



Universidad Internacional del Ecuador

Facultad de Ciencias de la Seguridad y Gestión de Riesgos

Escuela de Seguridad y Salud Ocupacional

**Trabajo para la titulación previa a la obtención de la Especialidad de Seguridad y
Salud Ocupacional con mención en Salud Ocupacional.**

Enfermedades crónicas asociadas a la exposición ocupacional de organofosforados en
trabajadores del sector agrario: revisión sistemática

Andrea Lissette Castro Vélez

Quito, diciembre 2019

Certificación y acuerdo de originalidad

Yo Andrea Lissette Castro Vélez declaro bajo juramento, que el trabajo aquí descrito es de mi autoría; que no ha sido presentado anteriormente para ningún grado o calificación profesional y que se ha consultado la bibliografía detallada.

Cedo mis derechos de propiedad intelectual a la Universidad Internacional del Ecuador, para que sea publicado y divulgado en internet, según lo establecido en la Ley de Propiedad Intelectual, reglamento y leyes.

Firma del autor

Yo César José D Pool Fernández certifico que conozco al autor del presente trabajo siendo él responsable exclusivo tanto de su originalidad y autenticidad, como de su contenido.

Firma del director de la tesis

Agradecimiento

Agradezco a Dios en primer lugar, por ser mi guía en cada uno de mis pasos y por colocar junto a mí a cada uno de ustedes que nunca dejaron de creer y confiar en mí y en mis objetivos, nada de esto hubiera sido posible sin su compañía.

Gracias a mi esposo Juan José por su comprensión, por todo su incondicional apoyo, por su inagotable motivación, por ser mi compañero de sueños y por recordarme siempre quien soy y de lo que soy capaz de lograr.

Gracias a mis hijos Henry Luis, Juan José e Isabella Charisse por su infaltable sonrisa, fuente de esperanza y energía que permite moverme cada día con el propósito de lograr mis metas.

Gracias a mis padres Mirian y Luis por ser los promotores de mis sueños y por la semilla de superación que han sembrado en mí, enseñándome a vivir la vida y mi profesión con honestidad y pasión.

Gracias a la Universidad Internacional del Ecuador por haber permitido formarme como especialista y en ella a las personas como el Dr. Luis Vásquez, la Dra Pamela Herrera y el Dr. Cesar D Pool que fueron partícipes directamente de este sueño cumplido.

Gracias a mis amigos Karol, Stalin y Marcia por acompañarme en este sendero concluido de experiencias y fomento de una amistad duradera.

Gracias a la vida por enseñarme que el gran tesoro de la tierra reside en la personalidad humana y que servir a la humanidad es la mejor obra de una vida

ENFERMEDADES CRÓNICAS ASOCIADAS A LA EXPOSICIÓN OCUPACIONAL DE ORGANOFOSFORADOS EN TRABAJADORES DEL SECTOR AGRARIO: REVISIÓN SISTEMÁTICA

CHRONIC DISEASES ASSOCIATED WITH THE OCCUPATIONAL EXPOSURE OF ORGANOPHOSPHATES IN AGRICULTURAL SECTOR WORKERS: SYSTEMATIC REVIEW

Andrea L. Castro Vélez

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DEL ECUADOR

Av. Simón Bolívar Av. Jorge Fernández

Correo electrónico del autor: andreitayjuanjo11@hotmail.com

Resumen

Los factores de riesgos laborales en el sector agrícola son diversos y sus consecuencias dependen del uso y nivel de exposición a los agentes contaminantes. Los plaguicidas son el principal producto de manipulación de los agricultores caracterizado por la toxicidad generada en su uso. Este trabajo tiene como fin, mediante una revisión sistemática de la literatura y análisis bibliométrico, sistematizar las principales enfermedades crónicas a consecuencia de la exposición ocupacional de compuesto organofosforados en el sector agrario. Bajo una búsqueda en las bases de datos Scopus y ScienceDirect se analizaron 41 documentos científicos. Se desarrolló un análisis sectorial, temporal, geográfico y análisis bibliométrico para la relación de variables en los documentos. Se encontraron relaciones en el uso y aparición de enfermedades crónicas neurológicas, cáncer y trastornos genéticos, reproductivos, metabólicos y cardiovasculares. Se presenta evidencia documental de cada una de las enfermedades y líneas de investigación futura para la temática.

Palabras claves: organofosforado, enfermedades crónicas, revisión de la literatura

Abstract

The occupational risk factors in the agricultural sector are diverse and their consequences depend on the use and level of exposure to pollutants. Pesticides are the main product of manipulation of farmers characterized by the toxicity generated in their use. This work aims, through a systematic review of the literature and bibliometric analysis, to systematize the main chronic diseases as a result of the occupational exposure of organophosphorus compounds in the agricultural sector. A search of the Scopus and ScienceDirect databases analyzed 41 scientific documents. A sectorial, temporal, geographic and bibliometric analysis for the relationship of variables in the documents was developed. Relations were found in the use and onset of chronic neurological diseases, cancer and genetic, reproductive, metabolic and cardiovascular disorders. Documentary evidence of each of the diseases and future research lines for the subject is presented.

