmoplejía supranuclear progresiva [Steele-Richardson-Olszewski]	11	52.38
G232	Degeneración nigroestriada	1	4.76
G238	Otras enfermedades degenerativas específicas de los núcleos de la base	6	28.57
G239	Enfermedad degenerativa de los núcleos de la base, no especificada	2	9.52
Total		21.00	100.00

El año con mayor incidencia de casos fue el 2018 (28.57 %). La distribución de los casos por hombre fue de 66.67 %. En general, el promedio de la edad de diagnóstico fue 45.9 (± 24.05) y una mediana de 46.2 (RI 45.9-47.8).

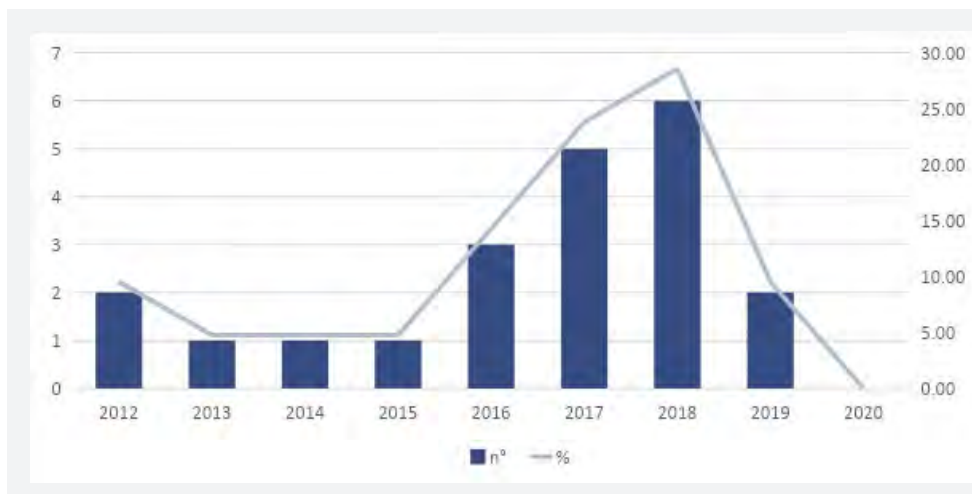


Figura 67.

Distribución absoluta y porcentual de los casos de G23 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020

En la distribución espacial a nivel provincial, destacan San José (80.95 %). Mientras que, a nivel cantonal, sobresalen San José, Vásquez de Coronado, Tibás, Limón y Escazú.

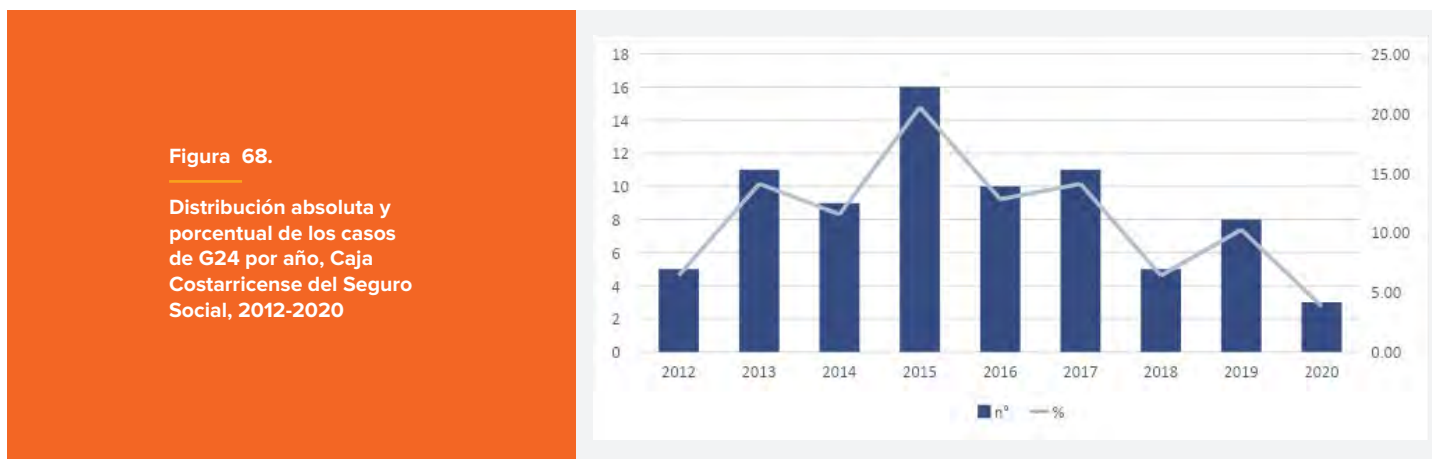
G24 Distonía

De acuerdo con la clasificación, se conoce que el 48.72 % corresponde a G249: distonía, no especificada.

Tabla 56. Distribución absoluta y porcentual de los casos de G24 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020

Código	Nombre	n.º	%
G240	Distonía inducida por drogas	4	5.13
G241	Distonía idiopática familiar	4	5.13
G243	Tortícolis espasmódico	4	5.13
G244	Disponía bucofacial idiopática	7	8.97
G245	Blefarospasmo	9	11.54
G248	Otras distonías	12	15.38
G249	Distonía, no especificada	38	48.72
Total		78.00	100.00

El año con mayor incidencia de casos fue el 2015 (20.51 %). La distribución de los casos por mujer fue de 58.97 %. En general, el promedio de la edad de diagnóstico fue 43.1 (± 31.35) y una mediana de 43 (RI 41.5-45.5).



Las ocupaciones que podrían estar relacionadas con el uso y manipulación de plaguicidas representan 2.56 % de los casos. Es importante indicar que, de las ocupaciones, un 78.21 % se reportó como inactiva.

En la distribución espacial a nivel provincial, destacan San José (43.59 %), Puntarenas (19.23 %) y Alajuela (12.82 %). Mientras que, a nivel cantonal, sobresalen San José, Pérez Zeledón, Puntarenas, Goicoechea y La Unión.

G25 Otros trastornos extrapiramidales y del movimiento

De acuerdo con la clasificación, se conoce que el 31.47 % corresponde a G259: trastorno extrapiramidal y del movimiento, no especificado



Tabla 57. Distribución absoluta y porcentual de los casos de G25 por códigos específicos, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020

Código	Nombre	n.º	%
G250	Temblor esencial	14	4.90
G251	Temblor inducido por drogas	3	1.05
G252	Otras formas especificadas de temblor	16	5.59
G253	Mioclónía	68	23.78
G254	Corea inducida por drogas	2	0.70
G255	Otras coreas	40	13.99
G256	Tics inducidos por drogas y otros tics de origen orgánico	2	0.70
G258	Otros trastornos extrapiramidales y del movimiento	51	17.83
G259	Trastorno extrapiramidal y del movimiento, no especificado	90	31.47
Total		286	100.00

El año con mayor incidencia de casos fue el 2012 (18.18 %) La distribución de los casos por mujer fue de 55.59 %. En general el promedio de la edad de diagnóstico fue 42.3 (± 63.17) y una mediana de 43.9 (RI 40.7-46.4).

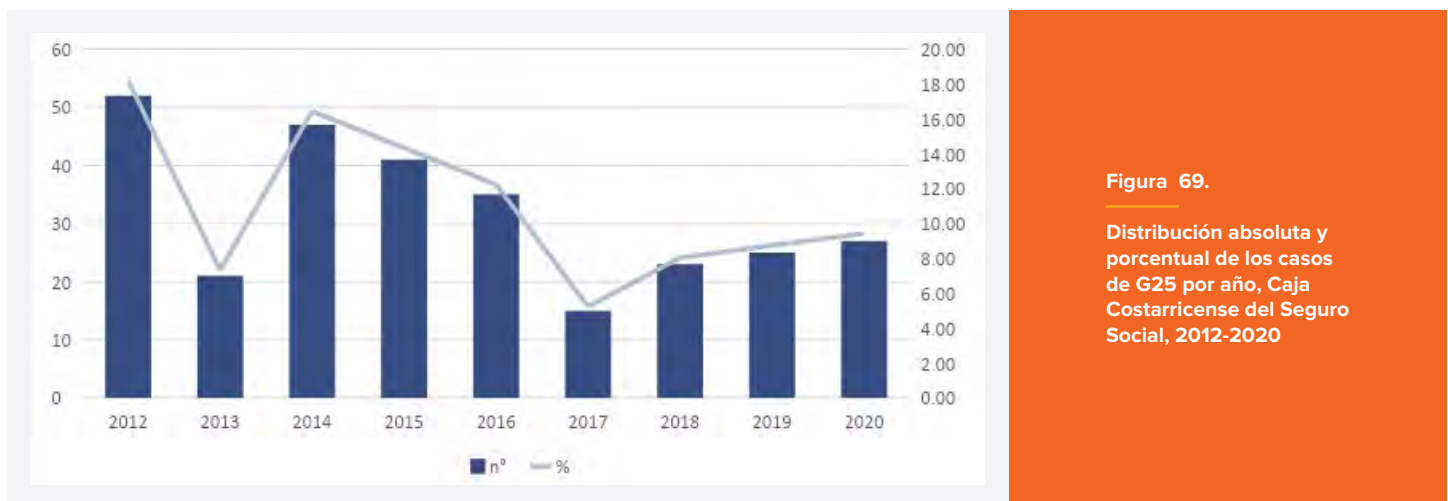


Figura 69.
Distribución absoluta y porcentual de los casos de G25 por año, Caja Costarricense del Seguro Social, 2012-2020

Las ocupaciones que podrían estar relacionadas con el uso y manipulación de plaguicidas representan 2.80 % de los casos. Es importante indicar que, de las ocupaciones, un 82.17 % se reportó como inactiva.

En la distribución espacial a nivel provincial, destacan San José (29.37 %), Alajuela (22.73 %) y Puntarenas (16.43 %). Mientras que, a nivel cantonal, sobresalen San José, Alajuela, Desamparados, San Carlos y Pérez Zeledón.

Tratamiento y atención para eventos de salud por toxicidad crónica

En este apartado se presenta los tratamientos sugeridos para aquellos eventos –cáncer de pulmón, linfoma No Hodgkin y leucemia y párkinson– que, según la toxicidad crónica, podrían ser provocados por el uso de plaguicidas como mancozeb, glifosato, diazinón, 2.4-D, clorotalonil y paraquat. Esta recopilación se basó en los tratamientos definidos en el “Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica” de la CCSS, publicado en el año 2014 (341) y el “Consenso del tratamiento farmacológico del cáncer” (342), elaborado por la Asociación Costarricense de Oncólogos Médicos (2021).

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón ha sido, históricamente, el cáncer de mayor mortalidad. Ha causado más de un millón de muertes a nivel mundial durante el 2012. Se debe considerar que ha evolucionado a diferentes subdivisiones, lo que implica cambios en el orden del pronóstico, evolución, respuesta a tratamiento; no todos los cáncer de pulmón son tratados de la misma forma y no todos van a responder al tratamiento igual (342).

El "Consenso del tratamiento farmacológico del cáncer" (2021) detalla la evidencia de estos medicamentos en diferentes situaciones con las que se pueden presentar los pacientes. Este documento señala que el cáncer de pulmón se divide en cáncer de pulmón de células pequeñas (20 %) y cáncer de pulmón de células no pequeñas (80 %) –histologías escamosas y no escamosas– y determina que la mayoría de los pacientes son diagnosticados con enfermedad avanzada (cerca del 70 % de los casos) (342).

a. Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Enfermedad avanzada

Las mutaciones de gen EGFR (vínculo a una proteína partícipe en multiplicación celular) se encuentran predominantemente en el adenocarcinoma pulmonar o carcinomas mixtos pulmonares con componente de adenocarcinoma. La historia de tabaquismo, la exposición a humo de leña, el sexo y la etnicidad han sido ligados a mutaciones de EGFR (1). Sin embargo, estos marcadores clínicos tienen insuficiente sensibilidad y especificidad, por lo que su presencia o ausencia no selecciona o excluye candidatos a determinar la presencia de mutaciones para EGFR.

Primera línea: mutaciones comunes

Sin metástasis cerebrales

Para los pacientes que son diagnosticados con una mutación del EGFR y que no han recibido ningún tratamiento para su cáncer de pulmón, se debe considerar primero el tipo de mutación del EGFR que se obtuvo. Existen mutaciones comunes y mutaciones no comunes, así como mutaciones complejas. Esta determinación también tiene impacto en la elección del tratamiento.

Para pacientes con mutaciones consideradas comunes del EGFR (deleción del exón 19 y la L858R), en primera línea el medicamento osimertinib (evidencia IA) ha demostrado un beneficio superior en periodo libre de progresión en comparación con los tratamientos con gefitinib (evidencia IB) o erlotinib (evidencia IB), por lo que se recomienda su uso en este contexto.

Con metástasis cerebrales

La evaluación de metástasis cerebrales en estos pacientes debe hacerse con resonancia magnética idealmente. Si existiera metástasis cerebrales, se debe valorar en conjunto con un equipo multidisciplinario que incluya radioterapia y neurocirugía para valorar el control completo de estas metástasis. Si esto último se pudiera hacer, se considera como la mejor opción.

Si son cerebrales múltiples o carcinomatosis meníngea en un paciente con mutaciones comunes del EGFR, o en la situación que el paciente haya sido tratado por estas (cirugía o radiocirugía), la recomendación es un TKI de 3.ª generación como osimertinib en primera instancia, dada la penetrancia de este medicamento a ese nivel (evidencia IA).

El osimertinib, en primera o segunda línea, ha demostrado un beneficio en respuesta y sobrevida en los pacientes con enfermedad a nivel de SNC.

Los pacientes con mutaciones no comunes también se podrían tratar como pacientes sin blanco terapéutico (quimioterapia o inmunoterapia). Para pacientes con mutaciones complejas o no comunes, el TKI (enzimas tirosina kinasa) con mejor evidencia es el afatinib (segunda generación) (evidencia IA), pero otros medicamentos de segunda generación como el dacomitinib también podría tener un rol (evidencia IIIB). En todo caso, la utilización de TKI de primera generación (evidencia IIIB) o de tercera generación como el osimertinib (evidencia IIIB) también podrían utilizarse dependiendo de la mutación no común y del criterio del médico tratante.

Segunda línea y líneas posteriores

Para los pacientes con una mutación de resistencia del T790M, como ocurre en aproximadamente el 50 % de los casos, el tratamiento de elección es el osimertinib (evidencia IA). Para pacientes que han recibido un TKI en primera línea y progresan, se debe evaluar el mecanismo de resistencia que está presentando el paciente. Esta evaluación se podría hacer inicialmente en sangre, pero si no arrojava ningún resultado, se debe hacer la evaluación en tejido.

En pacientes que han utilizado osimertinib como primera línea, igualmente se deben realizar los estudios moleculares en la nueva biopsia, específicamente donde se está presentando la progresión, y valorar el mecanismo de resistencia que están presentando.

En estos pacientes que han recibido osimertinib de primera línea o aquellos que recibieron TKI de primera o segunda generación y que no tienen mutación T790M como mecanismo de resistencia, si la progresión es fuera del sistema nervioso central, se recomienda considerar esquema basado en platinos. Cabe indicar que, generalmente, el esquema de elección es el platino junto a pemetrexed por ser la mayoría histología no escamosa. Aun así, la elección de la quimioterapia queda a criterio médico, de acuerdo con la disponibilidad, comorbilidades del paciente y contraindicaciones. Si el paciente presenta progresión localizada asintomática y/o sintomática a SNC con enfermedad sistémica, se sugiere considerar terapia local (SABR o cirugía) y continuar con el mismo TKI.

A continuación, se describe el tratamiento según el tipo de alteración asociada al cáncer de pulmón:

ROS-1: La frecuencia de translocaciones del ROS-1 en el cáncer de pulmón de células no pequeñas se encuentra en alrededor de un 2 % (20). Al igual que otros blancos terapéuticos, se debe valorar en la biopsia preferiblemente, pero también ya hay evidencia de que en biopsia líquida podríamos encontrarla. Si se encontrase esta alteración, los medicamentos target contra esta translocación se deben considerar como primera línea, y de líneas subsecuentes si no se han utilizado previamente. Con respecto a los medicamentos que actúan sobre esta alteración, el crizotinib fue el primero en evidenciar respuesta en estos pacientes. Si el paciente ha utilizado estas terapias, o tiene alguna contraindicación para utilizarlas, el beneficio de quimioterapia siempre podría existir.

BRAF: Las alteraciones de BRAF ocurren en un 1.5-3.5 % de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Para los pacientes con BRAF V600E, la combinación del dabrafenib y trametinib es la terapia preferida. Se considera que dicha combinación tiene beneficio en SLP en pacientes BRAF V600E positivos (IIA).

Por otro lado, el vemurafenib también se ha evaluado en estos pacientes con mutación del BRAF V600E. Por tanto, el uso de este medicamento con este tipo de alteraciones podría ser una opción de manejo (evidencia III C). De igual manera, tal como sucede en el caso de otros pacientes con alteraciones moleculares, si no se usa alguna de estas opciones, el beneficio de quimioterapia y/o inmunoterapia también se podría considerar.

ALK: “Anaplastic lymphoma kinase” (ALK) es una tirosina quinasa que se expresa de manera aberrante en algunos tumores. En aproximadamente un 5 % de los pacientes con NSCLC se presentan rearrreglos en el cromosoma 2 del gen ALK y esto deriva en una fusión de dos genes: el gen ALK y el gen EML4.

La evidencia que respalda el uso de estos fármacos proviene de estudios fase III donde el objetivo principal fue la supervivencia libre de progresión. Alectinib, en NSCLC avanzado ALK positivo ofrece beneficio en supervivencia libre de progresión en primera línea de tratamiento. Lorlatinib, en NSCLC avanzado ALK positivo ofrece beneficio en supervivencia libre de progresión en primera línea de tratamiento.

NTRK: La fusión en el receptor de quinasa de la tropomiosina (TRK) ocurre en menos del 1 % de los NSCLC. La FDA ha dado aprobación a los siguientes fármacos para el tratamiento de pacientes con NSCLC y dicha alteración en NTRK. La evidencia aún está en desarrollo, por lo que no se puede emitir una recomendación.

Inmunoterapia

Primera línea monoterapia

La recomendación actual para el uso de pembrolizumab en monoterapia como opción de primera línea, tanto en pacientes con carcinoma epidermoide como adenocarcinoma.

Pacientes con determinación de PDL-1 mayor o igual a 50 %, que no tengan contraindicación para el uso de inhibidores PD-1 o PDL-1 y que carezcan de una mutación tratable. Dicho tratamiento debe de continuar mientras no existan efectos adversos que lo impidan o cuando exista progresión clínica de la enfermedad (IA).

En pacientes con NSCLC no escamoso, en primera línea de tratamiento se recomienda el uso de Atezolizumab en combinación con quimioterapia y bevacizumab, dado su beneficio en supervivencia global (Categoría IA).

Enfermedad temprana y localmente avanzada

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial y la tasa de supervivencia a 5 años es menor al 20%.



De los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, el 30% tienen una enfermedad resecable y de estos, alrededor de un 50% sufrirá una recaída. Las mutaciones del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) son comunes en el NSCLC y el uso de inhibidores de tirosin quinasa para el tratamiento de la enfermedad avanzada es el estándar de oro.

I- Atezolizumab

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti PD-L1 que inhibe la señalización entre PD-L1-PD1 y PD-L1-B7-1. El uso de Atezolizumab en cáncer de pulmón de células pequeñas extenso, independiente del valor de PDL1, confiere beneficio en supervivencia global y supervivencia libre de progresión cuando se utiliza en concomitancia con carboplatino y etopósido. (Categoría IA)

II- Durvalumab

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 que bloquea la unión de PDL1 a PD-1 y CD80. El uso de Durvalumab en cáncer de pulmón de células pequeñas extenso en primera línea confiere beneficio en supervivencia global cuando se utiliza en concomitancia con platino y etopósido. (Categoría IA)

Tabla 58. Esquema de tratamiento farmacológico para el cáncer del pulmón, acorde con “Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica”.

PRIMERA LÍNEA	Cisplatino + Paclitaxel	Paclitaxel 175mg/m ² 3 horas día 1. LUEGO Cisplatino 80mg/m ² día 1 o 2	Repetir cada 21 días.
	Carboplatino + Paclitaxel	Paclitaxel 175 mg/m ² día 1 LUEGO Carboplatino AUC 6 día 1	Repetir cada 21 días.
	Docetaxel + Cisplatin o Carboplatino	Docetaxel 75mg/m ² día 1 LUEGO Cisplatino 75mg/m ² día 1 o carboplatino AUC 6 día 1.	Repetir cada 21 días.
	Cisplatino + Gemcitabina	Gemcitabina 1.250gm/m ² días 1-8 (o 15) infundido en 30 min. Cisplatino 100mg/m ² día 1.	Repetir cada 21-28 días.
	Cisplatin o + Vinorelbina	Vinorelbina 30mg/m ² días 1-8-15. Cisplatino 120mg/m ² día 1.	Repetir cada 28 días.
	Gemcitabina + Vinorelbina	Gemcitabina 1.2gm/m ² días 1-8 (o15) Vinorelbina 30mg/m ² días 1-8 (o15)	Repetir cada 21 o 28 días.
SEGUNDA LÍNEA	Docetaxel	Docetaxel 75mg/m ² IV cada	3 semanas
	Docetaxel semanal	Docetaxel 30mg/m ² /sem por 6 sem.	Repetir ciclo cada 8 semanas.
	Pemetrexed.	500mg/m ² con ácido fólico 1mg qd y B12 1mg IM/ cada 3 sem.	Repetir cada 3 semanas

Con base en el “Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica” (2014), se detallan los tratamientos para: enfermedad localizada, localizaciones especiales, enfermedad localmente avanzada y enfermedad metastásica cerebral.

Enfermedad localizada

La lobectomía y la neumonectomía son los procedimientos indicados para los estadios clínicos I, II, y algunos III A (T3 N1) siempre y cuando no exista contraindicación médica.

En todos los casos que no se logren márgenes negativos se valorará como primera opción la cirugía; de lo contrario se considerará tratamiento de quimioterapia y radioterapia.

La quimioterapia adyuvante está indicada para todos los estadios mayores a T2N0 utilizando dupletas de cisplatino. (Categoría 2A).

La indicación de radioterapia asociada a la quimioterapia adyuvante está recomendada para todos los casos con márgenes positivos (categoría 2ª), para los casos T1N1_T2N1 con márgenes negativos, pero con factores adversos tales como inadecuada disección linfática mediastinal, compromiso extracapsular, ganglios hiliares positivos múltiples y márgenes cercanos (categoría 2B), y en los casos T1-T2 N2.

Localizaciones especiales

A-Sulcus superior. En los casos de tumores del sulcus superior considerados resecables (T3-4, N0-1) se prefiere el tratamiento neoadyuvante con quimioterapia a base de cisplatino y etopósido por 2 ciclos concomitante con radioterapia seguido de cirugía (Categoría 2ª), o bien cirugía seguida de radioterapia o radioterapia más quimioterapia, sobrevida. (Nivel de evidencia 2).

En caso de tumores no resecables, el paciente recibe tratamiento neoadyuvante con quimioterapia por dos ciclos de cisplatino y etopósido con radioterapia concomitante. De obtenerse respuesta, se realiza cirugía y se deja en observación; de no ser resecable, se indica radioterapia ablativa y se valora quimioterapia como enfermedad avanzada. (Nivel de evidencia 2).

B-Pared torácica, proximidad de la vía aérea o mediastinal (T3-T4-N0, N1). En todos los casos se valora resección en bloque como primera opción; de lo contrario el manejo será con quimioterapia a base de cisplatino y etopósido concomitante con radioterapia. Después del segundo ciclo se valora respuesta; si se considera resecable se indicará cirugía, de lo contrario se completará dosis total de radioterapia y seguirá con quimioterapia. En todos los casos, si se logran márgenes negativos, el paciente recibirá quimioterapia a base de dupletas de cisplatino por 6 ciclos; si los márgenes son positivos, se decidirá entre nueva intervención y quimioterapia o radioterapia y quimioterapia concomitante (categoría 2A). El plan de tratamiento es similar para tumores resecables de la vía aérea proximal o mediastino.

Enfermedad localmente avanzada

Grupo de pacientes IIIA (T1-3, N2). La valoración previa al tratamiento incluye broncoscopia, mediastinoscopia o biopsia transbronquial. Su manejo depende de los hallazgos de biopsia mediastinal, biopsia por agua transtraqueal o biopsia por aguja transesofágica y se clasificará en:

Pacientes N2-N3 negativos: Se realizará toracotomía; si se considera resecable, se realiza la resección quirúrgica más disección ganglionar mediastinal. Dependiendo de los hallazgos:

a-N0 patológico: márgenes negativos se recomienda observar, en caso de márgenes positivos se indicará radioterapia.

b-N1 patológico: márgenes negativos sin factores adversos (inadecuada disección mediastinal, compromiso extracapsular, nódulos hiliares múltiples, márgenes cercanos), se dejará en observación. En el caso de factores adversos positivos se indicará radioterapia (Nivel de evidencia).

c-N2 patológico: tanto en pacientes con márgenes negativos o positivos, la indicación de radioterapia/ radioterapia y quimioterapia adyuvante a base de cisplatino y etopósido por 6 ciclos (Categoría 2A) d.N3 patológico: manejo como III B.

Pacientes N2 positivos: Se realizará gama ósea y TAC craneal previa decisión de tratamiento; si son positivos, el manejo será como enfermedad avanzada. Si el TAC de cráneo y el gamma óseo son negativos, se indicará tratamiento de quimioterapia con cisplatino y etopósido por dos ciclos concomitante con radioterapia como tratamiento de inducción. De lograrse respuesta, se procede a cirugía.

La indicación de quimioterapia por cuatro ciclos más como tratamiento adyuvante tiene Nivel de evidencia 2. De existir progresión tumoral y si el paciente tiene un estado funcional igual o menor de 2, se seguirá con quimioterapia como enfermedad avanzada.

Estadio IIIB: Incluye un grupo heterogéneo de presentaciones con manejos diferentes. 1-Tumores T4 (N0-N1): Si son tumores potencialmente resecables, se indicará cirugía y el manejo es similar al estadio IIIA. Cuando los tumores son considerados T4 por lesiones satélites (el mismo lóbulo), el manejo es la cirugía.