Keywords: organophosphorus, chronic diseases, literature review

Contenido

Certificación y acuerdo de originalidad	i
Acuerdo de confidencialidad	¡Error! Marcador no definido.
Agradecimiento	vi
Resumen	vii
Abstract	viii
Introducción	1
Metodología	6
Resultados y discusión	8
Conclusiones y recomendaciones	17
Bibliografía	18

Introducción

La agricultura es un pilar fundamental para la continuidad de las actividades humana, y está enfocada principalmente a cubrir la demanda creciente, más rigurosa y específica de consumo de alimentos de la población, considerando las mayores exigencias enfatizadas en la calidad e inocuidad de los alimentos, prevención de riesgos en la salud y cuidado ambiental (Vervloet & Ribeiro, 2019). Pero durante la ejecución de las actividades laborales, la salud de los trabajadores se ve afectada por las diferentes exposiciones ambientales de su entorno, principalmente por el uso de una amplia gama de productos químicos, práctica común en el sector agrario (Badii & Varela, 2015). Los plaguicidas son el principal producto de manipulación de los agricultores caracterizado por la toxicidad generada en su uso (Tabares & López, 2011). La exposición de los trabajadores a este producto químico puede ser ocupacional o ambiental, donde los procesos de mezclado, carga, transporte y aplicación de pesticidas afectan en mayor proporción a los trabajadores del sector (Cruz & Placencia, 2019). Además, el desconocimiento de los riesgos asociados, falta de capacitación en la manipulación y equipos apropiados aumentan la vulnerabilidad de riesgos para la salud (Viteri, et al., 2018).

El sector agrario emplea alrededor de la mitad de la fuerza de trabajo en todo el mundo, siendo también el que registra mayor número de fallecimientos, lesiones y problemas de salud relaciones con la actividad laboral que ejecutan los trabajadores (Tejada C., et al., 2011). En datos estimados por la Organización Internacional del Trabajo (2015), cerca de 170000 trabajadores agrícolas fallecen en sus actividades, lo que significa que ellos tienen el doble de riesgos de accidentabilidad con muerte que el resto de los trabajadores de otros sectores. En el Ecuador, en el 2016 según datos del Instituto de Seguridad Social, el sector de agricultura, caza, silvicultura y pesca registró 2650 accidentes de trabajo, generando un aumento del 14,6% con respecto al año anterior. Este

aumento ha sido sostenido y por encima del 10% desde el 2014, siendo el único sector con ese comportamiento creciente (Gómez, et al., 2017).

Según la Organización Mundial de la Salud, las intoxicaciones no intencionadas matan aproximadamente a 355000 personas a nivel mundial. Esta tasa se concentra en países en vías de desarrollo donde ocurren dos tercios de las muertes, asociado principalmente a la exposición excesiva y el uso no apropiada de los productos químicos tóxicos (Badii & Varela, 2015). Este mismo organismo mundial estima que cada año existe un millón de intoxicaciones agudas por plaguicidas teniendo una letalidad de entre 0,4 y 1,9%, siendo en el área agrícola la de mayor ocurrencia (Espluga, 2001). De igual forma, una exposición constante en bajas dosis genera trastornos en la salud a medio y largo plazo, incluyendo enfermedades como cáncer, alteraciones del sistema nervios y reproductor (Bulat, et al., 2006). La gran parte de las intoxicaciones por plaguicidas carbamatos, organofosforados y organoclorados están en países en desarrollo, aunque tengan solo el uso del 20% de todos los plaguicidas a nivel mundial (García, 1998).

Con datos del Ecuador y considerando el tipo de lesión de los accidentes laborales, el envenenamiento, intoxicaciones e infecciones agudas ocupa es el 0,8% de los accidentes registrados, y para el 2016 alcanzaron 180 casos. Haciendo una comparativa con el histórico de registros se evidencia un alza del 21% con respecto al año anterior (Gómez, et al., 2017). Hay que considerar el no registro de las accidentes laborales y peor aún de enfermedades ocupaciones, dado que la mayoría de los trabajadores del sector agrario están dentro de estratos de pobreza o extrema pobreza lo que dificulta el acceso a servicios de salud y aumenta la vulnerabilidad y ocurrencias de accidentes laborales y enfermedades profesionales (Lantieri, et al., 2009).

La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura, (2015) citando a el Código de Conducta para el Manejo de Plaguicidas, establece que un plaguicida es “cualquier sustancia o mezcla de sustancias químicas o ingredientes biológicos destinados a repeler, destruir o controlar cualquier plaga o regular el crecimiento de las plantas” (pág. 9). Esta definición abarca todas las formas de plaguicidas en todos sus usos: domésticos, agrícola, de salud pública, veterinaria, forestal e industrial.

El Instituto Ecuatoriano de Normalización en su norma técnica NTE-INEN 1 838:98 define al plaguicida como una “sustancia química de origen natural o sintético u organismo vivo, sus sustancias y subproductos, que se utilizan solas, combinadas o en mezcla para la protección (combatir o destruir, repeler o mitigar, atenuar o interferir: virus, bacterias, hongos, nemátodos, ácaros, moluscos, insectos, plantas no deseadas, roedores, otros) de los cultivos y productos agrícolas(...)”, clasificándolos en viricidas, bactericidas, fungicidas, nematicidas, acaricidas, molusquericidas, insecticidas, herbicidas, rodenticidas y avicidas. La noma técnica NTE-INEN 1 898:1996 clasifica a los plaguicidas por su toxicidad en: (1) categoría Ia: extremadamente peligrosos; (2) categoría Ib: altamente peligrosos; (3) categoría II: moderadamente peligrosos; (4) categoría III: ligeramente peligrosos y; (4) categoría IV: no presentan riesgos.

Centrándose el análisis en los insecticidas cuyo uso está destinado a repeler y combatir insectos, el Código de Conducta para el Manejo de Plaguicidas de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura, los clasifica en: (1) organoclorados: endrín, aldrín, DDT, lindano, toxafeno; (2) organofosforados: paratión, clopyrifos, diazinon, diclorvos, malation, dimetoato; (3) carbamatos: aldicarb, carbofuran, propoxur, carbaril; (4) piretrinas y piretroides: resmetrina, bioresmetrina, aletrina, decametrina, permetrina; (5) otros: ivermectina.

Los compuestos organofosforados son ésteres del ácido fosfórico y de sus derivados (Weselak, et al., 2007) caracterizado por su acción de inhibir las enzimas con actividad esterásica. Este tipo de compuesto envenena a los insectos y mamíferos a causa de la fosforilación de la enzima acetilcolinesterasa (ACE) en las terminaciones nerviosas, provocando finalmente la alteración del impulso nervioso en los agentes (Fernández, et al., 2010). Estos compuestos químicos son volátiles y liposolubles (Weselak, et al., 2007), propiedades que facilitan su absorción y los convierte en elementos muy eficaces en el control de plagas, por lo que su uso se ha extendido a nivel mundial en los campos agrícolas, pero estos producen los mismos efectos nocivos en la salud en los trabajadores. Las consecuencias del contacto de los compuestos organofosforados con los trabajadores depende del nivel de toxicidad, tiempo y forma de exposición y vía de entrada en el organismo (Vale, 1998). El compuesto químico puede penetrar el organismo por inhalación, ingestión y por la piel (Fernández, et al., 2010). Se considera una intoxicación crónica cuando existe daño a la salud, pero su sintomatología no se presenta inmediatamente, y está motivada principalmente por: a) exposiciones prolongadas o repetidas por periodos de meses o años y, 2) ingestión/administración por vía parenteral de dosis repetidas de la sustancia (NTE-INEN 1 898:1996).

La intoxicación por los compuesto organofosforados, según Fernández, et al., (2010) genera tres cuadros clínicos: intoxicación aguda, síndrome intermedio y una neuropatía tardía. Las características de estos cuadros clínicos se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Características de los cuadros clínicos por intoxicación de compuestos organofosforados.

<i>Intoxicación aguda</i>	<i>Síndrome intermedio</i>	<i>Neuropatía tardía</i>
<i>Síndrome Colinérgico</i>		
<i>La aparición varía entre pocos minutos hasta doce horas posterior al contacto con el tóxico,</i>	<i>24 - 48 horas después de la exposición</i>	<i>Entre una a cuatro semanas después de la exposición aguda al tóxico.</i>
<i>Efector muscarínicos:</i> <i>Visión borrosa, miosis, hiperemia conjuntival, rinorrea, broncorrea, sialorrea, broncoespasmo, cianosis, diaforesis, náuseas, vómito, diarrea, cólico abdominal, incontinencia de esfínteres, bradicardia</i>	<i>Debilidad de los músculos proximales de las extremidades, flexores del cuello, lengua, faringe y músculos respiratorios, con compromiso de la función respiratoria, disminución o ausencia de los reflejos miotendinosos y craneales (principalmente el sexto).</i>	<i>Polineuropatía predominantemente motora, con manifestaciones de tipo sensorial, que afecta a los músculos distales de las extremidades que se manifiesta con debilidad ascendente, pero de predominio distal, ataxia, hipotrofia muscular, hiporreflexia en miembros inferiores, calambres, parestesias, dolor neuropático, e hipoestesia;</i>
<i>Efectos nicotínicos:</i> <i>Vasoconstricción periférica, Calambres, mialgias, fasciculaciones, debilidad, parálisis flácida, hiperglicemia</i>		
<i>Efectos sistema nervioso central</i> <i>Cefalea, ansiedad, confusión, irritabilidad, alteración del estado de conciencia, ataxia, depresión respiratoria, convulsiones</i>		

Fuente: (Fernández, et al., 2010).

A través de una búsqueda inicial en las principales bases de datos, se encontró que existen revisiones sistemáticas de la literatura referente a la temática, inicialmente centradas en las enfermedades causadas por los pesticidas (Sharp, et al., 1986; Al-Saleh, 1994; Gray & Hammitt, 2000; Aprea, et al., 2002; Carles, et al., 2017; Mostafalou & Abdollahi, 2017), y posterior a un análisis más focalizados en enfermedades ocupacional a causa de los compuestos organofosforados (Bardin, et al., 1994; Abou-Donia, 2003; Sánchez-Guerra, et al., 2011; Lasram, et al., 2014; Gangemi, Miozzi, et al., 2016), estos estudios se relacionan con enfermedades crónicas puntuales. No se encontró ningún

estudio que analice el nivel de intoxicación o presencia de enfermedades crónicas a causad de elementos organofosforados en la población agrícola del Ecuador, aún conociendo que es la actividad con mayor empleo de población.

Los factores de riesgos laborales en el sector agrícola son diversos y sus consecuencias dependen del uso y nivel de exposición a los agentes contaminantes. Este trabajo tiene como fin, mediante una revisión sistemática de la literatura y análisis bibliométrico, sistematizar las principales enfermedades crónicas a consecuencia de la exposición ocupacional de organofosforados en el sector agrario.

Metodología

Para esta investigación se consideró un enfoque metodológico replicable y sólido denominado Revisión Sistemática de la Literatura (Systematic Literature Review (SLR)), propuesto por Tranfield et al., (2003). Este enfoque permite desarrollar una búsqueda minuciosa y relevante de la literatura científica, identificar puntos destacables y establecer una trazabilidad de los resultados encontrados. Este estudio sigue las cinco fases propuestas por los autores: formulación de las preguntas de investigación, búsqueda de la literatura relevante, selección y evaluación documental, análisis y síntesis documental y presentación de resultados prioritarios.

Fase 1: Formulación de la pregunta de investigación: con el objetivo de establecer el alcance y enfoque de la investigación y considerando la literatura previa analizada se plantea la siguiente pregunta de investigación que responde al objeto de investigación: ¿cuáles son las principales enfermedades crónicas asociadas a la exposición ocupacional de organofosforados en trabajadores del sector agrario?

Fase 2: Búsqueda de la literatura relevante: con el objetivo de considerar todas las áreas convergentes en el tema de análisis y generar una búsqueda exhaustiva de la literatura científica, se establecen la cadena de búsqueda descrita en el Tabla 2.