La aplicación de quimioterapia adyuvante por 6 ciclos es una indicación categoría 2B) 2-El estadio IIIB por compromiso N3 (número y ubicación de los ganglios linfáticos que tienen cáncer). La resección quirúrgica no es recomendada en pacientes T1-3 por metástasis a ganglios contralaterales. Si se sospecha la presencia N3, esto debe ser confirmado histológicamente mediante mediastinoscopia, biopsia supraclavicular, toracoscopia o mediastinotomía.

Debe completarse el estadiaje con TAC cráneo y gamma óseo; si estos son negativos debe indicarse tratamiento neoadyuvante concomitante de quimioterapia y radioterapia. (categoría 1)

Estadios IIIB por T4 y compromiso ganglionar N2 o N3: la resección quirúrgica no está recomendada. La presencia de N2 y/o N3 debe ser confirmada mediante mediastinoscopia, biopsia supraclavicular, toracoscopia o mediastinotomía, gamma óseo y TAC de cerebro. Si se documentan ganglios positivos contralaterales o ipsilaterales, el manejo es con quimioterapia y radioterapia concomitante (categoría 1)

4-Derrame pleural o pericárdico. Se debe realizar la confirmación histológica mediante toracentesis o pericardiocentesis. En el caso de ser dudosa debe realizarse toracoscopia; de lograrse demostrar positividad por malignidad, el manejo es como enfermedad metastásica. Un líquido sanguinolento o con características de exudado en ausencia de causas no malignas (neumonía obstructiva, atelectasia, obstrucción linfática o venosa o embolia pulmonar) es considerado maligno sin importar su resultado. Estadio clínico IV. El manejo depende de la localización y el estado funcional del paciente. En general no está indicada la quimioterapia en pacientes con un ECOG mayor de 2. En el caso de lesiones solitarias pulmonares, el trabajo diagnóstico debe incluir mediastinoscopia, broncoscopia, TAC de cerebro y gamma óseo.

Enfermedad metastásica cerebral

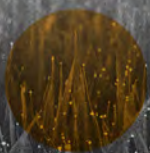
Las lesiones solitarias y accesibles cerebrales deben ser resecadas y tratadas posteriormente con radioterapia (Nivel de evidencia 1). El uso de quimioterapia en estos casos tiene una categoría 2B y el tratamiento posterior de la enfermedad pulmonar según el T y el N es controversial. (categoría 3). Metástasis suprarrenal: debe ser confirmada histológicamente.

En un paciente con un cáncer de pulmón resecable la resección de la lesión adrenal y el tratamiento del primario según el T y el N es controversial. (Categoría 3). En el caso de nódulos solitarios sincrónicos contralaterales o ipsilaterales se recomienda el tratamiento como dos tumores primarios curables a pesar de que la histología sea la misma. (Categoría 2A). La quimioterapia de primera línea será un esquema basado en dupletas (Taxanos-Gemzar Vinorelbine) con Cisplatino o Carboplatino.

Las combinaciones a base de cisplatino son superiores a mejor cuidado de soporte en enfermedad avanzada, enfermedad incurable, con un aumento en la sobrevida media de 6 a 12 semanas y un aumento en el 50 % de las sobrevidas al primer año (beneficio absoluto de un 15 %). Vinorelbine y gemcitabina en combinación con cisplatino demostraron ser superior al cisplatino solo. Vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine o irinotecan en combinación con platino han demostrado ser superiores a cualquier combinación vieja de cisplatino.

La segunda línea de tratamiento en pacientes con progresión de enfermedad durante o después de la primera línea de tratamiento con un ECOG menor o igual a 2 será docetaxel a dosis de 75 mg/m² cada 4 semanas por un tiempo máximo de 4 ciclos. (Nivel de evidencia 1).

El uso de docetaxel probó ser superior a mejor cuidado de soporte, vinorelbine o ifosfamida solos. En pacientes que recibieron docetaxel y cisplatino como tratamiento de primera línea está indicado el uso de gefitinib como tratamiento de segunda línea. Asimismo, un estudio de publicación reciente comparó Docetaxel en segunda línea con el agente antagonista de múltiples sitios de metabolismo de folatos Pemetrexed y encontró beneficios semejantes, por lo que el producto también fue aprobado por FDA para uso en segunda línea de carcinoma de células no pequeñas de pulmón.



Linfoma no Hodgkin (LNH)

El linfoma no hodgkin incluye una amplia variedad de neoplasias de origen linfoide; de tipo T o B cuyas características clínicas, evolución y tratamiento dependen del tipo histológico, marcadores moleculares y factores propios del paciente. Se utilizará como base la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. En la tabla 59 se detallan las principales clasificaciones establecidas por la OMS (343).

Tabla 59. Clasificación de los LNH según la OMS (2008) (343)

Subtipo de linfoma	Frecuencia
Neoplasias de precursores linfoides	
-Linfoma linfoblástico T	15-20 %
-Linfoma linfoblástico B	3 %
Neoplasias de células B maduras	
-Linfoma de Burkitt	35-40 %
-Linfoma difuso de células grandes B	15-20 %
-Linfoma de células B mediastínico primario	1-2 %
Neoplasias de células T maduras	
-Linfoma anaplásico de células grandes, ALK positivo	15-20 %

a. Estadiaje

Se utilizará la siguiente clasificación para efectos de estadiaje en el linfoma no Hodgkin(341):

Estadio I: Compromiso de una sola región ganglionar o estructura linfoide (Ej: bazo, timo, anillo de Waldeyer) o de un solo sitio extra linfático.

Estadio II: Compromiso de dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (II); o compromiso localizado por contigüidad de una sola estructura nodal y región linfoide del mismo lado del diafragma (II E).

Estadio III: Compromiso de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma (III), lo cual también puede ir acompañado por infiltración del bazo (IIIS), de un solo sitio extranodal (IIIE) o de ambos (IIISE).

Estadio IV: Infiltración difusa o diseminada de uno o más órganos o tejidos extranodales con o sin afección linfoide asociada

b. Designaciones aplicables a cualquier estadio

Las designaciones aplicadas a cualquier estadio son (341):

- **A** Sin síntomas
- **B** Fiebre (temperatura >38°), sudoración nocturna, pérdida de peso > al 10% del peso no explicable mediante otra causa y durante los seis meses previos.
- **X** Enfermedad Bulky: ensanchamiento del mediastino mayor a un tercio del diámetro interno transversal del tórax a nivel de T5-T6 en una radiografía o una tumoración nodal de diámetro máximo > 10cm.
- **E** Infiltración de un solo sitio extranodal contiguo o próximo al sitio nodal.

c. Diagnóstico y evaluación

A continuación se describe el diagnóstico y la evaluación definidos para el LNH en el país (341):

Tabla 60. Diagnóstico y evaluación de LNH

Diagnóstico y evaluación	
Diagnóstico	<p>Requiere una biopsia excisional o incisional y una inmunohistoquímica cuando el caso lo amerite.</p> <p>Excepcionalmente una biopsia por aspiración o la citometría de flujo pueden ser diagnósticas</p>
Evaluación	<p>Se requiere:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Historia clínica completa (tiempo de evolución y la presencia de síntomas B y estado funcional) 2. Examen físico (descripción y medición de las adenopatías o masas palpables y la medición del bazo e hígado y la exploración del anillo de Waldeyer, mamas y testículos) 3. Exámenes de laboratorio: hemograma completo, ácido úrico, pruebas de función hepática y renal, deshidrogenasa láctica y b 2 microglobulina. 4. Los estudios de gabinete básicos: la radiografía de tórax (PA y lateral) y la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis. El ultrasonido puede sustituir a la TAC en la evaluación de la enfermedad infradiafragmática. 5. Aspirado y biopsia de la médula ósea. <p>Estudios adicionales de laboratorio:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Serología: Virus de la Inmunodeficiencia Humana, Hepatitis A, B, C, 2. Citomegalovirus, virus Epstein Barr y HTLV I. <p>Cuantificación de inmunoglobulinas</p> <p>Algunos estudios especiales pueden necesitarse en determinados casos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gammagrafía con galio. 2. TAC de cráneo, citología del líquido cefalorraquídeo, resonancia magnética, cuando se encuentre síntomas neurológicos o sea alto el riesgo de infiltración del sistema nervioso central o la clínica lo sugiera. 3. Es necesario realizar estudios endoscópicos con mapeo o estudios radiológicos contrastados para evaluar el tracto gastrointestinal en los casos de linfomas intestinales o gástricos.

LNH

d. Tratamientos según tipo de linfoma

Debido a que existen múltiples tipos de LNH, es importante aclarar que de los tratamientos descritos en este apartado solamente se toman en cuenta aquellos que corresponden a los LNH más frecuentes [indicados en la tabla 51], y que se encuentran disponibles en el “Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica” (específicamente, linfoma difuso de células grandes, linfoma de Burkitt y linfoma linfoblástico) (341) . Para ampliar la información sobre los tratamientos de otros tipos de LNH, se puede consultar el manual anteriormente mencionado.

Linfoma difuso de células grandes

Contempla una amplia variedad de linfomas agresivos. Para efectos de tratamiento y evaluación se incluyen en esta categoría las siguientes variedades:

- Linfoma de células grandes inmunoblástico.
- Linfoma difuso de células grandes, linfoma mixto, folicular y difuso.
- Linfoma folicular con predominio de células grandes (grado 3).

Tabla 61. Tratamiento, evaluación y seguimiento del linfoma difuso de células grandes

Linfoma difuso de células grandes	
Tratamiento	<p>Los linfomas difusos de células grandes deben recibir esquemas de quimioterapia que tengan derivados de antraciclinas. Son equivalentes el CHOP* y el ProMACE-CytaBOM**.</p> <p>Estadio I-II</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Los pacientes con enfermedad temprana (I-II), de buen pronóstico y sin lesiones “bulky” deben recibir seis ciclos de CHOP o tres o cuatro ciclos de CHOP y luego radioterapia. 2. Los pacientes con IPI de mal pronóstico deben recibir seis a ocho ciclos de CHOP seguido por radioterapia locoregional. 3. Los pacientes con tumoración “Bulky” deben recibir 6-8 ciclos de CHOP seguidos por radioterapia locoregional. <p>Estadio III-IV</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. El enfermo debe recibir entre 6 y 8 ciclos de CHOP según la respuesta. 2. Se recomienda el uso de Rituximab a una dosis de 375 mg/m2 el primer día de cada ciclo para aquellos pacientes mayores de sesenta años y podrá ser discutido su uso en menores de 60 años. <p>Tratamiento Adicional</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aquellos pacientes con dificultad para recuperarse de la neutropenia pueden recibir Filgrastim con el fin de no retrasar los ciclos siguientes. 2. La eritropoyetina SC a una dosis de 45 000 U/sem o 15 000 U tres veces por semana puede utilizarse en los pacientes con anemia sintomática atribuible a la quimioterapia. 3. El trasplante de células progenitoras deberá considerarse en pacientes con linfomas con recaídas quimiosensibles.
Evaluación y seguimiento	<p>Todo paciente con enfermedad avanzada debe ser reevaluado después del cuarto ciclo:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Si está en remisión completa, se dan seis ciclos. b. Si la respuesta es parcial, se debe completar seis ciclos y luego evaluar nuevamente. Si en ese momento está en remisión completa, debe completarse dos ciclos más.

Tabla 62.

Indicaciones CHOP*

Droga	Dosis por m2	Vía	Días
Ciclofosfamida	750 mg	IV	1
Epirubicina	50 mg	IV	1
Vincristina	1.4 mg	IV	1
Prednisona	100 mg diarios	VO	1 a 5
Repetir cada 21-28 días			

Droga	Dosis por m2	Vía	Días
Prednisona	60 mg x m2	VO	1-14
Epirrubicina	25 mg x m2	IV	1
Ciclofosfamida	650 mg x m2	IV	1
Etopósido	120 mg x m2	IV	1
Citarabina	300 mg x m2	IV	8
Bleomicina	5 mg x m2	IV	8
Vincristrina	1.4 mg x m2	IV	8
Metotrexate	120 mg x m2	IV	8

Repetir cada 21 días

Tabla 63.

Indicaciones
ProMACE-CytaBom**

Linfoma de Burkitt

El diagnóstico, evaluación y estadiaje es igual al descrito en generalidades. Sin embargo, se señala como imperativo realizar la serología por VIH y analizar el líquido cefalorraquídeo, con el fin de descartar infiltración meníngea. También se menciona que es recomendable realizar un cariotipo o estudios de biología molecular para demostrar alguna de las traslocaciones características (8;14).

Tratamiento

Es imperativo la prevención de lisis tumoral. El tratamiento debe incluir lo siguiente:

- Agentes alquilantes (régimen intensivo)
- Antraciclinas
- Altas dosis de metotrexate
- Quimioterapia intratecal

Algunos ejemplos de esquemas para el tratamiento son:

Esquema 1: El ciclo 1 del esquema 1 se describe a continuación:

Tabla 64.

Ciclo 1 del esquema 1,
tratamiento linfoma
de Burkitt

Droga	Dosis por m2	Vía	Días
Ciclofosfamida	200 mg/m2/d	IV	1-5
Prednisolona	60 mg/m2 /d	VO	1-7



Los ciclos 2, 4, 6 son como se describen a continuación:

Droga	Dosis	Vía	Días
Ifosfamida	800/m ² /día en 1 h	IV	1-5
Mesna	200/ m ² a las 0, 4 y 8 hrs post ifosfamida	IV	0, 4 y 8h
Metotrexate	150 mg/ m ² en 30 min luego 1.35 g/ m ² en 23.5h	IV	
Leucovorín	50 mg/ m ² 36h post MTX, luego 15mg/ m ² c/6h	IV	
Vincristina	2 mg	IV	1
Ara-C	150mg/ m ² infusión de 24 hrs	IV	4, 5
Etopósido	80mg/ m ² en 1 hora	IV	4, 5
Dexametasona	10mg/ m ²	VO	1-5
MTX- Ara-C Hidro- cortisona	15mg-40mg		
	50 mg Intratecal		1

Tabla 65.

**Ciclos 2, 4 y 6 del
esquema 1, tratamiento
linfoma de Burkitt**

Los ciclos 3, 5, 7 son como se describen a continuación:

Droga	Dosis	Vía	Días
Ciclofosfamida	200 mg/m ² /día	IV	1- 5
Metotrexate	1.5g/ m ² en infusión de 24 hrs	IV	
Leucovorín	50 mg/ m ² 36h post MTX, luego 15mg/ m ² c/6h	IV VO	
Vincristina	2 mg	IV	1
Epirrubicina	25 mg/ m ²	IV	4, 5
Dexametasona	10mg/ m ²	VO	1- 5
MTX Ara-C Hidrocortisona	15mg-40mg		
	50 mg Intratecal		1

Tabla 66.

**Ciclos 3, 5 y 7 del
esquema 1, tratamiento
linfoma de Burkitt**

Los pacientes con infiltración del sistema nervioso central recibirán 2.400 cGy/ 12 sesiones después de completar el protocolo.

Esquema 2: Para el esquema dos se establecen los siguientes fármacos y dosis.

Droga	Dosis	Vía	Días
Ciclofosfamida	1,2 mg /m ²	IV	1
Farmorubicina	40 mg / m ²	IV	1
Vincristina	1,4mg/m ² max 2mg	IV	1
Prednisona	40mg/m ² /d	VO	1 a 5
Metotrexate*	3,0gr/m ² en 6 h	IV	10 (ciclos 1 a 5)
Ara-C-Dex-Mtx		Intratecal	1 y 10

Tabla 67.

**Esquema 2,
tratamiento
linfoma de Burkitt**

* Requiere rescate con leucovorín. 6 a 8 ciclos cada 28 días.

Se indica que aquellos pacientes que no sean candidatos a recibir un esquema de corta duración y dosis intensiva podrán recibir como alternativa el protocolo L 20 o tratamiento paliativo, según el caso.

Protocolo L20:

Inducción

		Droga	Dosis por m2	Vía	Días
Tabla 68. Inducción protocolo L20		Vincristina	2 mg (máx. 4 mg)	IV	1,8,15, 22, 29
		Prednisona	60 mg (máx. 100 mg)	VO	28 días
		Ciclofosfamida	1000 mg	IV	5
		Epirubicina	20 mg	IV	23, 24, 25
		Ciclofosfamida	600 mg	IV	10-21 días post 5a dosis de VCR.
		Epirubicina	30 mg	IV	10-21 días post 5a dosis de VCR.
		Tx intratecal*		IT	1, 15, 32

*Terapia intratecal metotrexate 15 mg, hidrocortisona 15 mg. Ara-C 40 mg

Primera consolidación: inicia al momento de la recuperación hematológica de la inducción

Droga	Dosis por m2	Vía	Días	
Ara-C	25 mg (bolo), luego 200mg/d	IV (inf. 24 horas)	1-5	Tabla 69. Primera consolidación protocolo L20
Epirubicina	50 mg	IV	1-3	
Tx intratecal*		IT	1	

*Terapia intratecal metotrexate 15 mg, hidrocortisona 15 mg. Ara-C 40 mg

Segunda consolidación

		Droga	Dosis por m2	Vía	Días
Tabla 70. Segunda consolidación protocolo L20		Ara-C	200 mg	IV (inf 24 hrs)	1-4
		Metotrexate	15 mg (máximo 25 mg)	Bolo	1-4
		Asparginasa	20.000 unidades 6 dosis	IV en 1 hr	3/sem al terminar Ara-C
		Tx intratecal*	Triple 1000 mg si > 60 años)	IT 1 IV	Post recuperación medular

*Terapia intratecal metotrexate 15 mg, hidrocortisona 15 mg. Ara-C 40 mg



Mantenimiento

Para el mantenimiento se indica:

- La primera secuencia inicia 3-4 semanas después de terminar la segunda consolidación.
- Alternar las siguientes secuencias de tratamiento hasta completar 18 meses.
- Primera secuencia se describe en la siguiente tabla:

Droga	Dosis	Vía	Días
Vincristina	2 mg/m ² /d	IV	1, 7
Prednisona	50 mg/m ² /d	VO	1-7
Epirrubicina	60 mg /m ²	IV	14
6-mercaptopurina	90 mg/m ²	VO	28-56
Metotrexate	15 mg/m ² c/ sem	VO	Inicia 3 días después de la 6-MP (4 dosis)
Tx intratecal*		IT	28, 30
Dactinomicina	1000 ug/m ²	IV	7-14 días después de terminar
Metotrexate y 6-mercaptopurina			

Tabla 71.
Primera secuencia del mantenimiento, tratamiento linfoma de Burkitt

La segunda secuencia es idéntica a la primera, excepto por no tener epirrubicina y utilizar una dosis de ciclofosfamida: 1000 mg/m² IV el día 14.

Linfoma Linfoblástico

El diagnóstico, evaluación y estadiaje es como el descrito en los apartados anteriores.

Tratamiento

Se señala que debe ser tratado según el protocolo de leucemia linfocítica aguda.

Se incluye en el “Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica” (341) las siguientes indicaciones:

- Alopurinol 300 mg por día para prevenir hiperuricemia.
- Hidratación con alcalinización de la orina, si hay datos de síndrome de lisis tumoral o leucocitosis muy importante.
- Uso de trimetropin sulfametoxazol para prevenir infección con neumocistis carinii durante el tratamiento de inducción.
-

Inducción de remisión (4-6 semanas)

	Droga	Dosis	Vía	Días
Tabla 72. Inducción de remisión del tratamiento linfoma linfoblástico	Prednisona	60 mg/m ² /d	VO	ene-28
	Vincristina	1.4 mg/m ² (max 2 mg)	IV	8, 15, 22. y 28
	Epirrubicina	30 mg/m ²	IV	8, 15, 22. y 28
	Asparginasa	10.000 U 3 dosis/sem (9 dosis)	IM	inicia día 16
	Terapia triple		Intratecal	1 y 22

La terapia triple intratecal incluye los siguientes medicamentos, preparados juntos en un volumen de 10-15 ml: metotrexate 12-15 mg, ara-c 40 mg, hidrocortisona 15-100 mg o dexametasona 5 mg.

Si a las 4 semanas no se obtiene la remisión, dar dos dosis semanales adicionales de vincristina y epirrubicina.

Intensificación

La intensificación se inicia al demostrar la remisión y después de la recuperación hematológica.

Droga	Dosis	Vía	Días
Ciclofosfamida	1000 mg/m ²	IV	1
Terapia triple		Intratecal	1
Ara-C	75 mg/m ² /d x 4 días	SC	1-4, 8-11, 15-18, 22-25
6 mercaptopurina	60 mg/m ²	VO	1-28

Tabla 73.
Intensificación del tratamiento linfoma linfoblástico

Mantenimiento Intermedio

Esta fase debe iniciar cuando el paciente tenga: Leucocitos > 3000/ml y plaquetas > 100 000/ml.

Droga	Dosis	Vía	Días
6 mercaptopurina	60 mg/m ²	VO	1-60
Metotrexate	200 mg/m ²	IV	1, 15, 30, 45
Metotrexate	800 mg/m ² (infusión de 24 hrs)	IV	1, 15, 30, 45
Terapia triple		Intratecal	1, 15, 30, 45

Tabla 74.
Mantenimiento intermedio del tratamiento linfoma linfoblástico

Debe administrarse rescate con leucovorín iniciando 36 hrs después del inicio del metotrexate.

Reinducción

Para la reinducción se describe el contenido de la siguiente tabla:

Droga	Dosis	Vía	Días
Dexametasona	10 mg/m ²	VO	01-jul
	8 mg/m ²	VO	ago-14
	6 mg/m ²	VO	15-21
	4 mg/m ²	VO	22-28
	Luego disminuir la dosis c /3 días a la mitad, hasta suspender.		
Vincristina	1.4 mg/m ² (max 2 mg)	IV	1, 8, 15, 22, 28
Epirubicina	30 mg/m ²	IV	1, 8, 15, 22, 28
Asparginasa	10.000 U (2 veces/ sem)	IM	4 dosis Inicia el día 2

Tabla 75.
Inducción del tratamiento linfoma linfoblástico

Se establece que cuando el paciente tenga leucocitos > 3000/ml y plaquetas > 100 000/ml continuará con:



Tabla 76.

Reinducción del tratamiento linfoma linfoblástico (continuación)

Droga	Dosis	Vía	Días
Ciclofosfamida	1000 mg/m ²	IV	1
Terapia triple I		Intratecal	1
Ara-c	75 mg/m ² /d x4 días	SC	1-4, 8-11
6 mercaptopurina	60 mg/m ²	VO	1-15

Mantenimiento

Se señala que, al recuperarse, deberá iniciar el mantenimiento que dura 18 meses.

Droga	Dosis	Vía	Días
6 mercaptopurina	60 mg /m ²	VO	Diario
Metotrexate	20 mg /m ²	VO	cada semana
Refuerzos cada tres meses:			
Vincristina	1.4 mg/m ² (máx 2 mg)	IV	1
Prednisona	40 mg /m ²	VO	1-7
Terapia triple		Intratecal	1

Tabla 77.

Mantenimiento del tratamiento linfoma linfoblástico

Se describe que debe considerarse la posibilidad de trasplante alogénico en individuos que estén en segunda remisión.

e. Normas y procedimientos para el LNH

Para el LNH la indicación de RT definitiva es dada solo en aquellas raras situaciones de histología de células grandes que no obtienen remisión completa con la QT. En estas circunstancias debe practicarse un abordaje agresivo para llevar al paciente a remisión completa. El volumen de tratamiento debe ser la enfermedad residual (región involucrada), la cual es determinada por TAC. La dosis es de 40 Gy en fracciones de 1.8 Gy o estándar.

Algunas indicaciones especiales:

- Síndrome de vena cava superior. DOSIS: 6 Gy en tres Fx.
- Linfomas de SNC. DOSIS 40 Gy. Con fraccionamiento estándar.
- Linfomas de hueso como tratamiento de consolidación post QT. DOSIS 40 a 50 Gy con Fx de 1.8 a 2 Gy.

Leucemia

El diagnóstico, tratamiento, evaluación y tratamiento de los diferentes tipos de leucemia que aquí se presentan, son aquellos definidos en el “Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica” (341). Los mismos se describen a continuación.

a. Leucemia Linfocítica aguda

La leucemia linfocítica aguda es una enfermedad clonal de progenitores linfoides B o T. Aunque es más frecuente en niños, puede presentarse a cualquier edad. En adultos se obtienen porcentajes de remisión que oscilan entre el 70 y 90% y una sobrevida libre de enfermedad prolongada entre el 30 y 40% (341).

Diagnóstico y evaluación

El diagnóstico se establece con una médula ósea con más del 30% de linfoblastos, definidos mediante morfología, citocímica y citometría de flujo.

Efectuado el diagnóstico, se evaluará cada caso con los siguientes parámetros:

1. Historia clínica y examen físico con especial atención al estado funcional, la presencia de adenopatías, hepato y/o esplenomegalia, manifestaciones del SNC y exploración testicular.
2. Pruebas de función renal y hepática, deshidrogenasa láctica y determinación de ácido úrico.
3. Estudios citoquímicos de los blastos: coloraciones de PAS, peroxidasa, Sudan, clorobutiratoesterasas, fosfatasa ácida.
4. Determinación del inmunofenotipo.
5. Cariotipo si está disponible.

Tratamiento y seguimiento

El manual sugiere lo siguiente: Alopurinol 300 mg por día para prevenir hiperuricemia, hidratación con alcalinización de la orina. Si hay datos de síndrome de lisis tumoral o la leucocitosis es importante, se recomienda uso de trimetropin sulfametoxazol para prevenir infección con neumocistis carinii durante el tratamiento de inducción.

Inducción de remisión (4-6 semanas)

Tabla 78.	Droga	Dosis	Vía	Días
Inducción de remisión del tratamiento para leucemia linfocítica aguda	Prednisona	60 mg/m ² /d	VO	ene-28
	Vincristina	1.4 mg/m ² (max 2 mg)	IV	8, 15, 22. y 28
	Epirubicina	30 mg/m ²	IV	8, 15, 22. y 28
	Asparginasa	10.000 U 3 dosis/sem (9 dosis)	IM	inicia día 16
	Terapia triple		Intratecal	1 y 22

Después de la tabla el manual indica que la terapia triple intratecal incluye los siguientes medicamentos, preparados juntos en un volumen de 10-15 ml: metotrexate 12-15 mg, ara-c 40 mg, hidrocortisona 15-100 mg o dexametasona 5 mg

Igualmente, se describe que si a las 4 semanas no se obtiene la remisión, es necesario dar dos dosis semanales adicionales de vincristina y epirubicina.