Tabla 2: Criterios de búsqueda desarrollados para la investigación.

Foco de análisis	Palabras claves	Cadena de búsqueda	Buscador
<i>Enfermedades crónicas</i>	<i>“chronic diseases”</i>	<i>(“chronic diseases”) OR (“occupational”) AND (“hazard” OR “risk”)</i>	<i>Scopus ScienceDirect</i>
<i>Riesgos laborales</i>	<i>“occupational” “hazard” “risk”</i>	<i>AND (“organophosphorus”)</i>	
<i>Organofosforados</i>	<i>“organophosphorus”</i>	<i>AND (“farming” OR “agricultur*”)</i>	
<i>Sector agrario</i>	<i>“farming” “agricultur*”</i>		

* *Establece el conjunto de palabras relacionadas con el foco de análisis.*

Los focos de análisis establecidos responden al objeto de la investigación. La búsqueda se desarrolló en noviembre de 2019 en la base de datos Scopus considerando Título, Abstract y Keywords y se obtuvieron 149 documentos científicos.

Fase 3: Selección y evaluación documental: para la selección de los documentos finales de análisis se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: revistas revisadas por pares, solo artículos originales y revisiones de literatura, desde 2013 a 2019 como rango de tiempo e idioma original en inglés y español. Esta aplicación permitió reducir la búsqueda a 70 documentos de investigación.

Luego de leer el resumen y las relevancias y citas de los documentos se consideró solo aquellos que respondan al contexto de la investigación. Con este análisis se redujo finalmente a 41 documentos para su análisis.

Fase 4: Análisis y síntesis documental: el análisis de los artículos se desarrolló con los enfoques de la interpretación, integración, agregación y explicación expuestos por Rousseau et al., (2008) para la metodología SLR. Considerando la naturaleza heterogénea de los artículos, la integración y agregación tomó mucha importancia hacia el enfoque de la investigación.

Fase 5: Presentación de resultados prioritarios: el en apartado de análisis de resultados se presenta el análisis documental incluyendo un análisis sectorial, temporal, y geográfico de los resultados. Con el objetivo de analizar más exhaustivamente de la literatura de desarrolla un estudio bibliométrico de múltiples variables en el software VOSViewer.

Resultados y discusión

Sectorial, temporal y geográfico

Considerando la documentación científica relacionada a la cadena de búsqueda y con un horizonte temporal desde el 2013, se observa una pendiente decreciente en la cantidad de publicaciones sobre la temática. La franja de años donde se han publicado más estudios relacionados es del 2013 al 2015. Se encontraron 10 revisiones de la literatura y 31 investigaciones aplicadas donde los compuestos organofosforados son relacionados con enfermedades crónicas.

Las principales áreas asociales a la totalidad de publicaciones son: Medicina (15); Ciencias Medioambientales (14); Bioquímica, Genética y Biología Molecular (8); Farmacología, Toxicología y Farmacéutica (5) y; Agricultura y Ciencias Biológicas (2). Estas áreas presentan relaciones con la forma de contaminación a los trabajadores: ocupacional o medioambiental (Cruz & Placencia, 2019).

Dado el ámbito geográfico de las publicaciones, en Estados Unidos se han publicado más artículos (15), seguido de Egipto (4), Francia y Grecia (3). A nivel latinoamericano, Chile es el único país que ha generado investigación referente a la temática con dos publicaciones. El Departamento de Salud y Servicios Sociales de Estados Unidos, con sus agencias de investigación lidera las publicaciones científicas: Instituto Nacional de Salud (4), Instituto Nacional de Cáncer (1) Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional (1), y El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (1); de Reino Unido sobresale el Departamento de Medio Ambiente, Alimentación y Asuntos Rurales (1).

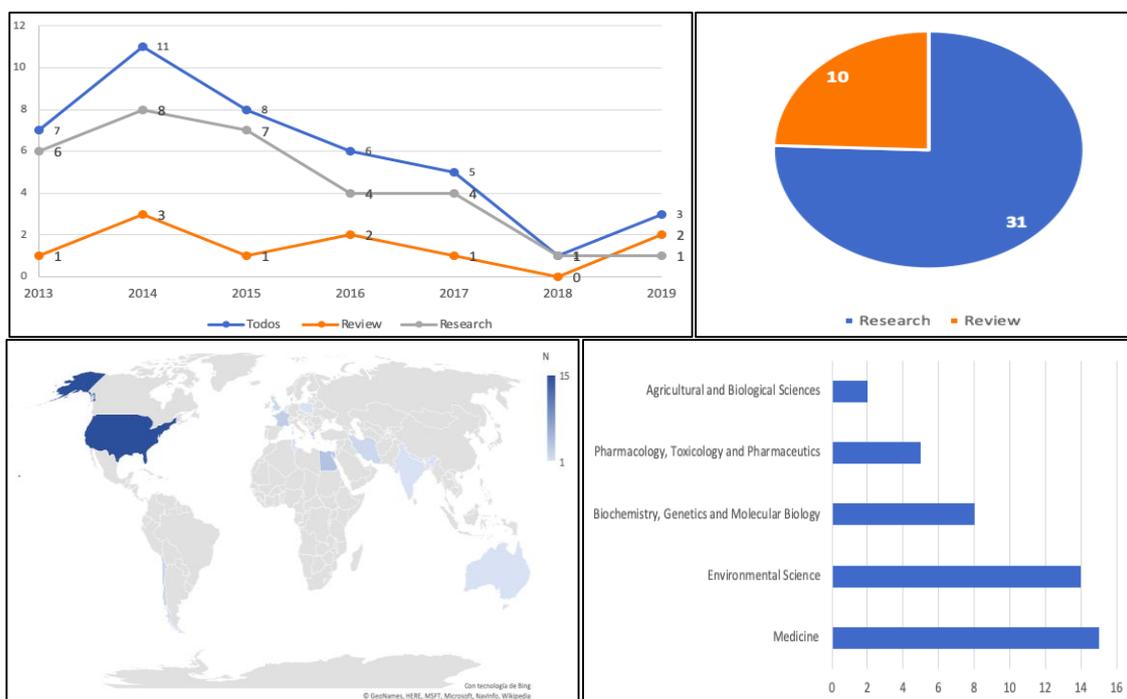


Ilustración 1: Evaluación temporal, sectorial y geográfica de la documentación científica analizada.