Intensificación

La intensificación inicia al demostrar la remisión y después de la recuperación hematológica.

Droga	Dosis	Vía	Días	Tabla 79.	
Ciclofosfamida	1000 mg/m ²	IV	1		Intensificación del tratamiento de leucemia linfocítica aguda
Terapia triple		Intratecal	1		
Ara-C	75 mg/m ² /d x 4 días	SC	1-4, 8-11, 15-18, 22-25		
6 mercaptopurina	60 mg/m ²	VO	1-28		

Mantenimiento intermedio

Esta fase debe iniciar cuando el paciente tenga leucocitos > 3000/ml y plaquetas > 100 000/ml.

Tabla 80. Mantenimiento intermedio del tratamiento leucemia linfocítica aguda		Droga	Dosis	Vía	Días
		6 mercaptopurina	60 mg/m ²	VO	1-60
	Metotrexate	200 mg/m ²	IV	1, 15, 30, 45	
	Metotrexate	800 mg/m ² (infusión de 24 hrs)	IV	1, 15, 30, 45	
	Terapia triple		Intratecal	1, 15, 30, 45	

Debe administrarse rescate con leucovorín iniciando 36 hrs después del inicio del metotrexate.

Reinducción

Droga	Dosis	Vía	Días
Dexametasona	10 mg/m ²	VO	01-jul
	8 mg/m ²	VO	ago-14
	6 mg/m ²	VO	15 – 21
	4 mg/m ²	VO	22 – 28
	Luego disminuir la dosis c /3 días a la mitad, hasta suspender.		
Vincristina	1.4 mg/m ² (max 2 mg)	IV	1, 8, 15, 22, 28
Epirrubicina	30 mg/m ²	IV	1, 8, 15, 22, 28
Asparginasa	10.000 U (2 veces/ sem)	IM	4 dosis Inicia el día 2

Tabla 81.
Reinducción del tratamiento para leucemia linfocítica aguda

Cuando el paciente tenga leucocitos > 3000/ml y plaquetas > 100 000/ml continuará con:

Tabla 82. Reinducción (continuación) del tratamiento leucemia linfocítica aguda		Droga	Dosis	Vía	Días
		Ciclofosfamida	1000 mg/m ²	IV	1
	Terapia triple I	Intratecal	1		
	Ara-c	75 mg/m ² /d x4 días	SC	1-4, 8-11	
	6 mercaptopurina	60 mg/m ²	VO	1-15	

Mantenimiento

Al recuperarse, iniciar el mantenimiento que dura 18 meses.

Droga	Dosis	Vía	Días
6 mercaptopurina	60 mg /m ²	VO	Diario
Metotrexate	20 mg /m ²	VO	cada semana
Refuerzos cada tres meses:			
Vincristina	1.4 mg/m ² (max 2 mg)	IV	1
Prednisona	40 mg /m ²	VO	1-7
Terapia triple		Intratecal	1

Tabla 83.
Mantenimiento del tratamiento leucemia linfocítica aguda

Se debe considerar la posibilidad de trasplante alogénico en individuos que estén en segunda remisión.

b. Leucemia Mielocítica crónica

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad mieloproliferativa clonal que resulta de la transformación maligna de la célula madre hematopoyética y produce hiperplasia mieloide con leucocitosis, esplenomegalia con o sin hepatomegalia. La translocación 9;22 se presenta en más del 95% de los pacientes con esta entidad. Dicha mutación produce la fusión de los genes BCR-ABL, lo cual codifica para una tirosin quinasa que resulta fundamental en la patogénesis de la enfermedad.

Diagnóstico y evaluación

La evaluación inicial debe incluir:

- Historia clínica y examen físico completos.
- Hemograma.
- Fosfatasa alcalina leucocitaria.
- Aspirado de médula ósea con biopsia.
- Cariotipo.
- PCR o FISH si están disponibles.

Tratamiento

El tratamiento de la fase crónica debe hacerse de la siguiente forma:

- Se debe considerar para trasplante alogénico de células madre a los pacientes menores de 40 años con un donador HLA compatible. Los candidatos que cumplan con los criterios de elegibilidad del centro respectivo se orientarán hacia este procedimiento y el tratamiento previo se realizará con hidroxiurea 1-6 gr/d.
- Los pacientes que no son candidatos a trasplante recibirán mesilato de imatinib a una dosis inicial de 400 mg/d y a evaluar según la evolución. En este caso la evaluación deberá hacerse mediante hemograma, y cariotipo y/o pruebas moleculares al menos cada seis meses. El tratamiento posterior se definirá de la siguiente forma:
Evaluación de la respuesta citogenética o molecular a los seis meses:
 - Respuesta completa: se continúa con imatinib a la misma dosis.
 - Respuesta parcial: se continúa con imatinib a la misma dosis.
 - Respuesta menor: se aumenta la dosis a 600-800 mg/d.
 - Sin respuesta: recibirán tratamiento alternativo.
- Evaluación de la respuesta citogenética o molecular a los doce meses:
 - Respuesta completa: se continúa con imatinib a igual dosis.
- Todos los que no hayan obtenido una respuesta completa recibirán tratamiento alternativo. Todos los pacientes en quienes se presente recaída o progresión de la enfermedad después de una respuesta inicial recibirán tratamiento alternativo de acuerdo con la situación.
- Los pacientes que tengan contraindicación para recibir imatinib o que no reúnan condiciones adecuadas para trasplante podrán recibir alguna de las siguientes alternativas:

Hidroxiurea: 1-6 g por día según el nivel de leucocitos. Cuando los conteos de leucocitos sean cercanos a los 20 000/ul se puede continuar con dosis de 1-2 g por día. El tratamiento se debe descontinuar si los leucocitos son inferiores a 5000/ul.

Busulfán: 4-6 mg por día según el nivel inicial de leucocitos. Cuando los niveles de leucocitos sean cercanos a los 20 000/mm, la dosis puede reducirse a 1-2 mg por día y debe controlarse cada mes.

Interferón a: después de la disminución inicial de los conteos de leucocitos con hidroxiurea o busulfán. Es recomendable iniciar el tratamiento a dosis bajas y aumentarla cada semana con el fin de evitar los efectos secundarios tempranos. Se debe iniciar con 3 000 000 u por vía subcutánea o intramuscular cada día durante 6 meses y realizar después de estos 6 meses, un cariotipo. Si se obtiene una respuesta citogenética, se debe continuar con tratamiento de mantenimiento (3 000 000 U/m² 3 veces por semana). Si no ha habido respuesta, es recomendable sustituir el tratamiento.

Seguimiento

La respuesta al tratamiento puede medirse como se describe a continuación:

- Respuesta hematológica: desaparición de la esplenomegalia asociada a normalización del hemograma, plaquetas menores de 450 000/mm, leucocitos menores de 10 000/ mm y sin células inmaduras en el frotis de sangre periférica.
- Respuesta citogenética: se clasifica según el grado de supresión del cromosoma Filadelfia. Esta puede ser completa (Ph=0%), parcial (Ph 1-34%) o menor (Ph 35- 90%). Una respuesta citogenética mayor es aquella completa o parcial.
- Respuesta molecular: definida por la ausencia de la proteína de fusión mediante PCR o FISH. Se cuantifica de la misma forma que la citogenética.

c. Leucemia de células peludas

La leucemia de células peludas es un trastorno linfoproliferativo crónico poco común, que afecta más a los hombres que a las mujeres alrededor de los 50 años. De inicio insidioso y curso crónico, no siempre requiere tratamiento. El cuadro clínico se caracteriza por pancitopenia, y esplenomegalia, con o sin células peludas circulantes. Es frecuente la imposibilidad para aspirar la médula ósea, lo cual hace necesaria la biopsia para el diagnóstico. El nombre obedece a la presencia de proyecciones del citoplasma de la célula maligna, es característico además que se tiñan con la fosfatasa ácida, la cual, a diferencia de otras células, no desaparece cuando a la coloración se le adiciona tartrato. El linfocito neoplásico expresa los siguientes antígenos de superficie CD22, CD25, CD11c y CD103.

Diagnóstico y evaluación

- Historia clínica y examen físico completos.
- Determinación del estado funcional.
- Hemograma, biopsia y aspirado de la médula ósea.
- Coloración de fosfatasa ácida con y sin tartrato.
- Inmunofenotipo de la célula maligna.

Tratamiento

Indicaciones de tratamiento:

- Hemoglobina menor de 10 g x dl.
- Trombocitopenia menor de 100.000 x ul.
- Neutropenia absoluta menor de 1000 x ul con infecciones recurrentes.
- Fase leucémica con leucocitos mayores de 20.000 por ul.
- Complicaciones auto inmunes asociadas.
- Infiltración de tejidos por células peludas.
- Esplenomegalia sintomática. El tratamiento de elección para aquellos pacientes con alguno de los criterios anteriores es: Cladribine (2 clorodeoxiadenosina) 0.1 mg x Kg. de peso x día en infusión continua por 7 días.

Tratamientos alternativos: Interferón a Fludarabina.

d. Leucemia promielocítica aguda

La leucemia aguda de Promielocitos (LAP) es una variante de la leucemia aguda no linfocítica, que morfológicamente se caracteriza por la presencia de promielocitos anormales con gránulos gruesos que ocultan el detalle normal del núcleo y con múltiples cuerpos de Auer que forman empalizada, aunque hay una variante agranular. Desde el punto de vista citogenético se caracteriza por la presencia de la translocación 15;17 que involucra los receptores nucleares derivados del ácido retinoico. Asimismo, se han descrito otras variantes de esta traslocación, t (5;17) y t (11;17) que le confieren resistencia al ATRA.



Tratamiento

Inducción

- **ATRA 25-45 mg/m² / TID**, hasta un máximo de 28 días (Nivel de evidencia 1).
- Se adicionará idarrubicina **10-12 mg/m²/días alternos**; 4 dosis a los 7 días o bien si los leucocitos aumentan a más de 5000/mm³ al 5° o 10° día de tratamiento.
- El **hemograma** y las pruebas de coagulación deben controlarse los días 5 y 10.

Los pacientes con leucocitosis recibirán **dexametasona 10 mg c/12 hrs** hasta la resolución de la misma.

Consolidación

En el manual se indica la **epirubicina 50 mg/m² / d**; Día 1-3; 3 ciclos. Además, se dan las siguientes alternativas:

	Droga	Dosis	Días
Tabla 84. Consolidación (alternativas) del tratamiento leucemia aguda de Promielocitos (LAP)	Darrubicina	5 mg/m ² / d	Día 1-4
	Epirubicina	50-60 mg/m ² / d;	Día 1-4;
	Idarrubicina	12 mg/m ² / d;	Día 1;
	Mitoxantrona	10 mg/m ² / d;	Día 1-5;
	Ara-C	3 gr/m ² en 2 hrs c/12 hrs	Días 1, 3, 5

Mantenimiento

Para el mantenimiento se indica el contenido de la siguiente tabla:

Droga	Dosis	
ATRA	45 mg/m ² / d	Día 1-14 cada 3 meses
6-mercaptopurina	100 mg/m ² / d	Continuo durante dos años
Metotrexate	10 mg/m ² / semana	Continuo durante 2 años

Tabla 85.
Mantenimiento del tratamiento leucemia aguda de Promielocitos (LAP)

Seguimiento

- Médula ósea y hemograma al inicio del tratamiento y cada ciclo de consolidación.
- Aquellos pacientes que no estén en remisión al día 28 deben ser tratados con el protocolo de inducción de leucemia aguda no linfocítica.
- PCR y anomalías cromosómicas cada 6 meses durante 2 años si hay disponibilidad.

Recaída

En caso de recaída se indica:

Trióxido de arsénico 0.15 mg/kg/día.

Días 1-5 (lunes a viernes) hasta lograr la 2ª remisión y posteriormente trasplante alogénico o autólogo con PCR negativa.

e. Linfoblástica aguda (LLA)

Es la leucemia más común en los niños. Históricamente, el rol de la **RT** en el manejo de la LLA ha sido en la prevención de recaídas a nivel de SNC, o el tratamiento de las infiltraciones meníngeas. Con la introducción de más vigorosos agentes de **QT** la necesidad de profilaxis se ha venido reduciendo, y esto es justificable por la neurotoxicidad tardía. En general, la política de RT cráneo espinal es solo en pacientes con alto riesgo de recaída meníngea (aquellos pacientes con inicial recuento de leucocitos > de 50,000).

DOSIS Rt craneal 24 Gy para niños > de 1 año y 18 Gy para < 1 año. RT al eje cráneo espinal solo si hay infiltración meníngea al momento del diagnóstico. En estas circunstancias el volumen craneal es tratado con 24 Gy y el eje espinal a dosis de 15 Gy POG 8862.

Los pacientes con recaída extramedular a menudo requieren RT al sitio de alto volumen DOSIS: 24 Gy en 12 Fx. La recaída testicular es común sitio de infiltración; estos pacientes reciben 24Gy a todo el contenido escrotal en forma bilateral.

f. Leucemia Mieloblástica aguda (LMA)

Se hace referencia al protocolo LMA99.

Protocolo LMA 99

El protocolo LMA99 se describe en la siguiente tabla:

Tabla 86. Protocolo LMA 99

Edad	Profiláctico	Terapéutico
Menores de 1 año	No se recomienda	No se recomienda
1 a 2 años	12 Gy	18 Gy
2 a 3 años	15 Gy	18Gy
3 años o más	18Gy	18Gy a 24 Gy

g. Leucemia aguda No Linfocítica

La leucemia aguda no linfocítica es un trastorno mieloproliferativo clonal caracterizado por la proliferación anormal de mieloblastos que limitan la función medular normal. Esta población debe estar presente en la médula en más del 20% de las células y se clasifica según su capacidad de maduración y de diferenciación.

Se han definido ocho categorías según la clasificación Franco Americana: M0 Leucemia Indiferenciada, M1 Leucemia mieloblástica sin maduración, M2 Leucemia mieloblástica con maduración, M3 Leucemia promielocítica M4 Leucemia mielomonocítica aguda, M4Eo Leucemia mielomonocítica con eosinofilia, M5 Leucemia monoblástica A Pobremente diferenciada, B Bien diferenciada, M6 Eritroleucemia y M7 Leucemia megacarioblástica.

En cuanto al *diagnóstico y evaluación*, la evaluación inicial debe incluir al menos: historia clínica y examen físico, hemograma, coagulación: TP, TTP, fibrinógeno, productos de degradación y/o dímeros D, aspirado de médula ósea e Inmunofenotipo positivo para más de dos marcadores mieloides y menos de dos marcadores linfoides y/o alguno de los siguientes positivos: peroxidasa, sudán negro o esterases. Es deseable realizar un estudio citogenético para completar la clasificación y el pronóstico.

Tratamiento

Nivel de evidencia 2B: debe incluir al menos un ciclo de inducción y dos de consolidación.

Tabla 87.	Droga	Dosis	Vía	Días
Esquema de tratamiento, ciclo de inducción nivel de evidencia 2B, leucemia aguda no linfocítica	Idarrubicina	10-12 mg/m ² /d	IV	1,2,3
	Ara-C	200 mg/m ² /d	IV infusión de 24 hrs	1-7

El día 14 se efectuará un aspirado de médula ósea y se procederá de la siguiente manera: a. Si hay menos de un 5 % de blastos, se espera a la recuperación y se pasa a la fase de consolidación. b. Si hay más de un 5 % de blastos, se dará un segundo ciclo de inducción. c. Si la médula ósea está hemodiluida y con menos de un 5 % de blastos, se repetirá el procedimiento una semana después y se procederá según el resultado. La segunda inducción (Nivel de evidencia 2B) se aplicará sin esperar la recuperación en aquellos pacientes que no alcanzaron una remisión con el primero.

Droga	Dosis	Vía	Días
Idarrubicina	10-12 mg/m ² /d	IV	15,16
Ara-C	200 mg/m ² /d	IV infusión de 24 hrs	15-19

Tabla 88.

Esquema de tratamiento segundo inducción nivel de evidencia 2B, leucemia aguda no linfocítica

Ciclo de consolidación

Para iniciar cada consolidación el paciente debe tener: ausencia de infección y mucositis, neutrófilos > 1500/ml, plaquetas > 100 000/ml, porcentaje de blastos en la médula ósea < 5 %. Se puede utilizar una de las siguientes alternativas para cada consolidación:

Tabla 89.

Esquema de tratamiento, ciclo de consolidación, leucemia aguda no linfocítica.

Droga	Dosis	Vía	Días
Dosis Intermedias de Ara-C			
Idarrubicina	10-12 mg/m ² /d	IV	4,5,6
Ara-C	500 mg/m ² /d	IV infusión de 2 hrs	1-6
Idarrubicina	10-12 mg/m ² /d	IV	5,6,7
Ara-C	1.0 gr/m ² /d	IV infusión de 2 hrs	1-6
Dosis Altas de Ara-C			
Idarrubicina	10-12 mg/m ² /d	IV	1
Ara-C		3gr/m ² /12 hrs IV infusión de 2 hrs	2, 4, 6
Ara-C	1.5 gr/ m ² /12 hrs	IV infusión de 2 hrs	1-6

Droga	Dosis	Vía	Días
Idarrubicina	10-12 mg/m ² /d	IV	1, 2
Ara-C	100-200 mg/m ² /d	IV infusión de 24 hrs	01-may
Consolidación			
Ara-C	1.5 gr/ m ² /d	IV infusión de 2 hrs	1-6

Tabla 90.

Esquema de tratamiento para pacientes mayores de 65 años o con comorbilidad asociada, leucemia aguda no linfocítica

h. Mieloma Múltiple

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad neoplásica causada por la expansión monoclonal de células plasmáticas asociada a la producción de inmunoglobulinas o fragmentos de ellas. Esto está relacionado con el desarrollo de diversos mecanismos: crecimiento tumoral, disminución de la producción normal de inmunoglobulinas, alteración de la hematopoyesis normal, lesiones líticas y disfunción renal.

El diagnóstico de mieloma múltiple se basa en los criterios mayores y menores, el primero comprende: I Plasmocitoma en biopsia de tejido, II Plasmocitosis en médula ósea de más de un 30 %, III Pico monoclonal: mayores de 3.5 g /dl de Ig G, de 2 g /dl de Ig A o más de 1 g de cadenas livianas en orina de 24 hrs y el segundo: Plasmocitosis en médula ósea: entre un 10 y 30 %, Pico monoclonal menor que el señalado en Iii, Lesiones líticas y Ig G < 6 gr/dl, Ig A < 1 gr/dl, Ig M < 500 mg /dl. El diagnóstico requiere la combinación de al menos un criterio mayor y uno menor o la combinación de A+B y C o D.

La evaluación inicial debe incluir:

- Historia clínica y examen físico completos incluyendo la evaluación del estado funcional.
- Hemograma.

- Nitrógeno ureico, creatinina, calcio sérico, deshidrogenasa láctica, proteína C reactiva, b 2 - microglobulina.
- Electroforesis de proteínas, cuantificación de inmunoglobulinas y proteinuria de Bence Jones.
- Aspirado de médula ósea y biopsia de médula ósea cuando el aspirado no sea adecuado.
- Radiografías de huesos largos.

El seguimiento de los pacientes debe hacerse mediante:

- Cuantificación de la gammapatía monoclonal.
- Aspirado y/o biopsia de médula ósea.

Tratamiento

Los pacientes con enfermedad indolente no requieren tratamiento. Se debe tratar a todo paciente con enfermedad progresiva o aquellos con enfermedad en estadio III.

- Estos pacientes deben recibir alguna de las siguientes alternativas, todas con nivel de evidencia 2A: 1. Talidomida y dexametasona.
- Quimioterapia combinada: VAD, CVAD, VCAP.
- Melfalán prednisolona: se debe evaluar la posibilidad de trasplante de células madre (Nivel de evidencia 1 para el trasplante autólogo en pacientes con enfermedad progresiva).

Los pacientes candidatos trasplante autólogo no deberán recibir melfalán-prednisolona antes de la recolección de las células madre. El tratamiento se debe mantener hasta que se obtenga un plateau en el descenso del pico monoclonal.

	Droga	Dosis	Días
Tabla 91. Esquema de tratamiento mieloma múltiple	MP: ciclos cada 4-6 semanas		
	Melfalán	0.15 mg x kg x d	01-jul
	Prednisona	60 mg x m2 /d	01-jul
	VCAP: ciclos cada 28 días		
	Vincristina	1 mg	1
	Ciclofosfamida	700 mg x m2	1
	Epirubicina	30 mg x m2	1
	Prednisona	100 mg x d	1-5
	VAD: ciclos cada mes		
	Vincristina	0.4 mg/d en infusión 2-24 hrs	1-4
	Epirubicina	9 mg /m2 en infusión 2-24 hrs	1-4
	Dexametasona	40 mg x d	1-4, 9-12,17-20
	CVAD		
	Vincristina	0.4 mg	infusión 2-24 durante los días 1-4
	Epirubicina	9 mg x m2	infusión 2-24 durante los días 1-4
	Dexametasona	40 mg x d	1-4, 9-12,17-20

Tratamiento de soporte

En presencia de hipercalcemia e imágenes líticas, con riesgo de fractura se debe utilizar ácido zolendrónico 4 mg IV cada mes. Si se presentan signos de hiperviscosidad, efectuar plasmaféresis. Pacientes con anemia e insuficiencia renal deben recibir eritropoyetina a una dosis de 100-150 mg tres veces por semana ó 450 mg cada semana.

Párkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso neurodegenerativo complejo que se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta (SNpc) del mesencéfalo, así como la presencia de inclusiones intracelulares llamadas cuerpos de Lewy. Es una enfermedad que normalmente aparece en la edad adulta, su etiología es desconocida y en términos generales, la causa subyacente es la combinación de factores ambientales y genéticos. Constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la demencia tipo Alzheimer (344).

La enfermedad de Parkinson (EP) tiene manifestaciones motoras, no motoras y cognitivas. Las no motoras son muy variadas (urinarias, digestivas, psiquiátricas, ect.) y las motoras se presentan cuando la enfermedad se encuentra en una etapa avanzada, justo cuando los pacientes suelen realizar la consulta al médico (Comunicación personal, consulta a experto). En este sentido, la EP se caracteriza por alteraciones fundamentalmente motoras (*Neely y Jones, 1817*), (*Lang AE., Lozano AM., 1998*) y los signos cardinales típicos son el temblor de reposo que se presenta en el 70% de los casos; la rigidez que es característicamente en rueda dentada; y la acinesia, que se presenta tanto en movimientos espontáneos como en voluntarios, y típicamente manifiesta con fatigabilidad y decremento progresivo de la amplitud durante movimientos repetitivos (*Rodríguez-Oroz MC., et al. 2009*) (344).

Tratamiento

Los tratamientos recomendados según la revisión *Síndrome de Parkinson: Revisión bibliográfica y actualización*, realizada por Rubén Vallejo C et al. y publicada en el 2020, se resumen a continuación (345). De acuerdo con *Ferreira JJ. et al.*, el tratamiento y terapéutica actual de la enfermedad se enfoca en la sintomatología y ninguna terapéutica ha mostrado un efecto curativo hasta el momento (*Meissner WG et al.*). Los tratamientos se dividen en dos partes, el tratamiento farmacológico y el quirúrgico.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico se puede clasificar en dos: la terapia dopaminérgica y terapia no dopaminérgica.

Para la *terapia dopaminérgica*, se sugiere empezar con el tratamiento una vez que el paciente desarrolle afectación funcional (*Miyasaki JM. et al., 2002*). Entre las terapias medicamentosas conocidas para el tratamiento de la EP con síntomas motores se pueden nombrar: levodopa/carbidopa (*Poewe W. y Antonini A., 2015*), agonistas dopaminérgicos, los cuales, al igual que la levodopa, ayudan a disminuir la progresión de la enfermedad (*Fox SH. et al., 2011*), inhibidores de la monoamino oxidasa-B, agonistas dopaminérgicos inyectables, inhibidores de la catechol-o-metiltransferasa (COMT), inhibidores de los receptores de N-Metil-D-aspartate (NMDA) y anticolinérgicos, los cuales ayudan a reducir el temblor (*Radhakrishnan DM. y Goyal V., 2018*); (*Connolly B. y Lang AE., 2014*).

La *terapia no dopaminérgica* consiste en medicación de soporte. Entre los fármacos de soporte se encuentran: Inhibidores de la colinesterasa (demencia) (*Seppi, K. et al., 2011*), antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, neurolépticos atípicos, antagonista de los receptores de (NMDA) usado para las disquinesias causadas por la levodopa (*Connolly B., Fox SH., 2014*). Otras investigaciones también han demostrado que los inhibidores de c-Abl (Abelson non-receptor tyrosine kinase) pueden prevenir la pérdida de neuronas dopaminérgicas y mejorar el comportamiento motor (*Zhou, ZH. et al., 2017*).

Tratamiento Quirúrgico

Aproximadamente desde los años 1940, se han realizado estudios acerca del manejo quirúrgico de la EP y en los últimos 25 años la *estimulación cerebral profunda (ECP)* se ha transformado en la terapia quirúrgica predominante, la cual requiere una cirugía abierta. Las indicaciones para las que se utiliza son para fluctuaciones motoras, disquinesias, temblor y síntomas por el efecto adverso de la levodopa (*Lozano CS. et al., 2018*).

La *estimulación cerebral profunda no es invasiva*. Se han descubierto nuevas técnicas menos invasivas para aplicar la neuroestimulación; por ejemplo, la utilización de un ultrasonido enfocado (*Martínez-Fernández R., 2018*), el cual ha sido aprobado para el temblor esencial, y la estimulación magnética transcraneal (EMT).