Análisis bibliométrico

Con base en la documentación científica de la base de datos Scopus se desarrolló un análisis bibliométrico a través del software VOSviewer. Los resultados muestran una evolución en el enfoque de los compuestos organofosforados, relacionando al término

inicialmente como factor de riesgo químico en el uso de plaguicidas, pasando a un análisis de riesgos ocupacional relacionado a la edad de los participantes y, actualmente relacionado con términos como depresión, metabolismo, estudios controlados de simulación y análisis matemático de estos. La ilustración 2 muestra las relaciones en tiempo entre las palabras clave de la documentación analizada. La línea amarilla corresponde a los años recientes.

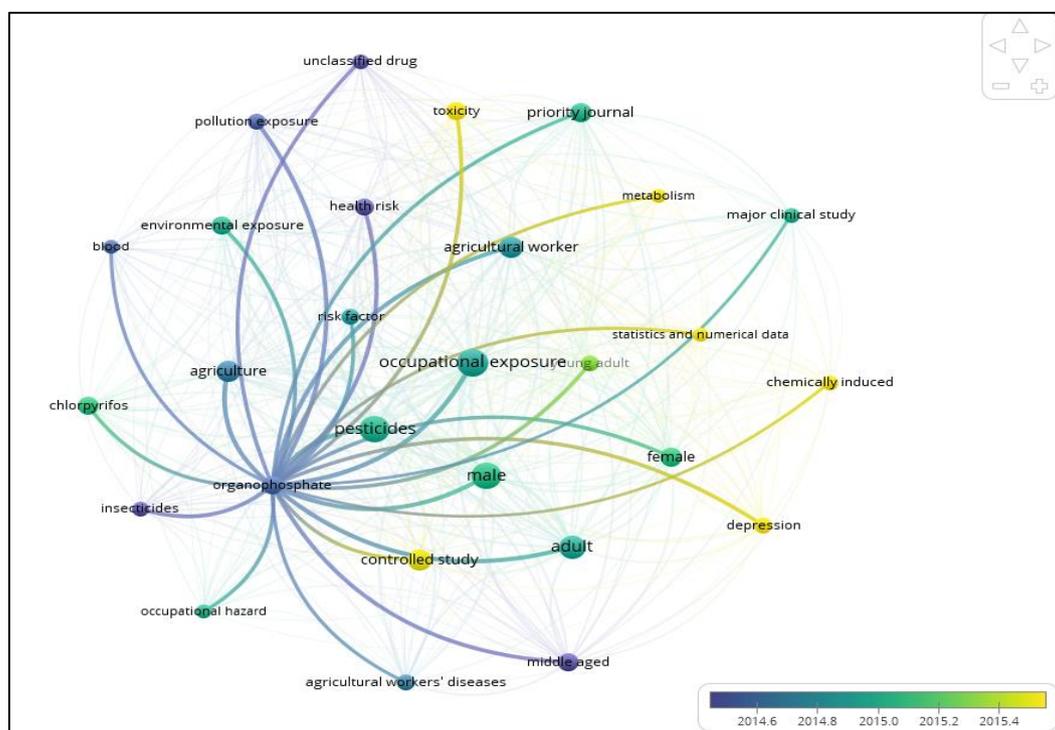


Ilustración 2: Análisis bibliométrico considerando punto central el término “organofosforados”.

Análisis documental

Con base en la documentación seleccionada, se la clasificó según el tipo de enfermedad crónica relacionada al uso de compuestos organofosforados. Los trastornos neurológicos fue el principal tipo de enfermedad crónica en el 31,71 % de la documentación, seguido por el cáncer y los trastornos genéticos con el 21,95 %, reproductivos y metabólicos:

diabetes alcanzaron un 9,76 %, y cardiovasculares un 2,44 %. La Tabla 3 muestra el tipo de enfermedad crónica y los estudios relacionados con ellas.

Tabla 3: Documentación clasificada por tipo de enfermedad crónica.

Enfermedad crónica	Porcentaje	Estudios
<i>Trastornos neurológicos</i>	13 (31,71%)	(Blanc-Lapierre, et al., 2013; Malekirad, et al., 2013; Beard, et al., 2014; González-Alzaga, et al., 2014; Ramírez-Santana, et al., 2015; Nielsen, et al., 2015; Norkaew, et al., 2015; Rohlman, et al., 2016; Butler-Dawson, et al., 2016; Harrison & Ross, 2016; Ismail, et al., 2017; Khan, et al., 2019)
<i>Cáncer y trastorno genéticos</i>	9 (21,95 %)	(Koutros, et al., 2013; Koureas, Tsakalof, et al., 2014; Schinasi & Leon, 2014; Costa, et al., 2015; Jones, et al., 2015; Fenga, 2016; Gangemi, Gofita, et al., 2016; Howard, et al., 2016; Perumalla Venkata, et al., 2017)
<i>Trastornos reproductivos</i>	4 (9,76 %)	(Neghab, et al., 2014; Miranda-Contreras, et al., 2015; Jamal, et al., 2016; Othman & Abdel-Hamid, 2017)
<i>Trastornos metabólicos: diabetes</i>	4 (9,76 %)	(Malekirad, et al., 2013; Lasram, et al., 2014; Starling, et al., 2014; Czajka, et al., 2019)
<i>Cardiovasculares</i>	1 (2,44 %)	(Khalaf & El-Mansy, 2019)
<i>No especificados</i>	9 (21,95 %)	