Por otra parte, en la revisión “*Actualización en la enfermedad de parkinson*”, elaborada por *Martínez-Fernández et al.*, señala que el tratamiento de los síntomas debe estar adaptado al tiempo de evolución, fase de la enfermedad (precoz versus avanzada), al tipo de sintomatología presente y la discapacidad que conlleva (motora y no motora). Para los aspectos motores, la levodopa o precursor oral de la dopamina es el *gold standard* y fármaco más eficaz para el tratamiento de las manifestaciones motoras de la EP. Sin embargo, actualmente existen otras múltiples estrategias terapéuticas farmacológicas que se resumen en la siguiente tabla (344).

Tabla 92.

Fármacos comúnmente empleados en el manejo de la enfermedad de Parkinson (344)

Indicación	Dosis inicial (mg)	Posología habitual	Dosis de mantenimiento (mg/día)	Efectos adversos más relevantes
Manifestaciones motoras				
Rasagilina*	1	cada 24h	1	cefaleas, náuseas, pesadillas, tci
Levodopa/ Carbidopa*	50/12.5	cada 8h	300/75 - 1000/100	náuseas, hipotensión, fluctuaciones motoras
Rotigotina*	2	cada 24h	6 - 8	náuseas, edema ee. ii, somnolencia, tci, rash
Ropinirol*	0,25 sr 2 er,0	cada 8h sr cada 24h er	1,5-3 8-24	náuseas, edema ee. ii, omnolencia, tci
Pramipexol*	0,088 sr 0,26 er	cada 8h sr cada 24h er	1,1-3,3 1,05-3,15	náuseas, edema ee. ii, somnolencia, tci
Apomorfina subcutánea*	1 - 10	según prescripción	3-30	náuseas, hipotensión, tci, nódulos
Entacapona*	200	cada 8h	600-2000	clínica gastrointestinal, orina rojiza
Tolcapona*	100	cada 8h	300-600	hepatotoxicidad (vigilar), gastrointestinales
Trihexifenidilo*	1	cada 8h	5-15	deterioro cognitivo, gastrointestinales,
Disquinesias/fluctuaciones				
Amantadina*	100	cada 24h	200 (2 tomas)	edema, livedo reticularis, insomnio, tci
Safinamida	50	cada 24h	50-100	náusea, mareo, fatiga, cefalea
Depresión/ansiedad				
Nortriptilina	20 - 40	cada 8h	30-150	sequedad de boca, estreñimiento, hipotensión
Venlafaxina	75	cada 12h	150-375	astenia, gastrointestinales, disfunción sexual
Paroxetina	20	cada 24h	60	hipotensión, gastrointestinales, disfunción sexual
Psicosis/tci1				
Clozapina	12.5	cada 12h	200-300	agranulocitosis (vigilar), somnolencia
Quetiapina	25	cada 12/24h	150	somnolencia, hipotensión, gastrointestinales
Rbd2				
Clonazepam	0,25-0,5	por la noche	0,5-4	somnolencia, fatiga, mareo
Melatonina	3	por la noche	3-12	somnolencia, fatiga, mareo

*Pueden inducir alucinaciones y/o psicosis

Por último, en “Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento”, de *Marín et al.* (2018) (346), se detallan algunas fármacos utilizados para el tratamiento de los síntomas motores. A continuación, se presenta una síntesis de su propuesta:

Existen diferentes opciones farmacológicas disponibles para el tratamiento inicial de la EP, las cuales dependen del compromiso funcional del paciente en las actividades laborales o cotidianas y la percepción de este frente a su enfermedad.

Levodopa

La levodopa es el fármaco más importante utilizado en el tratamiento de la EP; es un precursor de la dopamina que no sufre la rápida degradación de esta en el tracto gastrointestinal, pero que sí se degrada en la circulación sistémica, por lo cual se prescribe junto a inhibidores de la descarboxilasa (carbidopa o benserazida). Gracias a ella se logra disminuir las dosis necesarias y los efectos secundarios, pues permite una mayor distribución en el sistema nervioso central.

Se inicia con una dosis baja, usando tabletas de 100 mg levodopa y 25 mg de carbidopa. Se indica la mitad de la tableta dos o tres veces al día acompañada de las comidas, luego de lo cual se puede titular durante varias semanas hasta alcanzar la tableta completa tres veces al día, una gran parte de los pacientes mostrarán una buena respuesta con una dosis diaria de 300-600 mg dividida tres o cuatro veces al día.

Agonistas dopaminérgicos

Este grupo de medicamentos genera una estimulación directa sobre los receptores de dopamina, destacándose entre ellos el ropinirol, el pramipexol y la rotigotina. Los agonistas de la dopamina están asociados a menos fluctuaciones motoras y discinesias en comparación con levodopa y se los considera ahorradores de levodopa porque retrasan la necesidad de emplear este medicamento y, por lo tanto, la aparición de discinesias asociadas al tratamiento.

Las dosis iniciales deben ser bajas y aumentarse progresivamente. Pramipexole se inicia con 0,125 mg tres veces al día hasta llegar a 1,5-4.5 mg/día; la rotigotina se inicia en parches de 2 mg para 24 horas hasta 16 mg en 24 horas; mientras que el ropinirol se empieza con 0,25 mg tres veces al día hasta llegar a 3 mg⁷⁷.

Inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B (iMAO-B)

La selegilina y rasagilina inhiben de manera irreversible la MAO-B, mientras que la safinamida es un inhibidor selectivo y reversible de la MAO-B; ambos mecanismos evitan la degradación de la dopamina.

Las dosis recomendadas son: selegilina 5 mg/día en terapia asociada a levodopa, rasagilina 1 mg/día en monoterapia o 0,5-1 mg/día en terapia con levodopa y safinamida 50-100 mg asociada a levodopa. Los efectos adversos incluyen náuseas, cefalea, mareo, hipotensión ortostática, confusión y alucinaciones.

Amantadina

Este medicamento con propiedades antivirales bloquea los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) de glutamato, tiene acción anticolinérgica y aumenta las concentraciones de dopamina. La dosis diaria es de 300 mg/día, dividida en tres dosis.

Anticolinérgicos

A este grupo pertenecen el trihexifenidilo, la benztropina y el biperideno, que están indicados en los pacientes con temblor que no responde a levodopa o agonistas dopaminérgicos, y en pacientes jóvenes sin compromiso cognitivo que presentan temblor incapacitante con poca bradicinesia y rigidez.

La dosis inicial de trihexifenidilo es de 1 mg/día hasta alcanzar 6 mg/día dividido en tres dosis; la benztropina se inicia con 0,5-1 mg/día hasta 3-6 mg/ día, dividido en tres dosis; y el biperideno, que es el único de estos medicamentos disponible en nuestro medio, se inicia con 2 mg dos a tres veces al día hasta 16 mg/día.

Inhibidores de la Catecol-O-metiltransferasa (i-COMT)

La tolcapona y entacapona evitan el metabolismo de L-dopa a 3-O-metildopa, con lo cual aumentan la vida media plasmática de la levodopa cuando se dan simultáneamente con esta. La dosis inicial de tolcapona es 100 mg tres veces al día, aunque no está disponible en nuestro medio; la dosis de entacapona es de 200 mg con cada tableta de levodopa, hasta un máximo de ocho dosis por día.

Tabla 93. Manejo de los síntomas no motores (346)

Demencia	Rivastigmina, donepezil, galantamina, memantina.
Ansiedad	Tratar los períodos “wearing off”, benzodiazepinas, modificar AD.
Depresión	Pramipexole, ATC.
Apatía	Metilfenidato, levodopa, AD.
Alucinaciones y psicosis	Modificar: iMAO-B, anticolinérgicos, amantadine, AD Clozapina, quetiapina.
Hipotensión ortostática	Métodos no farmacológicos. Midrodine, fludrocortisona.
Insomnio, higiene del sueño	Levodopa, zolpidem, trazodona.
Sialorrea	Anticolinérgicos.
Disfunción vesical	Ejercicios de piso pélvico-Anticolinérgicos.
Somnolencia diurna excesiva	Modafinilo-Modificar o ajustar AD.
TCSR	Clonazepam.
Disfunción eréctil	Sildenafil-Apomorfina.
Dolor	Ajustar terapia, AINES, antidepresivos.

Otras terapias

La terapia génica, terapia celular para trasplantes autólogos, trasplantes de células nigrales dopaminérgicas fetales y el uso de factores neurotróficos son posibilidades terapéuticas. Se debe tener en cuenta también los tratamientos no farmacológicos que incluyen la terapia física, ocupacional, del habla, de la deglución, psicológica, el entrenamiento en la marcha y balance que son particularmente importantes en las fases avanzadas de la EP, razón por la cual se necesita de un equipo interdisciplinario para lograr un abordaje integral de los pacientes con EP.

Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Parkinson en Costa Rica

Este apartado se basa en la información obtenida a partir de una consulta a experto realizada en 2021, a la jefatura del servicio de Neurología del Hospital San Juan de Dios y dirección de la Clínica del Párkinson de Costa Rica.

En Costa Rica, para el diagnóstico normalmente se realizan exámenes médicos de rutina, pero no existe una ruta de diagnóstico como tal. El diagnóstico depende de las características y manifestaciones de la enfermedad de cada paciente. En un primer momento el paciente es enviado a observación neurológica y allí se le pueden enviar estudios de química, imagen cerebral, resonancias, etc. En casos excepcionales, y cuando se tienen dudas sobre el diagnóstico de la enfermedad, se envía un examen con TRODAT (biomarcador), donde se realiza una medición de dopamina en el cerebro.

Es importante mencionar que en Costa Rica existe una brecha importante entre la manifestación de la enfermedad y el diagnóstico, debido a que los casos se detectan cuando se presentan las manifestaciones motoras, lo que significa un diagnóstico tardío.

Tratamiento

En relación con los fármacos que normalmente se utilizan en el país para el tratamiento, se pueden destacar los siguientes:

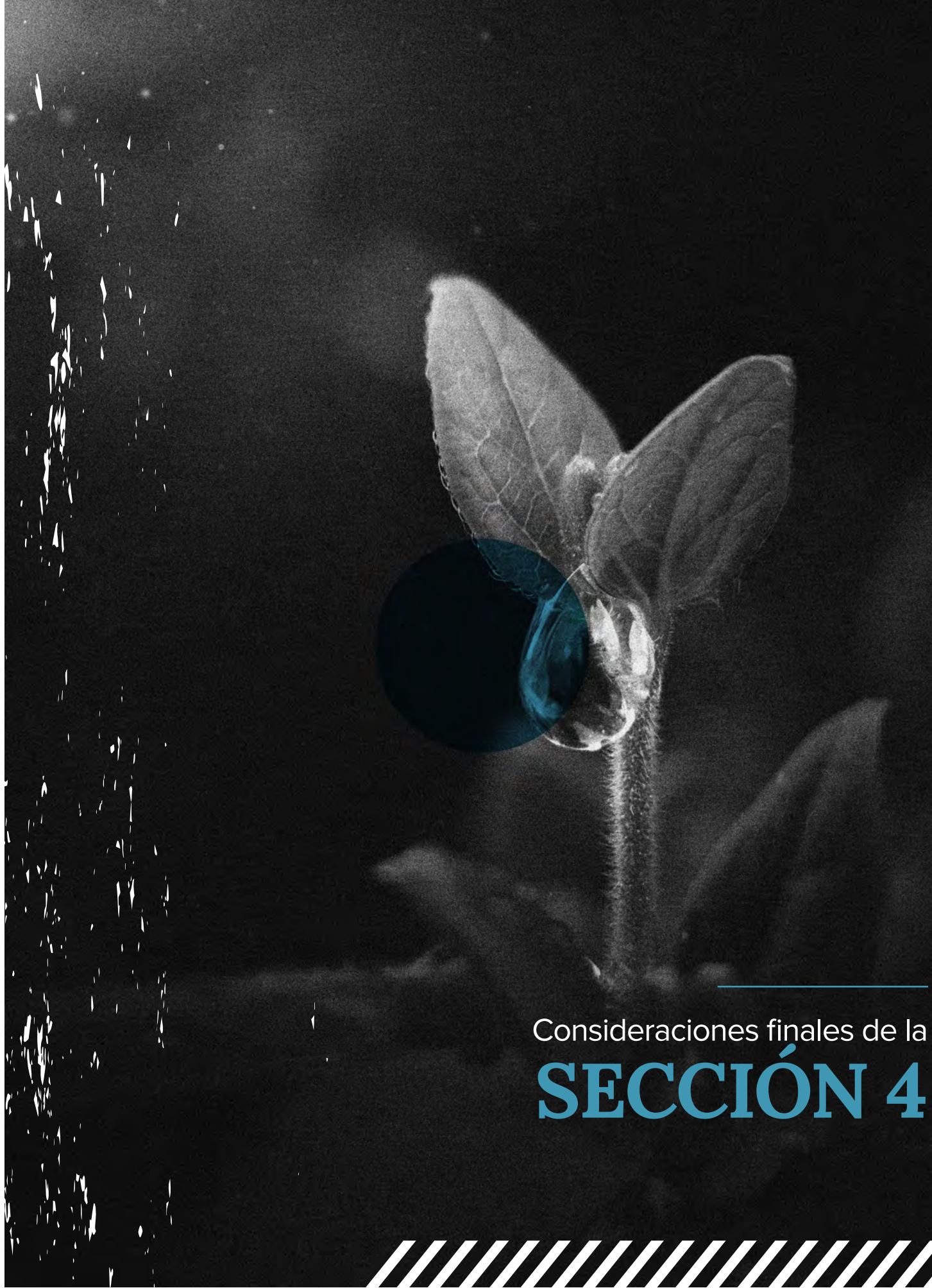
1. Dopamina (levodopa), un medicamento que solamente se utiliza para el párkinson.
2. Anticolinérgicos (se usan para el temblor).
3. Biperideno.
4. Antidepresivos tricíclicos o antidepresivos.
5. Agonistas de dopamina como la bromocriptina y agonistas de segunda generación. (NOLOM).

En el país no existe una guía específica para el tratamiento del párkinson, debido a que cada paciente presenta necesidades y tratamientos distintos; por ejemplo, existen pacientes que se refieren a psiquiatría, gastroenterología, urología, trabajo social, etc.

En algunos casos los pacientes requieren rehabilitación y/o intervenciones quirúrgicas (estimulación cerebral profunda) que solamente se realizan en el hospital México. Todo esto va a depender del juicio clínico.

El párkinson puede ser manejado a través de los departamentos de neurología, geriatría, medicina interna y eventualmente neurocirugía; sin embargo, se da principalmente a través de servicios de neurología. Cabe destacar que Costa Rica cuenta con una clínica para la atención del párkinson, que se encuentra ubicada en el Hospital San Juan de Dios. Esta clínica trabaja en conjunto con la Universidad de Costa Rica, donde además se investigan temas referentes a la enfermedad.

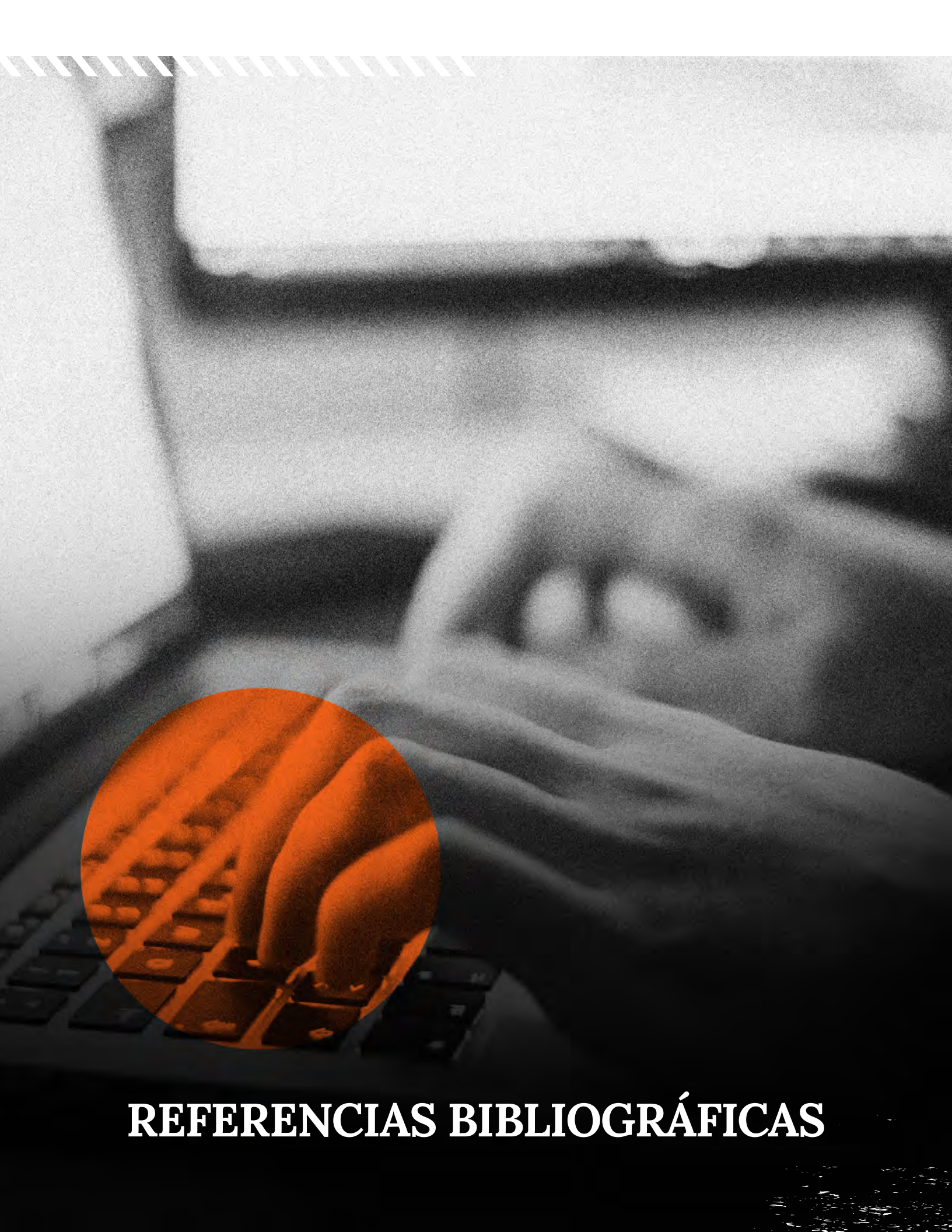
Es importante mencionar que el país no cuenta con capacidad para ofrecer una respuesta rápida a la enfermedad, posee poco personal especializado (18 neurólogos de la CCSS) y, evidentemente, la pandemia por la COVID-19 ha afectado el servicio de atención y los recursos disponibles.



Consideraciones finales de la
SECCIÓN 4



- De acuerdo con la revisión global de literatura científica, se ha encontrado asociación entre el uso de algunos plaguicidas y eventos de salud como el cáncer o párkinson. Sin embargo, la mayoría de los estudios epidemiológicos indican que no es posible establecer causalidad entre las variables. Asimismo, en Costa Rica tampoco existe un estudio epidemiológico que estime la cantidad de casos debidos a toxicidad crónica.
- Para estimar la cantidad de casos atribuibles a toxicidad crónica se requiere de estudios epidemiológicos con metodologías robustas.
- A pesar de las limitaciones para estimar dicha asociación, se reconoce que existe evidencia en otras latitudes del mundo sobre la relación entre el uso de plaguicidas –glifosato, mancozeb, diazinón, 2,4-D, paraquat y clorotalonil– y la incidencia de las siguientes enfermedades: eventos por tumor maligno de los bronquios y del pulmón, linfoma no Hodking de otro tipo y el no especificado, mieloma múltiple y tumores malignos de células plasmáticas, leucemia linfoide, leucemia mieloide, leucemia monocítica, otras leucemias de tipo celular especificado, leucemia de células de tipo no especificado, otros tumores malignos y los no especificados del tejido linfático, de los órganos hematopoyéticos y de tejidos afines y enfermedad de Parkinson.
- La situación general de las enfermedades reportadas en Costa Rica es:
 - Tumor maligno de los bronquios y del pulmón; se reportaron entre 2012-2020 un total de 2406 casos, de los cuales un 8.35% corresponden a ocupaciones relacionadas con el uso y manipulación de plaguicidas.
 - Linfoma no Hodking de otro tipo y el no especificado reportó entre 2012-2020 un total de 1837 casos, siendo la ocupación del 8.11% de las personas afectadas el uso y manipulación de plaguicidas.
 - Leucemia linfoide reporta 2651 casos en el periodo antes mencionado, siendo la ocupación del 4.06% de las personas afectadas el uso y manipulación de plaguicidas
 - Leucemia mieloide reporta 1581 casos entre 2012-2020, siendo la ocupación del 7.27% de las personas afectadas el uso y manipulación de plaguicidas.
 - Leucemia monocítica estimó 44 casos, siendo la ocupación del 11.36% de las personas afectadas el uso y manipulación de plaguicidas.
 - Otras leucemias de tipo celular especificado reportaron 28 casos, siendo la ocupación del 3.57% de las personas afectadas el uso y manipulación de plaguicidas
 - Leucemia de células de tipo no especificado son 229 casos, siendo la ocupación del 7.42% de las personas afectadas el uso y manipulación de plaguicidas.
 - Enfermedad de Parkinson reportó 425 casos, siendo la ocupación del 5.65% de las personas afectadas el uso y manipulación de plaguicidas.
- Se recalca que la ocupación mencionada no indica una asociación con la enfermedad. Además, no se sabe con exactitud si la ocupación de uso y manipulación de plaguicidas se relaciona con el uso de glifosato, mancozeb, diazinón, 2,4-D, paraquat y clorotalonil. Asimismo, se desconoce el tiempo de ocupación de estas personas en esta actividad económica y la magnitud de exposición posiblemente crónica.
- Aunque en los estudios analizados no se mostró causalidad de un padecimiento con el uso de plaguicidas ni con el consumo de hortalizas y frutas con residuos de estos, conviene continuar investigando al respecto y fomentar las buenas prácticas y la sensibilización en la población en general y, en especial, en los sectores dedicados a la agricultura.
- Se destaca, además, la importancia de que en Costa Rica se trabaje en la actualización y generación de nuevas políticas públicas en torno al uso de los plaguicidas, aspecto fundamental para la protección de la comunidad agricultora (por la exposición ocupacional) y los residentes de zonas cercanas a los diversos cultivos (por exposición ambiental).
- Así mismo, se considera fundamental la generación de alianzas entre sector académico, organizaciones no gubernamentales, empresa privada y el Estado para el fomento de nuevas formas de producción agrícola, más sostenibles.
- En esta misma línea de alianza, se recomienda el fortalecimiento de los conocimientos, habilidades y prácticas de la población agricultora, para la protección de su salud en un corto, mediano y largo plazo.
- Sobre tratamiento, las patologías descritas pueden considerarse de alto costo, tomando en cuenta aspectos como la susceptibilidad individual, el momento del diagnóstico (temprano o tardío), los profesionales que le abordan y la respuesta orgánica a los medicamentos propuestos para su curación.
- Asimismo, ante el padecimiento de una enfermedad como las mencionadas, la afectación emocional que afecta a los familiares y personas cercanas queda invisibilizada, al igual que el cambio en su situación económica, su dinámica en el hogar y su salud en general considerándose el estrés que esto representa.
- Finalmente, vale la pena, a la luz de los hallazgos expuestos en las distintas secciones de este trabajo, cuestionar en qué modo el uso de los plaguicidas está comprometiendo el alcance de los Objetivos de Desarrollo Sostenible.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piazza A, García S, Lazovski J, Valls M, Bulacio L MD. Guía de uso responsable de agroquímicos [Internet]. 2011. Disponible en: https://www.toxicologia.org.ar/bibliotecavirtual/documentos_utilies/guia_de_uso_de_agroquimicos.pdf
2. Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas de la Universidad Nacional (IRET-UNA). Destino ambiental. Manual de Plaguicida de Centroamérica [Internet]. 2021 [citado el 1 de enero de 2021]. Disponible en: <http://www.plaguicidasdecentroamerica.una.ac.cr/index.php/destino-ambiental>
3. Agencia para las Sustancias Tóxicas y Registro de enfermedades. Glosario de términos [Internet]. 2002 [citado el 11 de agosto de 2021]. Disponible en: https://www.atsdr.cdc.gov/es/es_glossary.html
4. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. Epidemiología básica [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2008. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/3153>
5. Martínez-González MÁ, Alonso Á, Fidalgo JL. What is hazard ratio? Concepts in survival analysis. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2008;131(2):65–72. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/246617804_Que_es_una_hazard_ratio_Nociones_de_analisis_de_supervivencia/link/5c121de44585157ac1be754f/download
6. Fajardo A. Metodología de la investigación Medición en epidemiología: prevalencia, incidencia, riesgo, medidas de impacto. *Rev Alerg México* [Internet]. 2017;64(1):109–20. Disponible en: <http://www.revistaalergia.mx>
7. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Código internacional de conducta para la distribución y utilización de plaguicidas [Internet]. 2003. Disponible en: https://www.sica.int/busqueda/busqueda_archivo.aspx?Archivo=odoc_54232_1_21102010.pdf
8. Silva Abreu MN, Siqueira AL, Caiaffa WT. Ordinal logistic regression in epidemiological studies. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2009;43(1):183–94. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/23939881_Ordinal_logistic_regression_in_epidemiological_studies
9. Diaz-Quijano FA. Regresiones aplicadas al estudio de eventos discretos en epidemiología /Regressions applied to the study of discrete events in epidemiology. *Rev la Univ Ind Santander Salud* [Internet]. 2016;48(1):9–15. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/suis/v48n1/v48n1a03.pdf>
10. Almeida Filho N, Castiel LD, Ayres JR. Riesgo: concepto básico de la epidemiología. *Salud Colect* [Internet]. 2009;5(3):323. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/scol/2009.v5n3/323-344/#:~:text>
11. Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas de la Universidad Nacional (IRET-UNA). Toxicidad. Manual de Plaguicida de Centroamérica [Internet]. 2021 [citado el 11 de agosto de 2021]. Disponible en: <http://www.plaguicidasdecentroamerica.una.ac.cr/index.php/toxicidad-salud-humana>
12. Organización de las Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo Sostenible [Internet]. 2021 [citado el 11 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/%0A>
13. Organización de las Naciones Unidas. Informe al Consejo de Derechos Humanos: Promoción y protección de todos los derechos humanos, civiles, políticos, económicos, sociales y culturales, incluido el derecho al desarrollo. *Asam Gen las Nac unidas* [Internet]. 2017;34(3). Disponible en: <https://www.refworld.org/cgi-bin/tehis/vtx/rwmain/opendocpdf.pdf?reldoc=y&docid=58ad94864>
14. Vargas E. Análisis de la estructura de producción agrícola de Costa Rica y la problemática ambiental asociada. 2019; Disponible en: <http://www.digeca.go.cr/documentos/analisis-de-la-estructura-de-produccion-agricola-de-costa-rica-y-la-problematica>
15. Organización Mundial de la Salud. Clasificación recomendada por la OMS de los plaguicidas por el peligro que presentan y directrices para la clasificación 2019 [Internet]. 2020 [citado el 1 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://apps.who.int/bookorders>
16. Servicio Fitosanitario del Estado de Costa Rica. Análisis de residuos de plaguicidas realizados a vegetales frescos. 2021; Disponible en: https://www.sfe.go.cr/DocsResiduosAgroquim/Informe_analisis_de_residuos_de_plaguicidas_2020.pdf

17. International Agency for Research on Cancer. Report of the Advisory Group to Recommend Priorities for the IARC Monographs during 2020–2024. 2020; Disponible en: https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/10/IARCMonographs-AGReport-Priorities_2020-2024.pdf
18. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs Volume 112: evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides. 2015. 2004.
19. United States Environmental Protection Agency USE. MEMORANDUM OFFICE: Chlorpyrifos: Revised Human Health Risk Assessment for Registration Review. 2016. p. 1–41.
20. United States Environmental Protection Agency. Diuron: Updated DERS and executive summaries for Diuron. 2001; Disponible en: https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-035505_4-Oct-01_a.pdf
21. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Convenio de Rotterdam - Estocolmo. Sobre el procedimiento de consentimiento aplicado a ciertos plaguicidas y productos químicos peligrosos objeto de comercio internacional. 2017.
22. Carson R. Primavera silenciosa. Crítica. Barcelona. 2010;384.
23. Organización Mundial de la Salud. Exposure To Highly Hazardous Pesticides: A Major Public Health Concern. WHO Doc Prod Serv [Internet]. 2010;6. Disponible en: http://www.who.int/ipcs/features/hazardous_pesticides.pdf http://www.who.int/ipcs/features/hazardous_pesticides.pdf?ua=1
24. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Costa Rica: Número uno del mundo en uso de agroquímicos. 2011.
25. Chacón-Araya K. Agricultura y sostenibilidad ambiental en Costa Rica. Inf Estado la Nación [Internet]. 2019;1:1–49. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/opac->
26. Estado de la Nación. Capítulo 4. Armonía con la naturaleza. Vol. 4. 2013.
27. Constitución Política de la República de Costa Rica. Constitución política de 7 de noviembre de 1949 y sus reformas. 1949; Disponible en: <https://www.tse.go.cr/pdf/normativa/constitucion.pdf>
28. Organización de Naciones Unidas -Consejo de Derechos Humanos. Informe de la Relatora Especial sobre el derecho a la alimentación. 2017;
29. Organización Mundial de la Salud. Ecosistemas y bienestar humano. 2005.
30. Ministerio de Salud, Caja Costarricense del Seguro Social, Instituto Nacional de Seguros. Protocolos de Vigilancia Epidemiológica para el Manejo de las Intoxicaciones causadas por Plaguicidas. 2001; Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/opac-ms/media/digitales/Intoxicación por Plaguicidas - Protocolos de Vigilancia Epidemiológica.pdf>
31. Alavanja MCR, Dosemeci M, Samanic C, Lubin J, Lynch CF, Knott C, et al. Pesticides and lung cancer risk in the agricultural health study cohort. Am J Epidemiol [Internet]. 2004;160(9):876–85. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/8219624_Pesticides_and_Lung_Cancer_Risk_in_the_Agricultural_Health_Study_Cohort
32. Jones RR, Barone-Adesi F, Koutros S, Lerro CC, Blair A, Lubin J, et al. Incidence of solid tumours among pesticide applicators exposed to the organophosphate insecticide diazinon in the Agricultural Health Study: An updated analysis. Occup Environ Med. 2015;72(7):496–503.
33. Freeman LEB, Bonner MR, Blair A, Hoppin JA, Sandler DP, Lubin JH, et al. Cancer incidence among male pesticide applicators in the agricultural health study cohort exposed to diazinon. Am J Epidemiol [Internet]. 2005;162(11):1070–9. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/7529510_Cancer_Incidence_among_Male_Pesticide_Applicators_in_the_Agricultural_Health_Study_Cohort_Exposed_to_Diazinon
34. Mills PK, Yang R, Riordan D. Lymphohematopoietic cancers in the United Farm Workers of America (UFW), 1988-2001. Cancer Causes Control. 2005;16(7):823–30.

35. Lee WJ, Blair A, Hoppin JA, Lubin JH, Rusiecki JA, Sandler DP, et al. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the agricultural health study. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2004;96(23):1781–9. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/5267610_Cancer_incidence_among_pesticide_applicators_exposed_to_captan_in_the_Agricultural_Health_Study
36. de Moura LTR, Bedor CNG, Lopez RVM, Santana VS, da Rocha TMB da S, Filho VW, et al. Occupational exposure to organophosphate pesticides and hematologic neoplasms: A systematic review. *Rev Bras Epidemiol*. 2020;23.
37. Costa VI do B da, Mello MS de C de, Friedrich K. Exposição ambiental e ocupacional a agrotóxicos e o linfoma não Hodgkin. *Saúde em Debate* [Internet]. 2017;41(112):49–62. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/317129289_Exposicao_ambiental_e_ocupacional_a_agrotoxicos_e_o_linfoma_nao_Hodgkin
38. Zhang L, Rana I, Shaffer RM, Taioli E, Sheppard L. Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis and supporting evidence. *Mutat Res - Rev Mutat Res* [Internet]. 2019;781(February):186–206. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.02.001>
39. Shrestha S, Parks CG, Goldner WS, Kamel F, Umbach DM, Ward MH, et al. Pesticide use and incident hypothyroidism in pesticide applicators in the agricultural health study. *Environ Health Perspect*. 2018;126(9):1–11.
40. United States Environmental Protection Agency. Reregistration Eligibility Decision for Mancozeb. 2005; Disponible en: https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/reregistration/red_PC-014504_20-Sep-05.pdf
41. Van Wendel De Joode B, Barbeau B, Bouchard MF, Mora AM, Skytt Å, Córdoba L, et al. Manganese concentrations in drinking water from villages near banana plantations with aerial mancozeb spraying in Costa Rica: Results from the Infants' Environmental Health Study (ISA). *Environ Pollut*. 2016;215:247–57.
42. Palzes VA, Sagiv SK, Baker JM, Rojas-valverde D, Winkler MS, Fuhrmann S, et al. Manganese exposure and working memory-related brain activity in smallholder farmworkers in Costa Rica: Results from a pilot study. *Env Res*. 2019;173:539–48.
43. Manyilizu WB, Mdegela RH, Helleve A, Skjerve E, Kazwala R, Nonga H, et al. Self-reported symptoms and pesticide use among farm workers in Arusha, Northern Tanzania: A cross sectional study. *Toxics*. 2017;5(4):1–13.
44. McDuffie HH, Pahwa P, Robson D, Dosman JA, Fincham S, Spinelli JJ, et al. Insect repellents, phenoxyherbicide exposure, and non-Hodgkin's lymphoma. *J Occup Environ Med*. 2005;47(8):806–16.
45. McDuffie HH, Pahwa P, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Fincham S, Dosman JA, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: Cross-Canada study of pesticides and health. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2001;10(11):1155–63. Disponible en: <https://cebp.aacrjournals.org/content/cebp/10/11/1155.full.pdf>
46. Smith AM, Smith MT, La Merrill MA, Liaw J, Steinmaus C. 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) and risk of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis accounting for exposure levels. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2017;27(4):281-289.e4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2017.03.003>
47. Parks CG, Hoppin JA, Roos AJ De, Costenbader KH, Sandler DP. Response to “Comment on ‘rheumatoid arthritis in agricultural health study spouses: Associations with pesticides and other farm exposures’”. 2016;124(11):15238341. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5089892/pdf/EHP944.pdf>
48. Delgado IF, Paumgartten FJR. Pesticide use and poisoning among farmers from the county of Paty do Alferes, Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2004;20(1):180–6. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/csp/a/BMghr87V7tXf6LRsXs57dHx/?format=pdf&lang=Pt>
49. Pu Y, Chang L, Qu Y, Wang S, Tan Y, Wang X, et al. Glyphosate exposure exacerbates the dopaminergic neurotoxicity in the mouse brain after repeated administration of MPTP. *Neurosci Lett* [Internet]. 2020;730(May):135032. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135032>
50. Hu L, Luo D, Zhou T, Tao Y, Feng J, Mei S. The association between non-Hodgkin lymphoma and organophosphate pesticides exposure: A meta-analysis. *Environ Pollut*. 2017;231(5):319–28.

51. Gatto NM, Cockburn M, Bronstein J, Manthripragada AD, Ritz B. Well-water consumption and Parkinson's disease in rural California. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2009;117(12):1912–8. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/40848082_Well-Water_Consumption_and_Parkinson's_Disease_in_Rural_California
52. Angelika D. Manthripragada, Sadie Costello, Myles G. Cockburn, Jeff M. Bronstein BR. Paraoxonase 1 (PON1), agricultural organophosphate exposure, and Parkinson disease. *Epidemiology* [Internet]. 2010;21(1):87–94. Disponible en: <https://www.talkingaboutthescience.com/studies/Manthripragada2010.pdf>
53. Kamel F. Paths from pesticides to Parkinson's. *Science* (80-). 2013;341(6147):722–3.
54. Richardson JR, Fitsanakis V, Westerink RHS, Kanthasamy AG. Neurotoxicity of pesticides. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2019;138(3):343–62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6826260/pdf/nihms-1531838.pdf>
55. Costello S, Cockburn M, Bronstein J, Zhang X, Ritz B. Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2009;169(8):919–26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2727231/pdf/kwp006.pdf>
56. Dhillon AS, Tarbutton GL, Levin JL, Plotkin GM, Lowry LK NJ. Pesticide/environmental exposures and Parkinson's disease in East Texas. *J Agromedicine*. 2008;13(1):37–48.
57. Wang A, Costello S, Cockburn M, Zhang X, Bronstein J, Ritz B. Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2011;26(7):547–55. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/51063446_Parkinson's_disease_risk_from_ambient_exposure_to_pesticides
58. Ritz BR, Manthripragada AD, Costello S, Lincoln SJ, Farrer MJ, Cockburn M, et al. Dopamine transporter genetic variants and pesticides in Parkinson's disease. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2009;117(6):964–9. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/26659698_Dopamine_Transporter_Genetic_Variants_and_Pesticides_in_Parkinson's_Disease
59. Salazar-Flores J, Pacheco-Moisés FP, Ortiz GG, Torres-Jasso JH, Romero-Rentería O, Briones-Torres AL, et al. Occupational exposure to organophosphorus and carbamates in farmers in La Cienega, Jalisco, Mexico: oxidative stress and membrane fluidity markers. *J Occup Med Toxicol* [Internet]. 2020;15(1):1–11. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7594453/pdf/12995_2020_Article_283.pdf
60. Hugh-Jones ME, Peele RH, Wilson VL. Parkinson's disease in Louisiana, 1999–2012: Based on hospital primary discharge diagnoses, incidence, and risk in relation to local agricultural crops, pesticides, and aquifer recharge. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020;17(5):1999–2012. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/339656173_Parkinson's_Disease_in_Louisiana_1999-2012_Based_on_Hospital_Primary_Discharge_Diagnoses_Incidence_and_Risk_in_Relation_to_Local_Agricultural_Crops_Pesticides_and_Aquifer_Recharge
61. Furlong et al. Protective glove use and hygiene habits modify the associations of specific pesticides with Parkinson's disease. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2015;0:144–50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4272866/pdf/nihms644176.pdf>
62. Lee PC, Bordelon Y, Bronstein J, Ritz B. Traumatic brain injury, paraquat exposure, and their relationship to Parkinson disease. *Neurology* [Internet]. 2012;79(20):2061–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3511918/pdf/WNL204413.pdf>
63. Goldman SM, Kamel F, Ross GW, Bhudhikanok GS, Hoppin JA, Korell M, et al. Genetic modification of the association of paraquat and Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27(13):1652–8.
64. Gatto NM, Rhodes SL, Manthripragada AD, Bronstein J, Cockburn M, Farrer M, et al. -synuclein gene may interact with environmental factors in increasing risk of Parkinson's disease. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2010;35(3):191–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2945263/pdf/ned0035-0191.pdf>
65. Moretto A, Colosio C. Biochemical and toxicological evidence of neurological effects of pesticides: The example of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* [Internet]. 2011;32(4):383–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2011.03.004>

66. Du G, Lewis MM, Sterling NW, Kong L, Chen H MR. Microstructural changes in the substantia nigra of asymptomatic agricultural workers [Internet]. Vol. 41, *Neurotoxicol Teratol*. 2014. p. 60–4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3943901/pdf/nihms549831.pdf>
67. Kamel F, Goldman SM, Umbach DM, Chen H, Richardson G, Barber MR, et al. Dietary fat intake, pesticide use, and Parkinson's disease [Internet]. Vol. 20, *Parkinsonism and Related Disorders*. Elsevier Ltd; 2014 [citado el 1 de noviembre de 2021]. p. 82–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.09.023>
68. Cheng Y, Chou W, Yang Y, Huang C, How CM, Chen S. PBPK / PD assessment for Parkinson ' s disease risk posed by airborne pesticide paraquat exposure. *Env Sci Pollut Res*. 2017;
69. Li AA, Mink PJ, McIntosh LJ, Teta MJ, Finley B. Evaluation of epidemiologic and animal data associating pesticides with Parkinson's disease. *J Occup Environ Med*. 2005;47(10):1059–87.
70. Dick FD. Parkinson's disease and pesticide exposures [Internet]. Vols. 79–80, *British Medical Bulletin*. 2006. p. 219–31. Disponible en: https://watermark.silverchair.com/ldl018.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAsQwggLABgkqhkiG9w0BBwagggKxMIIcRQIBADCCAqYGCSqGSib3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQM9GbuvbgSF8BzIKewAgEQgllCdxNSB-7s0EkNakPyEpXqC-5vIrrQPjq3U1H0YE5UiNo47tAXL
71. Freire C, Koifman S. Pesticide exposure and Parkinson's disease: Epidemiological evidence of association. *Neurotoxicology* [Internet]. 2012;33(5):947–71. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0161813X1200126X?token=206DE42955C7973C995C034437F32C8249E21F91D96900D9910AE0780F735143E8F70E7369B0C5289BACEDC857199F1D&originRegion=us-east-1&originCreation=20211125223012>
72. Jones BC, Huang X, Mailman RB, Lu L WR. The perplexing paradox of paraquat: The case for host-based susceptibility and postulated neurodegenerative effects. *J Biochem Mol Toxicol* [Internet]. 2014;28(5):191–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4677573/pdf/nihms742392.pdf>
73. Casey SC, Vaccari M, Al-Mulla F, Al-Temaimi R, Amedei A, Barcellos-Hoff MH, et al. The effect of environmental chemicals on the tumor microenvironment. *Carcinogenesis* [Internet]. 2015;36:S160–83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4565612/pdf/bgv035.pdf>
74. Zhang XF, Thompson M, Xu YH. Multifactorial theory applied to the neurotoxicity of paraquat and paraquat-induced mechanisms of developing Parkinson's disease. *Lab Investig* [Internet]. 2016;96(5):496–507. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/283327553_Multifactorial_theory_applied_to_the_neurotoxicity_of_paraquat_and_paraquat-induced_mechanisms_of_developing_Parkinson's_disease
75. Nandipati S, Litvan I. Environmental exposures and Parkinson's disease. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2016;13(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5036714/pdf/ijerph-13-00881.pdf>
76. Prasad K, Winnik B, Thiruchelvam MJ, Buckley B, Mirochnitchenko O, Richfield EK. Prolonged toxicokinetics and toxicodynamics of paraquat in mouse brain. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2007;115(10):1448–53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2022643/pdf/ehp0115-001448.pdf>
77. Cao F, Souders CL, Perez-Rodriguez V, Martyniuk CJ. Elucidating conserved transcriptional networks underlying pesticide exposure and parkinson's disease: A focus on chemicals of epidemiological relevance. *Front Genet* [Internet]. 2019;10(JAN). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6355689/pdf/fgene-09-00701.pdf>
78. Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, Sruamsiri R, Chaiyakunapruk N, Norman Scholfield C, Reisfeld B, et al. Paraquat exposure and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Arch Environ Occup Heal* [Internet]. 2019;74(5):225–38. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/19338244.2018.1492894>
79. Boyd WA, Blain RB, Skuce CR, Thayer KA RA. Research Report on the Scoping Review of Paraquat Dichloride Exposure and Parkinson's Disease. *Natl Toxicol Progr* [Internet]. 2020;1(2):53–64. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563360/pdf/Bookshelf_NBK563360.pdf
80. Hidrovo AJ. Plaguicidas usados en la fumigación de cultivos ilícitos y salud humana: una cuestión de ciencia o política? *Rev Salud Pública* [Internet]. 2004;6(2):199–211. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/rsap/2004.v6n2/199-211/es>

81. Weed DL. Does paraquat cause Parkinson's disease? A review of reviews. *Neurotoxicology* [Internet]. 2021;86:180–4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.08.006>
82. Anderson T, Merrill AK, Eckard ML, Marvin E, Conrad K, Welle K, et al. Paraquat Inhalation, a Translationally Relevant Route of Exposure: Disposition to the Brain and Male-Specific Olfactory Impairment in Mice. *Toxicol Sci* [Internet]. 2021;180(1):175–85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7916739/pdf/kfaa183.pdf>
83. Coughlan C, Walker DI, Lohr KM, Richardson JR, Saba LM, Caudle WM, et al. Comparative proteomic analysis of carbonylated proteins from the striatum and cortex of pesticide-treated mice. *Parkinsons Dis* [Internet]. 2015;2015:13–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4546751/pdf/PD2015-812532.pdf>
84. Thiruchelvam M, Brockel BJ, Richfield EK, Baggs RB, Cory-Slechta DA. Potentiated and preferential effects of combined paraquat and maneb on nigrostriatal dopamine systems: Environmental risk factors for Parkinson's disease? *Brain Res*. 2000;873(2):225–34.
85. Torres-Rojas C, Zhuang D, Jimenez-Carrion P, Silva I, O'Callaghan JP, Lu L, et al. Systems genetics and systems biology analysis of paraquat neurotoxicity in bxd recombinant inbred mice. *Toxicol Sci* [Internet]. 2020;176(1):137–46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7357179/pdf/kfaa050.pdf>
86. Baltazar MT, Dinis-Oliveira RJ, de Lourdes Bastos M, Tsatsakis AM, Duarte JA, Carvalho F. Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases-A mechanistic approach. *Toxicol Lett* [Internet]. 2014;230(2):85–103. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.01.039>
87. Brouwer M, Huss A, van der Mark M, Nijssen PCG, Mulleners WM, Sas AMG, et al. Environmental exposure to pesticides and the risk of Parkinson's disease in the Netherlands. *Environ Int*. 2017;107(July):100–10.
88. Draper A, Cullinan P, Campbell C, Jones M, Taylor AN. Occupational asthma from fungicides fluazinam and chlorothalonil. *Occup Environ Med*. 2003;60(1):76–7.
89. Penagos H. Contact dermatitis caused by pesticides among banana plantation workers in Panama. *Int J Occup Environ Health*. 2002;8(1):14–8.
90. Xu W, Vebrosky EN, Armbrust KL. Potential toxic effects of 4-OH-chlorothalonil and photodegradation product on human skin health. *J Hazard Mater* [Internet]. 2020;394(March):122575. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122575>
91. Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas de la Universidad Nacional (IRET-UNA). Mancozeb. Manual de Plaguicidas de Centroamérica [Internet]. 2021 [citado el 1 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.plaguicidasdecentroamerica.una.ac.cr/index.php/base-de-datos-menu/359-mancozeb>
92. Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas de la Universidad Nacional (IRET-UNA). Glisofato. Manual de Plaguicidas de Centroamérica [Internet]. 2021 [citado el 1 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.plaguicidasdecentroamerica.una.ac.cr/index.php/base-de-datos-menu/306-glisofato>
93. Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas de la Universidad Nacional (IRET-UNA). Paraquat. Manual de Plaguicidas de Centroamérica [Internet]. 2021 [citado el 1 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.plaguicidasdecentroamerica.una.ac.cr/index.php/base-de-datos-menu/436-paraquat>
94. Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas de la Universidad Nacional (IRET-UNA). Diazinon. Manual de Plaguicidas de Centroamérica [Internet]. 2021 [citado el 1 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.plaguicidasdecentroamerica.una.ac.cr/index.php/base-de-datos-menu/175-diazinon>
95. Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas de la Universidad Nacional (IRET-UNA). 2,4-D. Manual de Plaguicidas de Centroamérica [Internet]. 2021 [citado el 1 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.plaguicidasdecentroamerica.una.ac.cr/index.php/base-de-datos-menu/5-24-d>
96. Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas de la Universidad Nacional (IRET-UNA). Terbufos. Manual de Plaguicidas de Centroamérica [Internet]. 2021 [citado el 1 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.plaguicidasdecentroamerica.una.ac.cr/index.php/base-de-datos-menu/521-terbufos>

97. Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas de la Universidad Nacional (IRET-UNA). Diurón. Manual de Plaguicidas de Centroamérica [Internet]. 2021 [citado el 1 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.plaguicidasdecentroamerica.una.ac.cr/index.php/base-de-datos-menu/207-diuron>
98. Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas de la Universidad Nacional (IRET-UNA). Clorpirifos. Manual de Plaguicidas de Centroamérica [Internet]. 2021 [citado el 1 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.plaguicidasdecentroamerica.una.ac.cr/index.php/base-de-datos-menu/153-clorpirifos>
99. Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas de la Universidad Nacional (IRET-UNA). Clorotalonil. Manual de Plaguicidas de Centroamérica [Internet]. 2021 [citado el 1 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.plaguicidasdecentroamerica.una.ac.cr/index.php/base-de-datos-menu/152-clorotalonil>
100. Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas de la Universidad Nacional (IRET-UNA). Carbendazim. Manual de Plaguicidas de Centroamérica [Internet]. 2021 [citado el 1 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.plaguicidasdecentroamerica.una.ac.cr/index.php/base-de-datos-menu/98-carbendazim>
101. Partanen T, Chaves J, Wesseling C, Chaverri F, Monge P, Ruepert C, et al. Workplace carcinogen and pesticide exposures in Costa Rica. *Int J Occup Environ Health* [Internet]. 2003;9(2):104–11. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/10673101_Workplace_Carcinogen_and_Pesticide_Exposures_in_Costa_Rica
102. Atuhaire A, Kaye E, Mutambuze IL, Matthews G, Friedrich T, Jørs E. Assessment of Dithiocarbamate Residues on Tomatoes Conventionally Grown in Uganda and the Effect of Simple Washing to Reduce Exposure Risk to Consumers. *Environ Health Insights* [Internet]. 2017;11. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/317349709_Assessment_of_Dithiocarbamate_Residues_on_Tomatoes_Conventionally_Grown_in_Uganda_and_the_Effect_of_Simple_Washing_to_Reduce_Exposure_Risk_to_Consumers
103. Goldner WS, Sandler DP, Yu F, Hoppin JA, Kamel F, Levan TD. Pesticide use and thyroid disease among women in the agricultural health study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2010;171(4):455–64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2842196/pdf/kwp404.pdf>
104. Shrestha S, Parks CG, Goldner WS, Kamel F, David M, Ward MH, et al. Pesticide use and incident hyperthyroidism in farmers in the Agricultural Health Study. 2019;76(5):332–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7866491/pdf/nihms-1664679.pdf>
105. Nordby KC, Andersen A, Irgens LM, Kristensen P. Indicators of mancozeb exposure in relation to thyroid cancer and neural tube defects in farmers' families. *Scand J Work Environ Heal* [Internet]. 2005;31(2):89–96. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/7873074_Indicators_of_mancozeb_exposure_in_relation_to_thyroid_cancer_and_neural_tube_defects_in_farmers_families/link/542a4dc70cf29bbc12677eca/download
106. Bianchi S, Nottola SA, Torge D, Palmerini MG, Necozone S, Macchiarelli G. Association between female reproductive health and mancozeb: Systematic review of experimental models. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020;17(7). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/7167860_Pesticides_associated_with_Wheeze_among_Commercial_Pesticide_Applicators_in_the_Agricultural_Health_Studyhttps://www.researchgate.net/publication/7167860_Pesticides_associated_with_Wheeze_among_Commercial_P
107. Dennis LK, Lynch CF, Sandler DP, Alavanja MCR. Pesticide use and cutaneous melanoma in pesticide applicators in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2010;118(6):812–7. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/41465548_Pesticide_Use_and_Cutaneous_Melanoma_in_Pesticide_Applicators_in_the_Agricultural_Health_Study/link/00463521d0afb4b08d000000/download
108. Bhat AR, Wani MA, Kirmani AR, Raina TH. Pesticides and brain cancer linked in orchard farmers of Kashmir. *Indian J Med Paediatr Oncol* [Internet]. 2010;31(4):110–20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3089918/pdf/IJMPO-31-110.pdf>
109. Piel C, Pouchieu C, Carles C, Béziat B, Boulanger M, Bureau M, et al. Agricultural exposures to carbamate herbicides and fungicides and central nervous system tumour incidence in the cohort AGRICAN. *Environ Int* [Internet]. 2019;130(May). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/334708034_Agricultural_exposures_to_carbamate_herbicides_and_fungicides_and_central_nervous_system_tumour_incidence_in_the_cohort_AGRICAN