Trastornos neurológicos

La evidencia creciente analizada demuestra una asociación causal entre el uso de compuestos organofosforados y la aparición de enfermedades neurológicas (Gangemi, Miozzi, et al., 2016), dada la exposición ya sea ocupacional o ambiental a los tóxicos. Entre las principales enfermedades asociadas se encontraron: Parkinson (Nielsen, et al., 2015; Norkaew, et al., 2015), Alzheimer (Harrison & Ross, 2016), esclerosis lateral

amiotrófica (Khan, et al., 2019) y manifestaciones en el trabajador y personal asociados como: desempeño neuro-conductual (Butler-Dawson, et al., 2016; Rohlman, et al., 2016), actitud depresiva (Weisskopf, et al., 2013; Beard, et al., 2014) y deterioro del rendimiento cognitivo (Blanc-Lapierre, et al., 2013).

Nielsen, et al., (2015) desarrollaron un estudio transversal a 90 agricultores mayores a quienes aplicaron el cuestionario de detección de la enfermedad de Parkinson, test-mate ChE (Modelo 400) para niveles de colinesterasa eritrocitaria y la colinesterasa plasmática (son marcadores de elección para el control biológico de personas expuestas a organofosforados). El estudio encontró que la prevalencia de niveles anormales de colinesterasa eritrocitaria fue del 28.9% y del 17.8% de los niveles de colinesterasa.

Estos datos concuerdan con las conclusiones de Hernández, et al., (2016) que establecieron correlaciones a la exposición de pesticidas, incluidos organofosforados, con los trastornos neurológicos. Los hombres adultos son los que mayor relación tienen con la aparición de los trastornos dado su contacto directo en las actividades agrícolas que desempeña en comparación con las mujeres. Su estudio que se extendió a niños asociados indirectamente a la actividad agrícola y encontró también asociación a manifestaciones y el uso de compuesto organofosforados.

Cáncer y trastornos genéticos

Se ha encontrado un vínculo estrecho entre el riesgo de padecer cáncer y los efectos tóxicos de los compuestos químicos utilizados en laborales agrícolas (Koutros, et al., 2013; Schinasi & Leon, 2014; Jones, et al., 2015). Estos compuestos influyen en la actividad de las células asesinas naturales, los macrófagos, las células T citotóxicas y la secreción de citosinas, afectando la vigilancia inmunológica del cáncer. Varios estudios

concluyen que pesticidas, entre ellos los organofosforados inciden en la actividades de estas células (Fenga, 2016; Gangemi, Gofita, et al., 2016).

Jones, et al., (2015) consideraron al diazinón, un insecticida organofosforado muy común, y analizaron su asociación a padecer de cáncer, en aplicadores agrícolas. Observaron riesgos elevados de cáncer de pulmón (N = 283) entre los aplicadores y días de uso de diazinón. Los riesgos de cáncer de riñón (N = 94) fueron no significativamente elevados al igual que riesgos de cáncer de próstata agresivo (N = 656). Para los autores, el diazinón proporciona evidencia de asociación con el riesgo de cáncer de pulmón, pero para el cáncer de riñón y próstata requieren una evaluación adicional.

Koutros, et al., (2013) estudiaron el riesgo de cáncer de próstatas asociadas al uso de compuestos, incluido el organofosforado, en 1962 casos agrícolas. Tres insecticidas organofosforados se asociaron significativamente con el cáncer de próstata agresivo: fonofos, malatión y terbufos. El insecticida organoclorado aldrina también se asoció con un mayor riesgo de cáncer de próstata. Pero el cáncer, como enfermedad multifactorial resulta de la exposición a múltiples factores de riesgo con inclusión de los hábitos de las personas (Gangemi, Miozzi, et al., 2016). Esto hace difícil identificar los efectos del uso de organofosforados en el desarrollo de esta patología, especialmente a baja dosis y no continuas del tóxico (Gangemi, Gofita, et al., 2016).

Un término relacionado es “epigenética” (Gangemi, Gofita, et al., 2016) refiriéndose a las alteraciones en la expresión genómica que no desarrollo alteraciones en el ADN. Esta condición se ha relacionado con el desarrollo del cáncer y exposición química tóxica crónica (Koureas, Tsezou, et al., 2014; Costa, et al., 2015). Koureas, Tsakalof, et al., (2014) estudiaron el oxidativo al ADN considerando diferentes poblaciones de agricultores. Para la medición de la exposición a los insecticidas

organofosforados, los metabolitos de dialquilfosfato se cuantificaron en la orina, por cromatografía de gases-espectrometría de masas. Se extrajo el ADN genómico de las muestras de sangre. Se descubrió que los pulverizadores de pesticidas tenían niveles significativamente más altos, apoyando la hipótesis de que la exposición a pesticidas está involucrada en la inducción de daño oxidativo al ADN, considerando a los organofosforados como compuesto químico de pesticidas con atención prioritaria.

Trastornos reproductivos

La revisión de la literatura demuestra una sólida relación entre las condiciones ocupacionales o ambientales y su impacto en la aparición de trastornos en los sistemas reproductivos masculinos y femeninos (Gangemi, Gofita, et al., 2016). Jamal, et al., (2016) evaluaron la asociación entre la exposición ocupacional de compuesto organofosforados y carbonatos en la calidad del semen, niveles de hormonas reproductivas y tiroideas de trabajadores dedicados a la pulverización de pesticidas. Sus resultados demostraron que en el 88,5 % de los rociadores hay disminuciones significativas en varios parámetros relacionados con la calidad del semen: la concentración de espermatozoides, la morfología y la vitalidad. Sus resultados confirman el potencial impacto de la exposición ocupacional crónica a los pesticidas organofosforados y carbonatos en la función reproductiva masculina, causando daño a la cromatina espermática, alteración de la calidad del semen y en las hormonas reproductivas.

Por su parte, Neghab, et al., (2014) investigaron la prevalencia de la fecundidad y otros problemas reproductivos entre un grupo de 268 agricultores a través de un cuestionario. Sus resultados demuestran que el 7,4 % tiene prevalencia de infertilidad primaria, el 6,3 % tiene descendencia con malformaciones congénitas, el 1,5 % de las esposas de los agricultores tenía antecedentes de muerte fatal y 9 % habían tenido aborto,

aunque en estos dos últimos casos no alcanzó significancia estadística con la población de control.

Miranda-Contreras, et al., (2015) investigaron si existe una relación entre la exposición ocupacional a los pesticidas, incluyendo organofosforados, y la calidad del semen haciendo un estudio comparativo de 64 agricultores. Encontraron alteraciones significativas en parámetros de calidad del semen: baja concentración de espermatozoides, motilidad progresiva lenta e integrada de la membrana del espermatozoide y aumento del índice de fragmentación del ADN espermático, siendo el grupo de 18-29 años el que mostró mayor incidencia de estos parámetros.

Othman & Abdel-Hamid, (2017) consideraron el fenitión, pesticida organofosforado común en el sector agrícola, y analizaron sus alteraciones en la toxicidad reproductiva masculina. Con experimentación de laboratorio en ratas, el grupo fenitión mostró reducción significativa en la inmunoreactividad del antígeno nuclear celular proliferante, esta disminución agotó la tasa de proliferación de las células espermatozoides y disminuyó el proceso de espermatogénesis.

Trastornos metabólicos: diabetes

La diabetes mellitus es una enfermedad que se caracteriza por la hiperglucemia crónica, esto debido a la deficiencia de insulina relativa o absoluta. Normalmente se reconocen dos patrones de diabetes: tipo 1 y tipo 2. El tipo 1 tiene características de un inicio temprano en la vida del paciente y una patogénesis autoinmune y, el tipo 2 tiene un inicio tardío en la vida y una patogénesis multifactorial (Lasram, et al., 2014; Gangemi, Gofita, et al., 2016). Las personas afectadas pueden llevar un vida normal con uso de la terapia farmacológica (Czajka, et al., 2019), las consecuencias a largo plazo se relacionan con enfermedades cardiovasculares, neurológicas y renales (Costa, et al., 2015).

Czajka, et al., (2019) desarrollan una revisión sistemática de la literatura que permite aclarar la independencia entre la exposición de los pesticidas organofosforados y la aparición de riesgos de obesidad y diabetes mellitus tipo 2. Los autores concluyeron en que existe una relación asociativa contundente entre los pesticidas organofosforados y la obesidad y diabetes mellitus tipo 2, además de una influencia en la descendencia de la población bajo exposición del químico. Así mismo señalan, que los efectos de la exposición del desarrollo de estos trastornos dependen del género, mezcla de genética, medio ambiente y estilo de vida de la población bajo estudio.

Starling, et al., (2014) estiman las asociaciones del uso de pesticidas agrícolas, incluyendo los organofosforados y la diabetes, para ello consideraron las esposas de agricultores que mezclaron o aplicaron los pesticidas. Encontraron que cinco pesticidas se asocian con la diabetes tipo 2: tres organofosforados (fonofos, forato y paratión); la dieldrina organoclorada y, el herbicida. Esto reflejan la asociación positiva entre pesticidas concretos y el aumento del riesgo de la enfermedad.

Lasram, et al., (2014) investigaron varios mecanismos que conducen al desarrollo de resistencia a la insulina por la exposición de compuestos organofosforados. Comprobaron que los organofosforados inducen a la hiperglucemia y provocando un aumento concomitante de glucosa en sangre, encontrando una relación directa entre la exposición a compuestos organofosforados y estos mecanismos moleculares.

Trastornos cardiovasculares

Khalaf & El-Mansy, (2019) investigaron el uso y los efectos de clorpirifos, insecticida organofosforados de común uso en los fines agrícolas, en los músculos cardíacos. Su investigación en laboratorio controlado, in vitro, revelaron cambios histológicos notables en la forma de desorganización de las fibras con un aumento de los espacios intersticiales,

y capilares sanguíneos dilatados congestionados con extravasación de los glóbulos rojos que conducen a una hemorragia intersticial para el grupo de ratas que fueron tratadas con el compuesto organofosforado. Dado la revisión sistemática con la cadena de búsqueda que se desarrolló no se encontró ningún estudio que incluya claramente la relación del uso de pesticidas organofosforados y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Conclusiones y recomendaciones

Los estudios analizados concluyen en una relación entre el uso de compuestos organofosforados ya sea por exposición ocupacional o ambiental y la aparición de enfermedades crónicas, aunque no siempre son concluyentes. Es por esto, que es importante considerar los criterios de Schinasi & Leon, (2014) y González-Alzaga, et al., (2014) quienes proponen necesario establecer múltiples variables para encontrar una relación efectiva para la aparición de las enfermedades crónicas, considerando el tiempo de exposición, cantidad y medio, además de variables morfológicas y hábitos de los trabajadores agrícolas. Las características individuales de los trabajadores pueden determinar los niveles de susceptibilidad a un compuesto químico ya sea entre diferentes individuos o el propio individuo en el mismo lugar de trabajo, lo que ha demostrado que la exposición a estos compuestos puede variar mucho en las mismas condiciones aparentes y controladas. Además, que el uso de cuestionarios o registros históricos de enfermedades se pueden considerar no confiables en su totalidad.