110. Fuhrmann S, Farnham A, Staudacher P, Atuhaire A, Manfioletti T, Niwagaba CB, et al. Exposure to multiple pesticides and neurobehavioral outcomes among smallholder farmers in Uganda. *Environ Int* [Internet]. 2021;152(February):106477. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0160412021001021?token=A7488C36A9451FFF6ECCC2D2C5AA1DD12CF8C13827B8A8BACC25340E554656839EF55CBBC74CA24F327366D097C83079&originRegion=us-east-1&originCreation=20211127033513>
111. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. ToxFAQs-Glyphosate [Internet]. [citado el 1 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts214.html
112. United States Environmental Protection Agency. Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential - Annual Cancer Report 2018. 2018;1–40. Disponible en: <https://apublica.org/wp-content/uploads/2020/05/chemicals-evaluated.pdf>
113. United States Environmental Protection Agency. R . E . D . Facts - Glyphosate. *Prev Pestic Toxic Subst* [Internet]. 1993;1–7. Disponible en: https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/reregistration/fs_PC-417300_1-Sep-93.pdf
114. Myers JP, Antoniou MN, Blumberg B, Carroll L, Colborn T, Everett LG, et al. Concerns over use of glyphosate-based herbicides and risks associated with exposures: A consensus statement. *Environ Heal A Glob Access Sci Source* [Internet]. 2016;15(1):1–13. Disponible en: <https://ehjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12940-016-0117-0.pdf>
115. Amarante Junior OP de, Santos TCR dos, Brito NM, Ribeiro ML. Glifosato: propriedades, toxicidade, usos e legislação. *Quim Nova* [Internet]. 2002;25(4):589–93. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/qn/a/Z9DJG6fy8ZQR79ch8cdxwVP/>
116. LOPES V, GNL DN. & Seguridad alimentaria: relación entre pesticidas e intoxicación. *LOPES VG, NASCIMENTO GNL do.* 2021;4037.
117. Burger M, Fernández S. Exposición al herbicida glifosato: aspectos clínicos toxicológicos. *Rev Médica del Uruguay* [Internet]. 2004;20(3):202–7. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v20n3/v20n3a06.pdf>
118. Pouokam GB, Album WL, Ndikontar AS, Sidatt MEH. A pilot study in cameroon to understand safe uses of pesticides in agriculture, risk factors for farmers' exposure and management of accidental cases. *Toxics* [Internet]. 2017;5(4):1–15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5750558/pdf/toxics-05-00030.pdf>
119. Raadt WM De, Wijnen PA, Bast A, Bekers O, Drent M. Acute eosinophilic pneumonia associated with glyphosate-surfactant exposure. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis.* 2015;32(2):172–5.
120. Meftaul IM, Venkateswarlu K, Dharmarajan R, Annamalai P, Asaduzzaman M, Parven A, et al. Controversies over human health and ecological impacts of glyphosate: Is it to be banned in modern agriculture? *Environ Pollut* [Internet]. 2020;263(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114372>
121. Peillexy C, Pelletier M. El impacto y la toxicidad del glifosato y los herbicidas a base de glifosato en la salud y la inmunidad. 2020.
122. Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, Alavanja MCR SD. Chemical predictors of wheeze among farmer pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(5):683–9.
123. Leon ME, Schinasi LH, Lebaillly P, Beane Freeman LE, Nordby KC FG. Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: A pooled analysis from the AGRICOH consortium. *Int J Epidemiol.* 2019;48(5):1519–35.
124. Fortes C, Mastroeni S, Segatto MM, Hohmann C, Miligi L, Bakos L, et al. Occupational Exposure to Pesticides With Occupational Sun Exposure Increases the Risk for Cutaneous Melanoma. *J Occup Environ Med.* 2016;58(4).
125. Pu Y, Ma L, Shan J, Wan X, Hammock BD, Hashimoto K. Autism-like behaviors in male juvenile offspring after maternal glyphosate exposure. *Clin Psychopharmacol Neurosci* [Internet]. 2021;19(3):554–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8316667/pdf/cpn-19-3-554.pdf>
126. Ehrenstein O Von, Ling C, Cui X, Cockburn M, A P, F Y. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: Population based case-control study. *BMJ* [Internet]. 2019;367. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6425996/>

127. Slager RE, Simpson SL, Levan TD, Poole J a, Sandler DP, Hoppin J a. Rhinitis Associated with Pesticide Use Among Private Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. *J Toxicol Env Heal A* [Internet]. 2010;73(20):1382–93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2964833/pdf/nihms242193.pdf>
128. Arbuckle TE, Lin Z, Mery LS. An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2001;109(8):851–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1240415/pdf/ehp0109-000851.pdf>
129. Parvez S, Gerona RR, Proctor C, Friesen M, Ashby JL, Reiter JL, et al. Glyphosate exposure in pregnancy and shortened gestational length: A prospective Indiana birth cohort study. *Environ Heal A Glob Access Sci Source* [Internet]. 2018;17(1):1–12. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5844093/pdf/12940_2018_Article_367.pdf
130. Lesseur C, Pathak K V., Pirrotte P, Martinez MN, Ferguson KK, Barrett ES, et al. Urinary glyphosate concentration in pregnant women in relation to length of gestation. *Environ Res.* 2022;203(1):163.
131. Ling C, Liew Z, von Ehrenstein OS, Heck JE, Park AS, Cui X, et al. Prenatal exposure to ambient pesticides and preterm birth and term low birthweight in agricultural regions of California. *Toxics* [Internet]. 2018;6(3):1–18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6160921/pdf/toxics-06-00041.pdf>
132. Van Bruggen AHC, He MM, Shin K, Mai V, Jeong KC, Finckh MR, et al. Environmental and health effects of the herbicide glyphosate. *Sci Total Environ.* 2018;616–617(1):255–68.
133. Jayasumana C, Paranagama P, Agampodi S, Wijewardane C, Gunatilake S, Siribaddana S. Drinking well water and occupational exposure to Herbicides is associated with chronic kidney disease, in Padavi-Sripura, Sri Lanka -No section-. *Environ Heal A Glob Access Sci Source* [Internet]. 2015;14(1). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/305386991_Drinking_well_water_and_occupational_exposure_to_Herbicides_is_associated_with_chronic_kidney_disease_in_Padavi-Sripura_Sri_Lanka
134. De Sena TRR, Dourado SSF, Antonioli R. High frequency hearing among rural workers exposed to pesticides. *Cienc e Saude Coletiva* [Internet]. 2019;24(10):3923–32. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/csc/a/4QhswWNMTsVXP3NgwTGyMw/?format=pdf&lang=Pt>
135. López Viales G. Intoxicación por Paraquat. *Med Leg Costa Rica* [Internet]. 2014;32(2):1–22. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-00152014000200009&script=sci_abstract&lng=Es
136. United States Environmental Protection Agency. Paraquat Dichloride [Internet]. 2021 [citado el 1 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/paraquat-dichloride>
137. United States Environmental Protection Agency. Paraquat Dichloride: Draft Human Health Risk Assessment in Support of Registration Review. 2019;1–103. Disponible en: <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/P100YEHL.PDF?Dockey=P100YEHL.PDF>
138. United States Environmental Protection Agency USE. Paraquat Dichloride Human Health Mitigation Decision. 2016. p. 1–17.
139. Foro Emanus. Por la prohibición del Paraquat en Costa Rica [Internet]. 2000 [citado el 1 de noviembre de 2021]. p. 1–27. Disponible en: https://members.tripod.com/foro_emaus/paraquat.htm
140. Pesticide Action Network UK. Adverse health effects caused by paraquat. *Public Eye; Pestic Action Netw UK Pestic Action Netw Asia-Pacific* [Internet]. 2017;(February):1–88. Disponible en: https://issuu.com/pan-uk/docs/adverse_health_effects_caused_by_pa?e=28041656/44629977
141. Programa Internacional de Seguridad Química (IPCS). PARAQUAT Y DIQUAT [Internet]. 1984 [citado el 1 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc39.htm#SectionNumber:9.6>
142. Wesseling C, Corriols M, Bravo V. Acute pesticide poisoning and pesticide registration in Central America. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;207(2 SUPPL.):697–705.
143. Bang YJ, Kim J, Lee WJ. Paraquat use among farmers in Korea after the ban. *Arch Environ Occup Heal.* 2017;72(4):231–4.

144. Sookhtanlou M, Allahyari MS. Farmers' health risk and the use of personal protective equipment (PPE) during pesticide application. *Environ Sci Pollut Res*. 2021;28(22):28168–78.
145. Wesseling C, De Joode BVW, Ruepert C, León C, Monge P, Hermosillo H, et al. Paraquat in Developing Countries. *Int J Occup Environ Health*. 2001;7(4):275–86.
146. Wesseling C, De Joode BVW, Monge P. Pesticide-related Illness and Injuries among Banana Workers in Costa Rica: A Comparison between 1993 and 1996. *Int J Occup Environ Health*. 2001;7(2):90–7.
147. Ramírez-Muñoz F, Fournier-Leiva ML, Ruepert C, Hidalgo-Ardón C. Uso de agroquímicos en el cultivo de papa en Pacayas, Cartago, Costa Rica. *Agron Mesoam* [Internet]. 2014;25(2):337–45. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/am/v25n2/a11v25n2.pdf>
148. Red de Coordinación en Biodiversidad. RECURSO DE AMPARO DE MARIANA PORRAS ROZAS, PRESIDENTE DE LA RED DE COORDINACIÓN EN BIODIVERSIDAD (RCB) CONTRA LA/OS JERARCAS DE LOS MINISTERIOS DE SALUD (DANIEL SALAS PERAZA), AGRICULTURA Y GANADERÍA (LUIS RENATO ALVARADO RIVERA), MINAE (ANDREA MEZA MURIL. 2014;1–11. Disponible en: <https://surcosdigital.com/wp-content/uploads/2021/07/Amparo-MS-Minae-MTSS-MAG-15jul2021.pdf>
149. Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia. Recurso de amparo: Mariana Lucía Porras. No.21-013723-0007-CO. [Internet]. 2021 [citado el 1 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://vlex.co.cr/vid/sentencia-n-n-sala-876073519>
150. Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia. Resolución No 2021019096, Exp: 21-013723-0007-CO. 2021. p. 37.
151. Martín-Rubí JC, Marruecos-Sant L, Palomar-Martínez M, Martínez-Escobar S. Immunosuppressive treatment due to paraquat poisoning. *Med Intensiva* [Internet]. 2007;31(6):331–4. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0210-5691\(07\)74832-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0210-5691(07)74832-5)
152. McKnight S, Hack N. Toxin-Induced Parkinsonism. *Neurol Clin* [Internet]. 2020;38(4):853–65. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2020.08.003>
153. Hernández J, Contreras Zúñiga E, Zuluaga Martínez S. Intoxicación por Paraquat: descripción de un caso clínico. *Acta Toxicológica Argentina* [Internet]. 2008;16(1):5–8. Disponible en: <http://scielo.org.ar/pdf/ata/v16n1/v16n1a02.pdf>
154. Cartagena S, Díaz I, Gutiérrez C, Dreyse J, Florenzano M, Palavecino M, et al. Fibrosis pulmonar aguda asociada a intoxicación por Paraquat: caso clínico. *Rev Med Chil* [Internet]. 2018;146(7):938–41. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/327926513_Fibrosis_pulmonar_aguda_asociada_a_intoxicacion_por_Paraquat_caso_clinico
155. Ntshalintshali SD, Manzini TC. Paraquat poisoning: Acute lung injury – A missed diagnosis. *South African Med J* [Internet]. 2017;107(5):399–401. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/316500236_Paraquat_poisoning_Acute_lung_injury_-_A_missed_diagnosis
156. López Lago AM, Rivero Velasco C, Galban Rodríguez C, Mariño Rozados A, Piñeiro Sande N, Ferrer Vizoso E. Envenenamiento por paraquat y hemoperfusión con carbón activado. *An Med Interna* [Internet]. 2002;19(6):310–2. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/ami/v19n6/notacli5.pdf>
157. Holley-Harrison HD, Cunningham Pharm.D D, Hickerson WL, Hill DM, D P. Chemical Burns from Secondary Exposure to Paraquat Through Mishandling Urine of a Patient with Toxic Exposure. *J Burn Care Res*. 2021;irab052.
158. Premaratna R, Rathnasena BG, de Silva HJ. Accidental scrotal burns from paraquat while handling a patient. *Ceylon Med J* [Internet]. 2008;53(3):102–3. Disponible en: <https://cmj.sjoi.info/articles/abstract/10.4038/cmj.v53i3.251/>
159. Hwang KY, Hwang KY, Lee EY, Hong SY. Paraquat intoxication in Korea. *Arch Environ Health*. 2002;57(2):162–6.
160. Yanling W, Duo G, Zuojun G, Zhongqiang S, Yankai W, Shan L, et al. Radiomics Nomogram Analyses for Differentiating Pneumonia and Acute Paraquat Lung Injury. *Sci Rep* [Internet]. 2019;9(1):1–9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-50886-7.pdf>
161. Su Y, Liu W, Dong G, Qian Z, Gurram N, Liu E, et al. Investigation of simple, objective, and effective indicators for predicting acute paraquat poisoning outcomes. *Toxicol Ind Health*. 2020;36(6):417–26.

162. Barrón Cuenca J, Tirado N, Vikström M, Lindh CH, Stenius U, Leander K, et al. Pesticide exposure among Bolivian farmers: associations between worker protection and exposure biomarkers. *J Expo Sci Environ Epidemiol* [Internet]. 2020;30(4):730–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41370-019-0128-3>
163. Baharuddin MRB, Sahid IB, Noor MABM, Sulaiman N, Othman F. Pesticide risk assessment: A study on inhalation and dermal exposure to 2,4-D and paraquat among Malaysian paddy farmers. *J Environ Sci Heal - Part B Pestic Food Contam Agric Wastes* [Internet]. 2011;46(7):600–7. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/51485782_Pesticide_risk_assessment_A_study_on_inhalation_and_dermal_exposure_to_24-D_and_paraquat_among_Malaysian_paddy_farmers
164. Fortenberry GZ, Beckman J, Schwartz A, Prado JB, Graham S, Higgins S, et al. Magnitude and characteristics of acute paraquat- and diquat- related illnesses in the US: 1998–2013. *Env Res* [Internet]. 2016;146:191–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4920265/pdf/nihms795125.pdf>
165. Kim J, Ko Y, Lee WJ. Depressive symptoms and severity of acute occupational pesticide poisoning among male farmers. *Occup Environ Med*. 2013;70(5):303–9.
166. Liu JY, Liu QM, Guo YJ, Lin DJ. Risk factors for pulmonary fibrosis in patients with paraquat poisoning. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* . 2016;34(7):520–2.
167. Qui L, Deng Y. Paraquat poisoning in children. *Pediatr Emerg Care*. 2019;0(0):1–4.
168. Salguero Villadiego M, Martínez Sánchez M, Soria Sánchez M, García Rodríguez S, Repetto Kuhn G. Estudio histopatológico de las lesiones hepáticas inducidas por paraquat. *Cuad Med Forense* [Internet]. 2005;11(40):113–7. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/244951208_Estudio_histopatologico_de_las_lesiones_hepaticas_inducidas_por_paraquat
169. Hurtig AK, San Sebastian M, Soto A, Shingre A, Zambrano D, Guerrero W. Pesticide Use among Farmers in the Amazon Basin of Ecuador. *Arch Environ Health* [Internet]. 2003;58(4):223–8. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/8975822_Pesticide_Use_among_Farmers_in_the_Amazon_Basin_of_Ecuador
170. Yu L, Jian X, Zhang Z, Yi R, Ning Q, Wang K, et al. Clinical analysis of lower limb thrombosis caused by paraquat poisoning. *Ind Hyg Occup Dis*. 2018;36(1):58–60.
171. Jin K, Guo L, Shao M, Zhou S, Liu B. Intensity of hemoperfusion in acute paraquat-poisoned patients and analysis of prognosis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* . 2015;27(4):263–9.
172. Hoek W Van Der, Konradsen F. Risk factors for acute pesticide poisoning in Sri Lanka. *Trop Med Int Heal* [Internet]. 2005;10(6):589–596. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3156.2005.01416.x>
173. Li XH, Leng PB, Mao GC, Wang AH. Analysis of acute pesticide poisoning in Ningbo city from 2011 to 2016. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* . 2018;36(1):26–9.
174. Jenna K, Waggoner, Henneberger PK, Kullman GJ, Umbach DM, Kamel F, Freeman LEB, et al. Pesticide Use and Fatal Injury among Farmers in the Agricultural Health Study. *Int Arch Occup Env Heal*. 2013;86(2):177–87.
175. Hossain F, Ali O, D'Souza UJA, Saw Naing DK. Effects of pesticide use on semen quality among farmers in rural areas of Sabah, Malaysia. *J Occup Health* [Internet]. 2010;52(6):353–60. Disponible en: [47349608_Effects_of_Pesticide_Use_on_Semen_Quality_among_Farmers_in_Rural_Areas_of_Sabah_Malaysia](https://doi.org/10.1007/s14040-010-0010-0)
176. Gunatilake S, Seneff S, Orlando L. Glyphosate's synergistic toxicity in combination with other factors as a cause of chronic kidney disease of unknown origin. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2019;16(15). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6695815/pdf/ijerph-16-02734.pdf>
177. Lebov JF, Engel LS, Richardson D, Hogan SL, Hoppin JA SD. Pesticide use and risk of end-stage renal disease among licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Stud. *Occup Env Med* [Internet]. 2016;73(1):3–12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5342837/pdf/nihms851289.pdf>
178. Lebov JF, Engel LS, Richardson D, Hogan SL, Sandler DP, Hoppin JA, et al. Pesticide exposure and end-stage renal disease risk among wives of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Env Res* [Internet]. 2015;143(0 0):198–210. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4662544/pdf/nihms-733178.pdf>

179. Navarro CMO, López MA, Galbán PA, Amaya MD, Hernández S, Valdés RH, et al. The chronic kidney disease epidemic in el salvador: The influence of agrochemicals. *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. 2020;72(2):1–25. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/342534530_The_chronic_kidney_disease_epidemic_in_El_Salvador_the_influence_of_agrochemicals/link/5f0f107345851512999b28c6/download
180. Li B, He X, Sun Y, Li B. Developmental exposure to paraquat and maneb can impair cognition, learning and memory in Sprague-Dawley rats. *Mol Biosyst*. 2016;12(10):3088–97.
181. Chen L, Yoo SE, Na R, Liu Y, Ran Q. Cognitive impairment and increased A^β levels induced by paraquat exposure are attenuated by enhanced removal of mitochondrial H₂O₂. *Neurobiol Aging*. 2012;33(2):432.e15-432.e26.
182. Chen L, Na R, Boldt E, Ran Q. NLRP3 inflammasome activation by mitochondrial reactive oxygen species plays a key role in long-term cognitive impairment induced by paraquat exposure. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2015;36(9):2533–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.018>
183. Prihartono N, Kriebel D, Woskie S, Thetkathuek A, Sripaung N, Padungtod C, et al. Risk of aplastic anemia and pesticide and other chemical exposures. *Asia-Pacific J Public Heal*. 2011;23(3):369–77.
184. Cha ES, Lee YK, Moon EK, Kim YB, Lee YJ, Jeong WC, et al. Paraquat application and respiratory health effects among South Korean farmers. *Occup Environ Med* [Internet]. 2012;69(6):398–403. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/51976826_Paraquat_application_and_respiratory_health_effects_among_South_Korean_farmers
185. Koureas M, Rachiotis G, Tsakalof A HC. Increased frequency of rheumatoid arthritis and allergic rhinitis among pesticide sprayers and associations with pesticide use. *Int J Env Res Public Heal* [Internet]. 2017;14(8). Disponible en: <http://europepmc.org/article/PMC/5580569>
186. Chatzi L, Alegakis A, Tzanakis N, Siafakas N, Kogevinas M, Lionis C. Association of allergic rhinitis with pesticide use among grape farmers in Crete, Greece. *Occup Environ Med* [Internet]. 2007;64(6):417–21. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/6617069_Association_of_allergic_rhinitis_with_pesticide_use_among_grape_farmers_in_Crete_Greece
187. Myzabella N, Fritschi L, Merdith N, El-Zaemey S, Chih H, Reid A. Occupational health and safety in the palm oil industry: A systematic review. *Int J Occup Environ Med* [Internet]. 2019;10(4):159–73. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/336287036_Occupational_Health_and_Safety_in_the_Palm_Oil_Industry_A_Systematic_Review
188. Schenker MB, Stoecklin M, Lee K, Lupercio R, Zeballos RJ, Enright P et al. Pulmonary function and exercise-associated changes with chronic low-level paraquat exposure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(7):773–9.
189. Valcin M, Henneberger PK, Kullman GJ, Umbach DM, London SJ AM. Chronic bronchitis among non-smoking farm women in the agricultural health study. 2007;49(5):574–83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2074236/>
190. Jiang M, Wang J, Gu S, Cai N, Liu Y, Zhang Q, et al. Clinical features and prognosis analysis of the elderly and youth patients with acute severe poisoning. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu 190 Yi Xue* [Internet]. 2018 [citado el 1 de noviembre de 2021];30(8):790–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30220283/>
191. Alexander M, Koutros S, Bonner MR, Barry KH, Alavanja MCR, Andreotti G, et al. Pesticide use and LINE-1 methylation among male private pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Epigenetics* [Internet]. 2017;3(2):1–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5804545/pdf/dvx005.pdf>
192. Park SK, Kang D, Beane-Freeman L, Blair A, Hoppin JA, Sandler DP, et al. Cancer incidence among paraquat exposed applicators in the agricultural health study: Prospective cohort study. *Int J Occup Environ Health* [Internet]. 2009;15(3):274–81. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/26712935_Cancer_Incidence_Among_Paraquat_Exposed_Applicators_in_the_Agricultural_Health_Study_A_Prospective_Cohort_Study
193. Ferri GM, Specchia G, Mazza P, Ingravallo G, Intranuovo G, Guastadisegno CM, et al. Risk of lymphoma subtypes by occupational exposure in Southern Italy. *J Occup Med Toxicol* [Internet]. 2017;12(1):1–10. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/321262250_Risk_of_lymphoma_subtypes_by_occupational_exposure_in_Southern_Italy

194. Monge P, Wesseling C, Guardado J, Lundberg I, Ahlbom A, Cantor KP, et al. Parental occupational exposure to pesticides and the risk of childhood leukemia in Costa Rica. *Scand J Work Environ Heal* [Internet]. 2007;33(4):293–303. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/6121708_Parental_occupational_exposure_to_pesticides_and_the_risk_of_childhood_leukemia_in_Costa_Rica
195. Lee WJ, Colt JS, Heineman EF, McComb R, Weisenburger DD, Lijinsky W, et al. Agricultural pesticide use and risk of glioma in Nebraska, United States. *Occup Environ Med* [Internet]. 2005;62(11):786–92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1740883/pdf/v062p00786.pdf>
196. Andreotti G, Beane Freeman LE, Shearer JJ, Lerro CC, Koutros S, Parks CG, et al. Occupational pesticide use and risk of renal cell carcinoma in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2020;128(6):1–10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7292387/pdf/ehp6334.pdf>
197. Spiewak R. Pesticides as a cause of occupational skin diseases in farmers. *Soc Work Educ* [Internet]. 2002;21(1):117–23. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/11913614_Pesticides_as_a_cause_of_occupational_skin_diseases_in_farmers
198. Yu H, Lee C, Jee S, Ho C, Guo Y. Environmental and occupational skin diseases in Taiwan. *J Dermatol*. 2001;28(11):628–31.
199. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. Resúmenes de Salud Pública - Diazinon. Resúmenes de Salud Pública - Diazinón. 2016.
200. United States Environmental Protection Agency. Registration Review –Preliminary Problem Formulation for Ecological Risk and Environmental Fate, Endangered species and Drinking Water Assessments for Diazinon (PC Code 057801; DP Barcode D349527). 2008;1–41. Disponible en: https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-057801_26-Mar-08_a.pdf
201. Judge SJ, Savy CY, Campbell M, Dodds R, Gomes LK, Laws G, et al. Mechanism for the acute effects of organophosphate pesticides on the adult 5-HT system. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2016;245:82–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2015.12.014>
202. Slager RE, Poole JA, LeVan TD, Sandler DP, Alavanja MCR, Hoppin JA. Rhinitis associated with pesticide exposure among commercial pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med* [Internet]. 2009;66(11):718–24. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/24203785_Occupational_Rhinitis_is_Associated_with_Pesticide_Exposure_Among_Commercial_Pesticide_Applicators_in_the_Agricultural_Health_Study
203. Rodríguez S, Mallet J, Laborde A. Intoxicación aguda por diazinón en niños. *Arch Pediatr Urug* [Internet]. 2007;78(1):011–4. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v78n1/v78n1a03.pdf>
204. Alavanja MCR, Hofmann JN, Lynch CF, Hines CJ, Barry KH, Barker J, et al. Non-Hodgkin lymphoma risk and insecticide, fungicide and fumigant use in the agricultural health study. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4206281/pdf/pone.0109332.pdf>
205. De Roos AJ, Schinasi LH, Miligi L, Cerhan JR, Bhatti P, 't Mannetje A, et al. Occupational insecticide exposure and risk of non-Hodgkin lymphoma: A pooled case-control study from the InterLymph Consortium. *Int J Cancer*. 2021;149(10):1768–86.
206. De Roos AJ, Zahm SH, Cantor KP, Weisenburger DD, Holmes FF, Burmeister LF, et al. Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. *Occup Environ Med* [Internet]. 2003;60(9):1–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1740618/pdf/v060p00e11.pdf>
207. Odutola MK, Benke G, Fritschi L, Giles GG, van Leeuwen MT, Vajdic CM. A systematic review and meta-analysis of occupational exposures and risk of follicular lymphoma. *Environ Res* [Internet]. 2021;197. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110887>
208. Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, Friesen MC, Alavanja MC, Blair A, et al. Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med* [Internet]. 2015;72(10):736–44. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/279967771_Organophosphate_insecticide_use_and_cancer_incidence_among_spouses_of_pesticide_applicators_in_the_Agricultural_Health_Study

209. Pahwa P, Karunanayake CP, Dosman JA, Spinelli JJ, McLaughlin JR. Soft-tissue sarcoma and pesticides exposure in men: Results of a canadian case-control study. *J Occup Environ Med* [Internet]. 2011;53(11):1279–86. Disponible en: <http://www.occupationalcancer.ca/wp-content/uploads/2012/05/Pahwa-2011-STS-and-pesticide-exposure-in-men.pdf>
210. Savy CY, Fitchett AE, McQuade R, Gartside SE, Morris CM, Blain PG, et al. Low-level repeated exposure to diazinon and chlorpyrifos decrease anxiety-like behaviour in adult male rats as assessed by marble burying behaviour. *Neurotoxicology*. 2015;50:149–56.
211. Savy CY, Fitchett AE, Blain PG, Morris CM, Judge SJ. Gene expression analysis reveals chronic low level exposure to the pesticide diazinon affects psychological disorders gene sets in the adult rat. *Toxicology* [Internet]. 2018;393:90–101. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2017.11.006>
212. Jaacks LM, Diao N, Calafat AM, Ospina M, Mazumdar M, Ibne Hasan MOS, et al. Association of prenatal pesticide exposures with adverse pregnancy outcomes and stunting in rural Bangladesh. *Environ Int* [Internet]. 2019;133(October):105243. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105243>
213. Saldana TM, Basso O, Hoppin JA, Baird DD, Knott C, Blair A, et al. Pesticide exposure and self-reported gestational diabetes mellitus in the agricultural health study. *Diabetes Care* [Internet]. 2008;148(4):825–32. Disponible en: Pesticide Exposure and Self-Reported Gestational Diabetes %0AMellitus in the Agricultural Health Study
214. Li AJ, Chen Z, Lin TC, Buck Louis GM, Kannan K. Association of urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid insecticides, and phenoxy herbicides with endometriosis. *Environ Int* [Internet]. 2020;136(December 2019):105456. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105456>
215. Morteza Z, Mousavi SB, Baghestani MA, Aitio A. An assessment of agricultural pesticide use in Iran, 2012-2014. *J Environ Heal Sci Eng* [Internet]. 2017;15(1):1–8. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5404313/pdf/40201_2017_Article_272.pdf
216. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs evaluate DDT, lindane, and 2,4-D. 2015;(June):2. Disponible en: http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2015/pdfs/pr236_E.pdf
217. United States Environmental Protection Agency. 2,4-D [Internet]. [citado el 1 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/24-d>
218. Carcinogens E. Agent Orange and Cancer. *Oncol Forum*. 2003;7(1):9–10.
219. Hoenemeyer LA. Urologic cancer risks for veterans exposed to Agent Orange. *Urol Nurs*. 2013;33(2).
220. Ansbaugh N, Shannon J, Mori M, Farris P, M. AG. AGENT ORANGE AS A RISK FACTOR FOR HIGH-GRADE PROSTATE CANCER. *Bone* [Internet]. 2013;21199(13):2399–404. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
221. Chamie K, DeVere White RW, Lee D, Ok JH, Ellison LM. Agent Orange exposure, Vietnam War veterans, and the risk of prostate cancer. *Cancer* [Internet]. 2008;113(9):2464–70. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cncr.23695>
222. Shah SR, Freedland SJ, Aronson WJ, Kane CJ, Presti JC, Amling CL, et al. Exposure to Agent Orange is a significant predictor of prostate-specific antigen (PSA)-based recurrence and a rapid PSA doubling time after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2009;103(9):1168–72.
223. Yi SW, Ohrr H, Hong JS, Yi JJ. Agent orange exposure and prevalence of self-reported diseases in Korean Vietnam veterans. *J Prev Med Public Heal* [Internet]. 2013;46(5):213–25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3796647/pdf/jpmph-46-213.pdf>
224. Mescher C, Gilbertson D, Randall NM, Tarchand G, Tomaska J, Baumann Kreuziger L, et al. The impact of Agent Orange exposure on prognosis and management in patients with chronic lymphocytic leukemia: a National Veteran Affairs Tumor Registry Study. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2018;59(6):1348–55. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1375109>

225. Yi SW, Ohrr H. Agent orange exposure and cancer incidence in Korean Vietnam veterans: A prospective cohort study. *Cancer* [Internet]. 2014;120(23):3699–706. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cncr.28961>
226. Yi SW, Ryu SY, Ohrr H, Hong JS. Agent orange exposure and risk of death in Korean Vietnam veterans: Korean veterans health study. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2014;43(6):1825–34. Disponible en: https://watermark.silverchair.com/dyu183.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAr8wggK7BgkqhkiG9w0BBWagggK-sMIICqAIBADCCAqEGCSqGSIb3DQEHATAeBgIghkgBZQMEAS4wEQQMmkd1z7SSKfeyA5taAgEQgllCcoLB39aCfBzNUkyB-sIEmpfphXjeL-HVzNVALIOYIs79wZJ84
227. Bumma N, Nagasaka M, Hemingway G, Miyashita H, Chowdhury T, Kim S, et al. Effect of Exposure to Agent Orange on the Risk of Monoclonal Gammopathy and Subsequent Transformation to Multiple Myeloma: A Single-Center Experience From the Veterans Affairs Hospital, Detroit. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2020;20(5):305–11.
228. Ola Landgren M, Shim YK, Michalek J, Rene Costello M, Burton, MT, Norma Ketchum, MS, Katherine R. Calvo, MD, PhD, Neil Caporaso M ER, et al. Agent Orange Exposure and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Ranch Hand Veteran Cohort Study. *Physiol Behav* [Internet]. 2015;1(8):1061–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5701511/pdf/nihms916029.pdf>
229. Dalsager L, Christensen LE, Kongsholm MG, Kyhl HB, Nielsen F, Schoeters G, et al. Associations of maternal exposure to organophosphate and pyrethroid insecticides and the herbicide 2,4-D with birth outcomes and anogenital distance at 3 months in the Odense Child Cohort. *Reprod Toxicol*. 2018;76:53–62.
230. Greenlae AR, Ellis TM, Berg RL. Low-dose agrochemicals and lawn-care pesticides induce developmental toxicity in murine preimplantation embryos. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2004;112(6):703–9. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/8582995_Low-Dose_Agrochemicals_and_Lawn-Care_Pesticides_Induce_Developmental_Toxicity_in_Murine_Preimplantation_Embryos/link/57adc1e208ae0932c976bc4b/download
231. Butinof M, Lerda D. Valoración de la exposición a plaguicidas en cultivos extensivos de Argentina y su potencial impacto sobre la salud. 2017;(November 2018):7–15. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/328094397_Valoracion_de_la_exposicion_a_plaguicidas_en_cultivos_extensivos_de_Argentina_y_su_potencial_impacto_sobre_la_salud
232. Green RM, Abdelghani AA. Effects of long-term exposure of the red swamp crawfish *Procambarus clarkii* to a mixture of two herbicides, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and monosodium methanearsonate, and associated human health risks. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2004;1(2):124–31. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/7085605_Effects_of_Long-Term_Exposure_of_the_Red_Swamp_Crawfish_Procambarus_clarkii_to_a_Mixture_of_Two_Herbicides_24-Dichloro-phenoxyacetic_Acid_and_Monosodium_Methanearsonate_and_Associated_Human_Health_Ris
233. Hou L, Andreotti G, Baccarelli AA, Savage S, Hoppin JA, Sandler DP, et al. Lifetime pesticide use and telomere shortening among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2013;121(8):919–24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3734498/pdf/ehp.1206432.pdf>
234. Metayer C, Colt JS, Buffler PA, Reed HD, Selvin S, Crouse V, et al. Exposure to herbicides in house dust and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Expo Sci Environ Epidemiol* [Internet]. 2013;23(4):363–70. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/jes2012115.pdf>
235. Kaur N, Starling AP, Calafat AM, Sjodin A, Noemie Clouet- Foraison Lawrence M, Dola Giuseppina Imperatore Elizabeth T Jensen, Jean M Lawrence Maria Ospina CP, Kyla Taylor, Christine Turley, Dana Dabelea LMJ. Longitudinal Association of Biomarkers of Pesticide Exposure with Cardiovascular Disease Risk Factors in Youth With Diabetes Mellitus. *Circulation* [Internet]. 2014;130(17):1532–58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6982582/pdf/nihms-1545371.pdf>
236. Schreinemachers DM. Perturbation of lipids and glucose metabolism associated with previous 2,4-D exposure: A cross-sectional study of NHANES III data, 1988-1994. *Environ Heal A Glob Access Sci Source* [Internet]. 2010;9(1):1–14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2848015/pdf/1476-069X-9-11.pdf>
237. Hoppin J, Gerr F. Licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. 2017;90(8):849–57.
238. Bharadwaj L, Dhama K, Schneberger D, Stevens M, Renaud C, Ali A. Altered gene expression in human hepatoma HepG2 cells exposed to low-level 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and potassium nitrate. *Toxicol Vitro*. 2005;19(5):603–19.

239. Brand RM, Pike J, Wilson RM, Charron AR. Sunscreens containing physical UV blockers can increase transdermal absorption of pesticides. *Toxicol Ind Health* [Internet]. 2003;19(1):9–16. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/8252109_Sunscreens_containing_physical_UV_blockers_can_increase_transdermal_absorption_of_pesticides
240. Arbuckle TE, Burnett R, Cole D, Teschke K, Dosemeci M, Bancej C, et al. Predictors of herbicide exposure in farm applicators. *Int Arch Occup Environ Health*. 2002;75(6):406–14.
241. Arcury TA, Grzywacz JG, Barr DB, Tapia J, Chen H, Quandt SA. Pesticide urinary metabolite levels of children in Eastern North Carolina farmworkers households. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2007;115(8):1254–60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1940070/pdf/ehp0115-001254.pdf>
242. Zuanazzi NR, Ghisi N de C, Oliveira EC. Analysis of global trends and gaps for studies about 2,4-D herbicide toxicity: A scientometric review. *Chemosphere* [Internet]. 2020;241. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0045653519322556?token=D8A010C23F806D31632153521FFA90107D2C25D14B9F759E8AD4520E11C8E02A69948D8EB0E4393693E6C0E6761ACA5&originRegion=us-east-1&originCreation=20220129024538>
243. United States Environmental Protection Agency. Reregistration Eligibility Decision for Terbufos. ... I Pomerantz (Environmental Prot Agency, Off... [Internet]. 2006; Disponible en: <http://www.epa.gov/opp00001/methods/atmpmethods/QC-23-01.pdf>
244. Matich EK, Laryea JA, Seely KA, Stahr S, Su LJ, Hsu PC. Association between pesticide exposure and colorectal cancer risk and incidence: A systematic review. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. 2021;219:112327. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112327>
245. Yang KJ, Lee J, Park HL. Organophosphate pesticide exposure and breast cancer risk: A rapid review of human, animal, and cell-based studies. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020;17(14):1–29. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/342935227_Organophosphate_Pesticide_Exposure_and_Breast_Cancer_Risk_A_Rapid_Review_of_Human_Animal_and_Cell-Based_Studies
246. Engel LS, Werder E, Satagopan J, Blair A, Hoppin JA, Koutros S, et al. Insecticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2017;125(9):1–10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5915194/pdf/EHP1295.pdf>
247. Bonner M, Williams B, Rusiecki J, Blair A, Freeman LB, Hoppin J. Occupational Exposure to Terbufos and the Incidence of Cancer in the Agricultural Health Study. *Epidemiology* [Internet]. 2007;18(5):S148–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2935663/pdf/nihms-232228.pdf>
248. Koutros S, Beane Freeman LE, Lubin JH, Heltshe SL, Andreotti G BK. Risk of total and aggressive prostate cancer and pesticide use in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2013;177(1):59–74. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/233745244_Risk_of_Total_and_Aggressive_Prostate_Cancer_and_Pesticide_Use_in_the_Agricultural_Health_Study/link/551a9104cf26cbb81a2f2ce/download
249. Andreotti G, Koutros S, Berndt SI, Hughes Barry K, Hou L, Hoppin JA, et al. The interaction between pesticide use and genetic variants involved in lipid metabolism on prostate cancer risk. *J Cancer Epidemiol* [Internet]. 2012;2012. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3419400/pdf/JCE2012-358076.pdf>
250. Karami S, Andreotti G, Koutros S, Barry KH, Moore LE, Han S, et al. Pesticide exposure and inherited variants in vitamin d pathway genes in relation to prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2013;22(9):1557–66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3773544/pdf/nihms502500.pdf>
251. Shrestha S, Parks CG, Umbach DM, Richards-Barber M, Hofmann JN, Chen H, et al. Pesticide use and incident Parkinson's disease in a cohort of farmers and their spouses. *Environ Res*. 2020;191(August):110186.
252. International Agency on Research on Cancer. Monographs evaluate pentachlorophenol and some related compounds. *World Heal Organ* [Internet]. 2016;(October):2–3. Disponible en: https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/Volume-117_news-item.pdf
253. United States Environmental Protection Agency. Reregistration Eligibility Decision (RED) for Diuron. 2020;148:148–62. Disponible en: https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/diuron_red-2.pdf

254. Fournier ML, Echeverría-Sáenz S, Mena F, Arias-Andrés M, de la Cruz E, Ruepert C. Risk assessment of agriculture impact on the Frío River watershed and Caño Negro Ramsar wetland, Costa Rica. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. 2018;25(14):13347–59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-016-8353-y>
255. Mendez A, Castillo LE, Ruepert C, Hungerbuehler K, Ng CA. Tracking pesticide fate in conventional banana cultivation in Costa Rica: A disconnect between protecting ecosystems and consumer health. *Sci Total Environ*. 2018;613–614:1250–62.
256. Almeida MB, Madeira TB, Watanabe LS, Meletti PC, Nixdorf SL. Pesticide Determination in Water Samples from a Rural Area by Multi-Target Method Applying Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *J Braz Chem Soc* [Internet]. 2019;30(8):1657–66. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/jbchs/a/mDw7kfVyPBnWYH4yzc5LL3Q/?format=pdf&lang=en>
257. Calegari RP, Mendes KF, Martins BC, Pimpinato RF, Baptista AS, Tornisielo VL. Removal of diuron and hexazinone from public water supply using a filter system. *Planta Daninha* [Internet]. 2018;36. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/jpd/a/JVWq9nHpNT95Mk7ncYcTt9G/?format=pdf&lang=En>
258. Jonsson CM, Moura MAM, Ferracini VL, Paraíba LC, Assalin MR, Queiroz SCN. Bioconcentrations of herbicides used in sugarcane crops in tilapia (*Oreochromis niloticus*) and the risk for human consumption. *Heliyon* [Internet]. 2019;5(8):e02237. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2405844019358979?token=DA7EADD0AE9EE2CD503A5C89B282D5F67DD6F0471EFD61AEEB2677AE0E3A2E307642F5CFE508727A477AC638BB2278C6&originRegion=us-east-1&originCreation=20211202052950>
259. Mohammed AM, Karttunen V, Huuskonen P, Huovinen M, Auriola S, Vähäkangas K. Transplacental transfer and metabolism of diuron in human placenta. *Toxicol Lett*. 2018;295(June):307–13.
260. United States Environmental Protection Agency. Chlorpyrifos. Proposed Interim Registration Review Decision Case Number 0100. December 2020. 2020;Docket Num(EPA-HQ-OPP-2008-0850). Disponible en: <https://www.bing.com/search?q=Chlorpyrifos.+Proposed+Interim+Registration+Review+Decision+Case+Number+0100&cvid=e5760e3427e74eb3b94b964e901ca73d&aqs=edge..69i57j375j0j9&FORM=ANAB01&PC=ACTS>
261. Agencia para las Sustancias Tóxicas y Registro de enfermedades. ToxFAQsTM - Clorpirifos (Chlorpyrifos) [Internet]. [citado el 1 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts84.html
262. Kleinman M. Scientific Panel Review on Toxic Air Contaminant Findings on Chlorpyrifos [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.cdpr.ca.gov/docs/whs/pdf/chlorpyrifos_srp_findings.pdf
263. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic risks to Humans. Internal report 14/002. IARC Monographs [Internet]. 2014;(April 2014):1–60. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/interrep/14-002.pdf>
264. Liu HF, Ku CH, Chang SS, Chang CM, Wang IK, Yang HY, et al. Outcome of patients with chlorpyrifos intoxication. *Hum Exp Toxicol*. 2020;39(10):1291–300.
265. Curtis AC, Sattler B. Organophosphate insecticide exposure: A clinical consideration of chlorpyrifos regulation. *J Am Assoc Nurse Pract* [Internet]. 2018;30(5):299–304. Disponible en: <https://nursing.ceconnection.com/ovid-files/01741002-201805000-00009.pdf>
266. Colborn T. A case for revisiting the safety of pesticides: A closer look at neurodevelopment. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2006;114(1):10–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1332649/pdf/ehp0114-000010.pdf>
267. Hosein Mohimani, Alexey Gurevich, Alla Mikheenko, Neha Garg, Louis-Felix Nothias, Akihiro Ninomiya, Kentaro Takada, Pieter C. Dorrestein³ and PAP. A 10-month prospective study of organophosphorus pesticide exposure and neurobehavioral performance among adolescents in Egypt. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139–48.
268. Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Harley K, Barr DB, Johnson C, et al. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2007;115(5):792–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1867968/pdf/ehp0115-000792.pdf>
269. Firmin S, Bahi-Jaber N, Abdennebi-Najar L. Food contaminants and programming of type 2 diabetes: Recent findings from animal studies. *J Dev Orig Health Dis* [Internet]. 2016;7(5):505–12. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/303952038_Food_contaminants_and_programming_of_type_2_diabetes_recent_findings_from_animal_studies

270. de Gavelle E, de Lauzon-Guillain B, Charles MA, Chevrier C, Hulin M, Sirot V, et al. Chronic dietary exposure to pesticide residues and associated risk in the French ELFE cohort of pregnant women. *Environ Int* [Internet]. 2016;92–93:533–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2016.04.007>
271. Atabila A, Phung DT, Hogarh JN, Fobil JN, Sadler R, Connell D, et al. Probabilistic health risk assessment of chlorpyrifos exposure among applicators on rice farms in Ghana. *Environ Sci Pollut Res*. 2021;
272. Perera FP, Rauh V, Whyatt RM, Tang D, Tsai WY, Bernert JT, et al. A summary of recent findings on birth outcomes and developmental effects of prenatal ETS, PAH, and pesticide exposures. *Neurotoxicology*. 2005;26(4 SPEC. ISS.):573–87.
273. De Cock M, Maas YGH, Van De Bor M. Does perinatal exposure to endocrine disruptors induce autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders? Review. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2012;101(8):811–8.
274. Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B, et al. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: The charge study. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2014;122(10):1103–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4181917/pdf/ehp.1307044.pdf>
275. Adam D, Friedman S. Pesticide use and colorectal cancer risk in the Agricultural Health Study. *Bone*. 2013;23(1):1–7.
276. Karunanayake CP, Spinelli JJ, McLaughlin JR, Dosman JA, Pahwa P MH. Hodgkin Lymphoma and Pesticides Exposure in Men: A Canadian Case-Control Study. *Agromedicine*. 2012;17(1):30–9.
277. Javeres MNL, Habib R, Laure NJ, Shah STA, Valis M, Kuca K, et al. Chronic exposure to organophosphates pesticides and risk of metabolic disorder in cohort from pakistan and cameroon. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021;18(5):1–13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7967685/pdf/ijerph-18-02310.pdf>
278. Leonel Javeres MN, Raza S, Judith N, Anwar F, Habib R, Batool S, et al. Mixture of Organophosphates Chronic Exposure and Pancreatic Dysregulations in Two Different Population Samples. *Front Public Heal* [Internet]. 2020;8(October):1–14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7655777/pdf/fpubh-08-534902.pdf>
279. Yuan X, Pan Z, Jin C, Ni Y, Fu Z, Jin Y. Gut microbiota: An underestimated and unintended recipient for pesticide-induced toxicity. *Chemosphere*. 2019;227:425–34.
280. De Long NE, Holloway AC. Early-life chemical exposures and risk of metabolic syndrome. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*[Internet]. 2017;10:101–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5370400/pdf/dms0-10-101.pdf>
281. Waheed S, Halsall C, Sweetman AJ, Jones KC, Malik RN. Pesticides contaminated dust exposure, risk diagnosis and exposure markers in occupational and residential settings of Lahore, Pakistan. *Environ Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2017;56:375–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2017.11.003>
282. Dayton SB, Sandler DP, Blair A, Alavanja M, Freeman LEB, Hoppin JA. Pesticide Use and Myocardial Infarction Incidence Among Farm Women in the Agricultural Health Study. 2010;52(7):693–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2927225/pdf/nihms226606.pdf>
283. Zago AM, Faria NMX, Fávero JL, Meucci RD, Woskie S, Fassa AG. Pesticide exposure and risk of cardiovascular disease: A systematic review. *Glob Public Health*. 2020;0(0):1–23.
284. Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, Lynch CF, Alavanja MCR, Sandler DP. Pesticides associated with wheeze among commercial pesticide applicators in the agricultural health study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2006;163(12):1129–37. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/7167860_Pesticides_associated_with_Wheeze_among_Commercial_Pesticide_Applicators_in_the_Agricultural_Health_Study
285. Zeljezic D, Vrdoljak AL, Lucas JN, Lasan R, Fucic A, Kopjar N, et al. Effect of occupational exposure to multiple pesticides on translocation yield and chromosomal aberrations in lymphocytes of plant workers. *Environ Sci Technol*. 2009;43(16):6370–7.
286. United States Environmental Protection Agency. Chlorothalonil. 1999; Disponible en: https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/reregistration/fs_PC-081901_1-Apr-99.pdf

287. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs programme on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 73, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1999.
288. Hao Y, Zhang H, Zhang P, Yu S, Ma D, Li L, et al. Chlorothalonil inhibits mouse ovarian development through endocrine disruption. *Toxicol Lett* [Internet]. 2019;303:38–47. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.12.011>
289. DA SILVA JN, Monteiro NR, Antunes PA, Favareto APA. Maternal and developmental toxicity after exposure to formulation of chlorothalonil and thiophanate-methyl during organogenesis in rats. *An Acad Bras Cienc* [Internet]. 2020;92(4):1–16. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/346940228_Maternal_and_developmental_toxicity_after_exposure_to_formulation_of_chlorothalonil_and_thiophanate-methyl_during_organogenesis_in_rats
290. Wang Y, Jin C, Wang D, Zhou J, Yang G, Shao K, et al. Effects of chlorothalonil, prochloraz and the combination on intestinal barrier function and glucolipid metabolism in the liver of mice. *J Hazard Mater* [Internet]. 2021;410(September):124639. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124639>
291. Narayanan KB, Ali M, Barclay BJ, Cheng Q, D'Abronzio L, Dornetshuber-Fleiss R, et al. Disruptive environmental chemicals and cellular mechanisms that confer resistance to cell death [Internet]. Vol. 36, *Carcinogenesis*. 2015. p. S89–110. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4565614/pdf/bgv032.pdf>
292. Lombardi C, Thompson S, Ritz B, Cockburn M, Heck JE. Residential proximity to pesticide application as a risk factor for childhood central nervous system tumors. *Environ Res*. 2021;197(January).
293. Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA, Beane Freeman LE, Cerhan JR, Katzmann JA, et al. Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood* [Internet]. 2009;113(25):6386–91. Disponible en: https://watermark.silverchair.com/zh802509006386.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_Ercy7D-m3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA-4wggPqBgkqhkiG9w0BBwagggPbMIID1wIBADCCA9AGCSqGS1b3DQEHATAeBglghkgB-ZQMEAS4wEQQMHIsv_rpzJzfhsgGKAgeQgIIIDoZpUBY67ss0YTIY4L4OK6AM1QEdb4ThgLW1T06GN
294. United States Environmental Protection Agency. Reregistration Eligibility Decision Thiophanate-Methyl. *Pestic Synth Handb* [Internet]. 2005;211. Disponible en: https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/reregistration/red_PC-102001_1-Nov-04.pdf
295. Bhandari G, Zomer P, Atreya K, Mol HGJ, Yang X, Geissen V. Pesticide residues in Nepalese vegetables and potential health risks. *Environ Res* [Internet]. 2019;172(March):511–21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.03.002>
296. Nougadère A, Sirot V, Cravedi JP, Vasseur P, Feidt C, Fussell RJ, et al. Dietary exposure to pesticide residues and associated health risks in infants and young children – Results of the French infant total diet study. *Environ Int* [Internet]. 2020;137:105529. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105529>
297. Venugopal D, Karunamoorthy P, Beerappa R, Sharma D, Aambikapathy M, Rajasekar K, et al. Evaluation of work place pesticide concentration and health complaints among women workers in tea plantation, Southern India. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2021;31(3):560–70.
298. Petrelli G, Figà-Talamanca I, Lauria L, Mantovani A. Spontaneous abortion in spouses of greenhouse workers exposed to pesticides. *Environ Health Prev Med* [Internet]. 2003;8(3):77–81. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/50833405_Spontaneous_Abortion_in_Spouses_of_Greenhouse_Workers_Exposed_to_Pesticides
299. Upadhyay J, Rana M, Bisht SS, Rana A, Durgapal S, Juyal V. Biomarker responses (Serum biochemistry) in pregnant female wistar rats and histopathology of their neonates exposed prenatally to pesticides. *Brazilian J Pharm Sci* [Internet]. 2019;55:1–9. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/334281654_Biomarker_responses_serum_biochemistry_in_pregnant_female_wistar_rats_and_histopathology_of_their_neonates_exposed_prenatally_to_pesticides
300. Zhou J, Xiong K, Yang Y, Ye X, Liu J, Li F. Deleterious effects of benomyl and carbendazim on human placental trophoblast cells. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2015;51:64–71. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0890623814003190?via%3Dihub>
301. Silva RC, Barros KA, Pavão AC. Carcinogenicidade do carbendazim e seus metabólitos. *Quim Nova* [Internet]. 2014;37(8):1329–34. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/qn/a/kmhjMQnKSgRwxZy4DLKpVQG/?format=pdf&lang=pt>

302. Ramwell CT, Johnson PD, Boxall ABA, Rimmer DA. Pesticide residues on the external surfaces of field crop sprayers: Occupational exposure. *Ann Occup Hyg* [Internet]. 2005;49(4):345–50. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/8081415_Pesticide_Residues_on_the_External_Surfaces_of_Field_Crop_Sprayers_Occupational_Exposure/link/0c960527679d17981c000000/download
303. Ramírez V, Cuenca P. Micronuclei frequency in lymphocytes of individuals occupationally exposed to pesticides. *Rev Biol Trop* [Internet]. 2001;49(1):1–8. Disponible en: https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/15321/7_Micronuclei_frequency_in_lymphocytes_of_individuals_occupationally_exposed_to_pesticides.pdf?sequence=1&isAllowed=y
304. Blanco Obando EE. CULTIVO DE PIÑA Y CONFLICTOS SOCIO-AMBIENTALES EN LA REGIÓN ATLÁNTICO/CARIBE, COSTA RICA. 2020;20(3):1–23. Disponible en: https://kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/84908/375330-Texto_del_articulo-541730-1-10-20201023.pdf?sequence=2&isAllowed=Y
305. Barraza D, Jansen K, van Wendel de Joode B, Wesseling C. Pesticide use in banana and plantain production and risk perception among local actors in Talamanca, Costa Rica. *Environ Res*. 2011;111(5):708–17.
306. Barraza D, Jansen K, van Wendel de Joode B, Wesseling C. Social movements and risk perception: Unions, churches, pesticides and bananas in Costa Rica. *Int J Occup Environ Health*. 2013;19(1):11–21.
307. Montiel-Segura MA. Use of agrochemicals in intensive pineapple production in Costa Rica. *Ciencias Nat*. 2015;15(25):183–95.
308. Montero Rojas M. Consecuencias ambientales y riesgos para la salud causados por el plaguicida Paraquat en Costa Rica. *Salud y Ambient* [Internet]. 2018;18(30):56–66. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6488776>
309. Córdoba Gamboa L, Solano Diaz K, Ruepert C, van Wendel de Joode B. Passive monitoring techniques to evaluate environmental pesticide exposure: Results from the Infant’s Environmental Health study (ISA). *Environ Res* [Internet]. 2020;184(February):109243. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/339125388_Passive_monitoring_techniques_to_evaluate_environmental_pesticide_exposure_Results_from_the_Infant’s_Environmental_Health_study_ISA/link/5e4cbc14a6fdccd965b0ca91/download
310. Durán-Quirós A, González-Lutz MI, Vargas-Hernández G, Mora-Acedo D. Situaciones de riesgo potencial relacionadas con la aplicación de agroquímicos en los sistemas hortícolas. *Agron Costarric* [Internet]. 2017;41(2):67–77. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/ac/v41n2/0377-9424-ac-41-02-67.pdf>
311. Polidoro BA, Dahlquist RM, Castillo LE, Morra MJ, Somarriba E, Bosque-Pérez NA. Pesticide application practices, pest knowledge, and cost-benefits of plantain production in the Bribri-Cabécar Indigenous Territories, Costa Rica. *Environ Res*. 2008;108(1):98–106.
312. García N. La contaminación del agua superficial y de consumo humano por los plaguicidas utilizados en las plantaciones de piña, de la cuenca media alta y alta de Río Frío en el Cantón de Guatuso de Alajuela y los efectos en la salud. 2013;pp.242. Disponible en: <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/handle/123456789/1875>
313. Vindas R, Ortiz F, Ramírez V CP. Genotoxicidad de tres plaguicidas utilizados en la actividad bananera de Costa Rica. *Rev Biol Trop* [Internet]. 2004;52(3):601–9. Disponible en: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-77442004000300022#:~:text=Genotoxicity of three pesticides used in Costa Rican,with the single-cell gel electrophoresis technique %20comet assay%29](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-77442004000300022#:~:text=Genotoxicity%20of%20three%20pesticides%20used%20in%20Costa%20Rican,with%20the%20single-cell%20gel%20electrophoresis%20technique%20comet%20assay%29).
314. Cuenca P, Ramírez V. Aberraciones cromosómicas en trabajadoras expuestas a plaguicidas. *Rev Biol Trop* [Internet]. 2004;52(3):623–8. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-77442004000300024
315. Ramírez V, Cuenca P. Daño del ADN en trabajadoras bananeras expuestas a plaguicidas en Limón, Costa Rica. *Rev Biol Trop* [Internet]. 2002;50(2):507–18. Disponible en: https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/11329/11_Daño_del_ADN_en_trabajadoras_expuestas_a_plaguicidas_en_Limón%2C_Costa_Rica.pdf?sequence=1&isAllowed=Y
316. van Wendel de Joode B, Mora AM, Lindh CH, Hernández-Bonilla D, Córdoba L, Wesseling C, et al. Pesticide exposure and neurodevelopment in children aged 6–9 years from Talamanca, Costa Rica. *Cortex* [Internet]. 2016;85(October):137–50. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/308276239_Pesticide_exposure_and_neurodevelopment_in_children_aged_6_to_9_years_from_Talamanca_Costa_Rica/link/580f9d2f08aea04bbcb5b2b/download

317. Barraza D, Jansen K, Wesseling C, Joode B van W de. Pesticide risk perceptions among bystanders of aerial spraying on bananas in Costa Rica. *Env Res* [Internet]. 2020;189. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7529952/pdf/nihms-1609921.pdf>
318. Castillo LE, Ruepert C, Solis E. Pesticide residues in the aquatic environment of banana plantation: Areas in the north Atlantic zone of Costa Rica. *Environ Toxicol Chem*. 2000;19(8):1942–50.
319. Mora AM, Hoppin JA, Córdoba L, Cano JC, Soto-Martínez M, Eskenazi B, et al. Prenatal pesticide exposure and respiratory health outcomes in the first year of life: Results from the infants' Environmental Health (ISA) study. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2020;225(January):113474. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1438463919308880?token=6D413E-A641E261FB0DB9511D9949EA58FF80738A93D19B36102A0FBCB0F82C6F18413D3FD866471B8EA7396C685B74B7&originRegion=us-east-1&originCreation=20211203033718>
320. Valcke M, Chaverri F, Monge P, Bravo V, Mergler D, Partanen T, et al. Pesticide prioritization for a case-control study on childhood leukemia in Costa Rica: A simple stepwise approach. *Environ Res*. 2005;97(3):335–47.
321. K. Steenlanda, A.M. Morab c, , D.B. Barra, J. Juncosd, N. Romane, and C. Wesselingb F. Organochlorine chemicals and neurodegeneration among elderly subjects in Costa Rica. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139–48.
322. Steenland K, Wesseling C, Román N, Quirós I, Juncos JL. Occupational pesticide exposure and screening tests for neurodegenerative disease among an elderly population in Costa Rica. *Environ Res*. 2013;120:96–101.
323. Santamaría-Ulloa C. El impacto de la exposición a plaguicidas sobre la Incidencia de Cáncer de mama. Evidencia de Costa Rica. *Población y Salud en Mesoamérica* [Internet]. 2009;7(1). Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/psm/article/view/1091/1152>
324. Fieten KB, Kromhout H, Heederik D, Van Wendel De Joode B. Pesticide exposure and respiratory health of indigenous women in Costa Rica. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2009;169(12):1500–6. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/41017093_Pesticide_Exposure_and_Respiratory_Health_of_Indigenous_Women_in_Costa_Rica
325. Partanen T, Monge P, Wesseling C. Revisión Causas y prevención del cáncer ocupacional (Causes and Prevention of Occupational Cancer). 2009;(1):195–205. Disponible en: <https://repositorio.binasss.sa.cr/repositorio/bitstream/handle/20.500.11764/1569/art03v51n4.pdf?sequence=1&isAllowed=Y>
326. *Environ Health Perspect*. Erratum: “Aerial Application of Mancozeb and Urinary Ethylene Thiourea (ETU) Concentrations among Pregnant Women in Costa Rica: The Infants' Environmental Health Study (ISA)”. *Env Heal Perspect*. 2014;122(12).
327. Buchanan S, Krantz A, Klempner S, Alvarado R, Wesseling C, Fernández E, et al. Use of a national reporting system for occupational injuries in Costa Rica. *Int J Occup Environ Health*. 2006;12(2):142–6.
328. Peña LM, Zuluaga AF. Protocolos de manejo en el paciente intoxicado [Internet]. Universidad de Antioquia. 2017. 240 p. Disponible en: http://ciemto.medicinaudea.co/system/comfy/cms/files/files/000/000/944/original/Protocolos_de_Manejo_del_Paciente_Intoxicado_Ebook_.pdf
329. Marín M, Berrouet M. Intoxicación por paraquat [Internet]. Vol. 30, *Revista CES Medicina*. 2016. p. 114–21. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v30n1/v30n1a13.pdf>
330. Ministerio de Salud Pública de República Dominicana. Guía diagnóstico y tratamiento de intoxicaciones agudas por plaguicidas. 2014;103–11. Disponible en: http://www.digepisalud.gob.do/docs/Vigilancia_Epidemiologica/Guia_de_Atencion/Guia_Intoxicaciones_Agudas_Plaguicidas_2014.pdf
331. Fernández DG, Mancipe LC, Fernández DC. Intoxicación por organofosforados [Internet]. Vol. 18. 2010. p. 84–92. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v18n1/v18n1a09.pdf>
332. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. Manejo clínico de la intoxicación aguda con pesticidas : prevención de conductas suicidas. 2012;4–16. Disponible en: https://www1.paho.org/hq/dmdocuments/INTOXI-CACION_SUICIDIO-lp-completo-R2.pdf?ua=1&ua=1

333. Peña LM, Zuluaga A. Protocolos de manejo del paciente odontológico medicamente comprometido [Internet]. Vol. 8, CES Odontología. 2017. 240 p. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/325994784_Protocolos_de_Manejo_del_Paciente_Intoxicado
334. Henao S, Arbelaez P. Sistema de Vigilancia Epidemiológica para Intoxicaciones Agudas por Plaguicidas. Boletín Epidemiológico. 2001;22(4).
335. Henao S, Arbelaez P. Situación epidemiológica de la intoxicación aguda por plaguicidas en el istmo centroamericano, 1992-2000. Boletín Epidemiológico. 2002;23(3).
336. Banco Mundial Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, (FAO), (IFAD) FI de DA. Género en Agricultura Manual sobre Agricultura y Desarrollo Rural. 2008; Disponible en: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/Manual_de_Genero_en_la_agricul
337. Subirós J. DIVERSIFICACION AGRICOLA EN LA PROVINCIA DE GUANACASTE. Pap Knowl Towar a Media Hist Doc [Internet]. 1967; Disponible en: http://www.mag.go.cr/congreso_agronomico_ix/A01-1277-82.pdf
338. Consejo Univesitario de la Universidad de Costa Rica. Pronunciamento sobre las consecuencias socioambientales de la producción y agroindustria de la piña en Costa Rica. 2018; Disponible en: https://www.cu.ucr.ac.cr/uploads/tx_ucruniversitycouncildatabases/pronouncement/pronun92.pdf
339. Maglianesi Sandoz MA. Desarrollo de las Piñeras en Costa Rica y sus Impactos sobre Ecosistemas Naturales y Agro-Urbanos. Biocenosis [Internet]. 2013;27(1–2):62–70. Disponible en: <https://investiga.uned.ac.cr/revistas/index.php/biocenosis/article/view/611/507>
340. Carazo E. CONDICIONES DE PRODUCCIÓN, IMPACTOS HUMANOS Y AMBIENTALES EN EL SECTOR PIÑA EN COSTA RICA. Oxfam Int [Internet]. 2016; Disponible en: https://www.oxfam.de/system/files/condiciones_laborales_y_ambientales_de_la_pina_en_costa_rica_-_mayo_2016.pdf
341. Ministerio de Salud. Manual de normas para el tratamiento de cáncer en Costa Rica [Internet]. 2014. Disponible en: https://www.imprentanacional.go.cr/editorialdigital/libros/textos_juridicos/manual_contra_el_cancer_edincr.pdf%0A
342. Asociación Costarricense de Oncólogos Médicos. Consenso del tratamiento farmacológico del cáncer del año 2021. 2021;
343. Codina JSJT, Álvarez CS. Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. Pediatría Integr [Internet]. 2016;20:390–400. Disponible en: https://cdn.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/xx06/04/n6-390-400_JoseSanchez.pdf
344. Vallderiola Serra F, Gaig Ventura C. Actualización en la enfermedad de Parkinson. Neurol Supl. 2006;2(1):10–8.
345. Vallejo Zambrano CR, Jiménez Jiménez RA, Morán Rodríguez VE, Gómez Chumo ME, Del Valle Pilay MB, Palma Moreno NJ. Síndrome de Parkinson: Revisión bibliográfica y actualización. Recimundo [Internet]. 2020;4(4):270–81. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7983623.pdf>
346. Marín D, Carmona H, Ibarra M. Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Rev la Univ Ind Santander Salud [Internet]. 2018;50(1):79–92. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3438/343854990009/html/>
347. Goel A, Aggarwal P. Review Article Pesticide poisoning. 2014;(July 2007):181–91.
348. Liu XW, Ma T, Li LL, Qu B, Liu Z. Predictive values of urine paraquat concentration, dose of poison, arterial blood lactate and APACHE II score in the prognosis of patients with acute paraquat poisoning. Exp Ther Med [Internet]. 2017;14(1):79–86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5488431/pdf/etm-14-01-0079.pdf>
349. Huang NC, Lin SL, Hung YM, Hung SY, Chung HM. Severity assessment in acute paraquat poisoning by analysis of APACHE II score. J Formos Med Assoc . 2003;102(11):782–7.
350. Jiao Fengjun, Zhu Wen, Wang Taoning, Yuan Yaying, Kang Kai, Minlong Liu. Analysis of risk factors for prognosis of patients with acute paraquat intoxication. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2015;27(11):906–10.

351. Lee JH, Hwang SY, Kim HR, Kim YW, Kang MJ, Cho KW, et al. Effectiveness of the sequential organ failure assessment, acute physiology and chronic health evaluation II, and simplified acute physiology score II prognostic scoring systems in paraquat-poisoned patients in the intensive care unit. *Hum Exp Toxicol* [Internet]. 2017;36(5):431–7. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/305038996_Effectiveness_of_the_sequential_organ_failure_assessment_acute_physiology_and_chronic_health_evaluation_II_and_simplified_acute_physiology_score_II_prognostic_scoring_systems_in_paraquat-poisoned_pati

Anexos

Anexo 1

Guía de la entrevista

DIAGNÓSTICO DE PERSONAS AFECTADAS POR PATOLOGÍAS, DOLENCIAS Y ACCIDENTES LABORALES VINCULADOS AL USO, EXPOSICIÓN, LIXIVIACIÓN, DISPERSIÓN, BIOACUMULACIÓN, CONSUMO INDIRECTO Y DIRECTO DE AGROQUÍMICOS EN COSTA RICA Y SUS TRATAMIENTOS MÁS COMUNES POR LA CCSS

Nombre del entrevistador	
Fecha de la entrevista	
Hora de inicio	
Hora de finalización	
Vía de la entrevista	() Virtual: Plataforma: Zoom () Presencial. Lugar: _____
Actor	() CCSS () Ministerio de Salud () Otro _____

Indicaciones

1. Presentarse con el participante.
2. Consideraciones éticas (grabación y otros)
3. Reiterarle al participante (a) no hay respuestas buenas o malas, (b) puede negarse a responder una pregunta si lo considera y (c) su respuesta puede ser “No sé”.
4. Leer cada una de las preguntas y conforme al contexto y dinámica de la técnica ampliar el conocimiento.
5. Agradecer el espacio.
6. En caso de que la persona desee tener los resultados de la investigación, solicitar el correo electrónico (esto solo se realizará en caso de que la persona así lo desee con el fin de socializar los hallazgos de este estudio) Correo electrónico para devolución de resultados _____

Preguntas

1. ¿Cuál ha sido su acercamiento/ abordaje/ experiencia sobre el tema de plaguicidas y salud?
2. De acuerdo con estas experiencias, cuáles impactos en la salud reconoce o vincula al uso de agroquímicos en Costa Rica (ya sea por población, cultivo, tipo de agroquímico utilizado etc.) ¿Cuáles son los eventos de salud / enfermedades asociadas a paraquat? (mencionar cada plaguicida)?
3. ¿Reconoce algún agroquímico de especial atención en el país?
4. ¿Conoce registros o bases de datos a las que tenga acceso y pueda compartir o que nos pueda recomendar sobre eventos en salud relacionados con plaguicidas?
5. ¿Qué evidencias científicas se encuentran disponibles a nivel país para este tema? ¿Conoce investigaciones/ publicaciones / u otras personas expertas sobre el uso de plaguicidas y los efectos en la salud de Costa Rica?
6. *Dependiendo del actor, ¿cuál es el tratamiento sugerido para estos eventos en salud? ¿Conoce sobre los tratamientos –que se utilizan en el país– aplicados a personas que se han intoxicado con plaguicidas o nos puede recomendar fuentes de consulta sobre este tema?

Anexo 2

Organización	Instancia	Estado	
Ministerio de salud:	Viceministerio de la Salud	Confirmada	Efectuada
	Protección al Ambiente Humano	Confirmada	Efectuada
	Unidad de Normalización de Servicios de Salud en Ambiente Humano Registro sustancias	Respuesta pendiente	
El Ministerio de Ambiente y Energía (MINAIE)	Dirección de Gestión de Calidad Ambiental- DIGECA Secretaría Técnica Nacional Ambiental-SETENA Tribunal Ambiental Administrativo Contraloría Ambiental	Respuesta pendiente	
Ministerio de Agricultura y Ganadería (MAG)	Servicio Fitosanitario del Estado	Respuesta pendiente	
Ministerio de Trabajo y Seguridad Social (MTSS)	Área de Agricultura/Consejo de Salud Ocupacional	Confirmada	Por efectuarse
Caja costarricense del Seguro social (CCSS)	Dirección de Farmacoepidemiología	Remitió a otra instancia	
	Centro Nacional de Control de Intoxicaciones (CNCI).	Respuesta pendiente	
Instituto Nacional de Seguros (INS)	Promoción y Prevención	Remitió a otra instancia	
Universidad de Costa Rica (UCR)	Instituto de Investigaciones en Salud (INISA)	Confirmada	Efectuada
	Centro de Investigación en Contaminación Ambiental (CI-CA)-Laboratorio de Análisis de Plaguicidas y Compuestos Orgánicos (LAPCO)	Confirmada	Efectuada
Universidad Nacional (UNA)	Laboratorio de Análisis de Residuos de Plaguicidas (LAREP) Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET)	Respuesta pendiente	-

Anexo 4

Artículos sobre tratamiento de las enfermedades relacionadas con plaguicidas a partir de la revisión global (Sección 1)

Con respecto a la revisión de literatura científica, solamente se mencionó tratamiento por intoxicación de plaguicidas para glifosato, paraquat y diazinón. A continuación, se presentan los principales hallazgos por cada plaguicida en mención.

GLIFOSATO

En la investigación realizada, respecto de la intoxicación aguda, mencionan como tratamiento el uso de esteroides para un caso de neumonía eosinofílica aguda en una mujer expuesta a este plaguicida (119).

Por otro lado, para el tratamiento de síntomas sistémicos con acidosis metabólica leve, se utilizó la reposición de suero bicarbonatado molar, además, se refiere el uso de fármacos presores para la hipotensión arterial (117).

Acerca de los casos de intoxicación intencional, se menciona como tratamiento el lavado gástrico y la administración de carbón activado (1 g/kg peso corporal), reposición hidroelectrolítica y aporte de expansores plasmáticos en los casos de hipotensión arterial severa (117).

PARAQUAT

La intoxicación aguda por paraquat generalmente es potencialmente grave, las cifras de mortalidad alcanzan el 80 % con ingesta por vía digestiva superior a 40 mg/kg. El tratamiento incluye descontaminación de la vía digestiva (carbón activado y/o tierra de batán por vía oral y extracción del tóxico mediante lavado gástrico).

Se ha recomendado no referir oxigenoterapia en cuanto la presión parcial de oxígeno en sangre arterial sea superior a 50mmHg. Además, se ha recomendado hidratación para mantener una función renal y evitar una insuficiencia renal prerrenal, suministrando también N-acetilcisteína si se demuestra lesión hepática. Para depuración del plaguicida se ha indicado la hemoperfusión con cartuchos de carbón activado, el cual ha demostrado un mejor aclaramiento del tóxico que con la hemodiálisis. En caso de no contar con dichas técnicas, se recomienda usar hemofiltración arteriovenosa continua o venovenosa continua. Dentro de las posibilidades terapéuticas están la utilización de radioterapia, anticuerpos antiParaquat, superóxido-dismutasa, vitaminas C y E2, Propofol y tratamiento inmunosupresor con corticosteroides y ciclofosfamida (151).

Otra investigación indica que la ingestión de paraquat suele producir inflamación de la garganta, lesiones corrosivas en el tracto gastrointestinal, necrosis renal, necrosis hepática y fibrosis pulmonar. Con la ingestión de paraquat debe evitarse la administración de oxígeno, ya que puede producir más fibrosis; los agentes inmunosupresores, por el contrario, han mejorado los resultados. Se recomienda descontaminación gástrica con bentonita, o Fuller, hemodiálisis y uso de N-Acetilcisteína. Se menciona incluso que en caso de una toxicidad pulmonar grave el único tratamiento sería el trasplante pulmonar, sin embargo, el pulmón trasplantado podría ser susceptible de daño debido a la redistribución del paraquat en el organismo (347).

Otro estudio reafirma que la administración excesiva de oxígeno es mejor evitarla dado que puede agravar la toxicidad del plaguicida (152). En First Affiliated Hospital of PR China Medical University (Shenyang, China) se estudiaron 194 pacientes con intoxicación aguda por paraquat hospitalizados entre abril de 2012 y enero de 2014, cuyo tratamiento incluyó lavado gástrico y catarsis (administración oral de 100 a 250 ml de manitol al 20%); mientras que para excluir el veneno absorbido se estableció hemoperfusión, hidratación y diuresis. Además, se aplicó terapia antioxidante en forma de aplicación de vitaminas C y E; y tratamientos sintomáticos y de apoyo, incluido el apoyo a la función de los órganos y la corrección del desequilibrio ácido-base y electrolítico (348).

Una investigación donde analizaron 58 registros de intoxicación por paraquat en adultos durante un periodo de 10 años reportó que el 44,8% de las personas que recibieron ventilación mecánica fallecieron, así como un 78.1% de los que recibieron hemoperfusión (349). A partir de registros clínicos de un Hospital de China de 2005-2015 se reportó el lavado gástrico como tratamiento a la intoxicación aguda por paraquat (350). Mientras que otro estudio de cohorte retrospectivo a partir de revisión de registros médicos de pacientes con intoxicación por paraquat (n=244) nos indica el uso de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) e indica que la tasa de mortalidad fue del 80.3 % (351).

Un reporte clínico en Colombia (2008) expone el caso de un hombre de 18 años sin antecedentes de patologías que consumió, por ingesta intencional, aproximadamente 80 ml de paraquat (formulación al 25%), lo cual le causó un síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) diagnosticado a partir de una radiografía de tórax. Se realizó una endoscopia digestiva alta, que mostró una quemadura de grado II en la hipofaringe del paciente. A partir de lo anterior, se le hizo un manejo con Sucralfate. El tratamiento incluyó lavado gástrico y tierra de Fuller –solución acuosa al 30%-. Finalmente, el paciente desarrolló compromiso pulmonar y renal, y requirió traslado a Cuidados Críticos Intensivos –UCI–, los cuales fueron manejados con pulso de ciclofosfamida a 15 mg/kg/día por 2 días, metilprednisolona 1g/día por 3 días y dexametasona 5 mg IV cada 6 horas por 5 días con una evolución clínica satisfactoria (153).

En Chile se obtuvo un reporte de caso por intoxicación aguda por paraquat –ingesta de 30 mL (138 mg/kg) por intención suicida. Se encontraron úlceras orales y faríngeas en el paciente. Se le realizó una tomografía computarizada de tórax que mostró foco de condensación pulmonar compatible con neumonía basal izquierda. Como parte del tratamiento se inició con hidratación parenteral, hemodiálisis, antibióticos empíricos y, finalmente, requirió ingresar a cuidados intensivos. Como parte del proceso, además se realizó endoscopia digestiva alta diferida (154).

Por su parte, se cuenta con un reporte de caso de Sudáfrica por intoxicación aguda por paraquat. Al quinto día, el paciente presenta múltiples lesiones hemorrágicas ulcerosas en boca y faringe, e insuficiencia respiratoria. A partir de este momento se le suministró antibióticos por vía intravenosa y suplementos de oxígeno. La insuficiencia respiratoria no mejoró y por tanto requirió ser trasladado a la unidad de cuidados intensivos para recibir soporte (155).

En una serie de casos, se reportaron dos intoxicaciones por ingesta de 10-15 ml de paraquat. Las personas afectadas presentaron dolor abdominal difuso, náuseas, vómitos y diarrea profusa. Uno de los casos presentó saturación arterial de 99 %. El tratamiento administrado fue N-acetilcisteína como antioxidante y descontaminación intestinal con carbón activado y tierra de Fuller. Aunado a ello, se le suministró sulfato de magnesio como purgante y abundante hidratación con glucosa al 5 %; además, se forzó diuresis con diuréticos de asa. Posteriormente, se realizó hemoperfusión con carbón activado (156).

En China, una investigación señaló la asociación entre fibrosis pulmonar en pacientes por intoxicación paraquat. En concreto, se revisaron 120 expedientes de pacientes entre 2012-2014; de estos, un 32.5 % fallecieron y el 44.2 % desarrollaron fibrosis pulmonar (166). También en China, se valoraron las intoxicaciones por paraquat en niños.

Se tomaron 123 registros del Departamento de Pediatría en el Segundo Hospital Universitario West China de la Universidad de Sichuan (2012-2017), de los cuales un 81.3 % fueron dados de alta. Se reportaron dos muertes; una de ellas se debió a insuficiencia respiratoria. En cuanto al protocolo de atención para aquellos pacientes que se presentaron dentro de las primeras 4 a 6 horas, se les realizó un lavado gástrico y descontaminación gastrointestinal. Además, se menciona el tratamiento de purificación de sangre –hemoperfusión, hemodiálisis, hemofiltración o recambio plasmático– administrado al 64.2 % y hemoperfusión a un 43.9 % (167).

DIAZINÓN

En el caso del plaguicida diazinón, se identificaron casos de intoxicación aguda en niños. El tratamiento utilizado fue atropina, con una mediana de cinco días (203).