Las investigaciones futuras deben centrarse en establecer las relaciones causales directas de cada tipo de compuestos organofosforado utilizado en el medio y la aparición de enfermedades agudas y crónicas en los trabajadores y personas vinculadas en el área agrícola.

Bibliografía

- Abou-Donia, M. B. (2003). Organophosphorus ester-induced chronic neurotoxicity. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 58(8), 484–497.
- Al-Saleh, I. (1994). Pesticides: a review article. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology: Official Organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer*, 13(3), 151–161.
- Aprea, C., Colosio, C., Mammone, T., Minoia, C., & Maroni, M. (2002). Biological monitoring of pesticide exposure: a review of analytical methods. *Journal of Chromatography B*, 769(2), 191–219.
- Badii, M., & Varela, S. (2015). Insecticidas Organofosforados: Efectos sobre la Salud y el Ambiente. *Cultura Científica y Tecnológica; Núm. 28 (5): Septiembre - Octubre, 2008. Año 5, Num. 28.* Retrieved from <http://erevistas.uacj.mx/ojs/index.php/culcyt/article/view/375>
- Bardin, P. G., van Eeden, S. F., Moolman, J. A., Foden, A. P., & Joubert, J. R. (1994). Organophosphate and carbamate poisoning. *Archives of Internal Medicine*, 154(13), 1433–1441.
- Beard, J. D., Umbach, D. M., Hoppin, J. A., Richards, M., Alavanja, M. C. R., Blair, A., ... Kamel, F. (2014). Pesticide exposure and depression among male private pesticide applicators in the agricultural health study. *Environmental Health Perspectives*, 122(9), 984–991. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307450>
- Blanc-Lapierre, A., Bouvier, G., Gruber, A., Leffondré, K., Lebailly, P., Fabrigoule, C., & Baldi, I. (2013). Cognitive disorders and occupational exposure to organophosphates: Results from the PHYTONER study. *American Journal of Epidemiology*, 177(10), 1086–1096. <https://doi.org/10.1093/aje/kws346>

- Bulat, P., Somaruga, C., & Colosio, C. (2006). Occupational Health and safety in agriculture: Situation and priorities at the beginning of the third millennium. *Medicina Del Lavoro*, 97(2), 420–429.
- Butler-Dawson, J., Galvin, K., Thorne, P. S., & Rohlman, D. S. (2016). Organophosphorus pesticide exposure and neurobehavioral performance in Latino children living in an orchard community. *NeuroToxicology*, 53, 165–172. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.01.009>
- Carles, C., Bouvier, G., Lebailly, P., & Baldi, I. (2017). Use of job-exposure matrices to estimate occupational exposure to pesticides: A review. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 27(2), 125.
- Costa, C., Gangemi, S., Giambò, F., Rapisarda, V., Caccamo, D., & Fenga, C. (2015). Oxidative stress biomarkers and paraoxonase 1 polymorphism frequency in farmers occupationally exposed to pesticides. *Molecular Medicine Reports*, 12(4), 6353–6357.
- Cruz, L., & Placencia, M. (2019). Caracterización de la intoxicación ocupacional por pesticidas en trabajadores agrícolas atendidos en el Hospital Barranca Cajatambo 2008 - 2017. *Horizonte Médico (Lima)*, Vol. 19, pp. 39–48. scielo.
- Czajka, M., Matysiak-Kucharek, M., Jodłowska-Jędrych, B., Sawicki, K., Fal, B., Drop, B., ... Kapka-Skrzypczak, L. (2019). Organophosphorus pesticides can influence the development of obesity and type 2 diabetes with concomitant metabolic changes. *Environmental Research*, 178. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108685>
- Espluga, J. (2001). Percepción del riesgo y uso de pesticidas en la agricultura. *Ecología Política*, 22, 17–30.
- Fenga, C. (2016). Occupational exposure and risk of breast cancer. *Biomedical Reports*, 4(3), 282–292.
- Fernández, D., Mancipe, L., & Fernández, D. (2010). Intoxicación por Organofosforados. *Revista*

MEd, 18(49), 84–92.

Gangemi, S., Gofita, E., Costa, C., Teodoro, M., Briguglio, G., Nikitovic, D., ... Spandidos, D. A. (2016). Occupational and environmental exposure to pesticides and cytokine pathways in chronic diseases. *International Journal of Molecular Medicine*, 38(4), 1012–1020.

Gangemi, S., Miozzi, E., Teodoro, M., Briguglio, G., Luca, A. D. E., Alibrando, C., ... Libra, M. (2016). Occupational exposure to pesticides as a possible risk factor for the development of chronic diseases in humans (Review). *Molecular Medicine Reports*, 12, 4475–4488. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5817>

García, J. (1998). Intoxicaciones agudas con plaguicidas: Costos humanos y economicos. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*, 4(6), 383–387. <https://doi.org/10.1590/s1020-49891998001200003>

Gómez, A., Merino, P., Tapia, O., Espinoza, C., & Echeverría, M. (2017). Epidemiología de accidentes de trabajo en Ecuador basado en la base de datos de la Seguridad Social en los años 2014 - 2016. *Scientifica*, 15(2), 5. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/324007383_Epidemiologia_de_accidentes_de_trabajo_en_Ecuador_basado_en_la_base_de_datos_de_la_Seguridad_Social_en_los_años_2014_-_2016?fbclid=IwAR0OaMeAqRECzvW7ZmYkmvzaAQpENOSFarL2ThK2gAAkkJFVeNk7JUAB3_I

González-Alzaga, B., Lacasaña, M., Aguilar-Garduño, C., Rodríguez-Barranco, M., Ballester, F., Rebagliato, M., & Hernández, A. F. (2014). A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate pesticide exposure. *Toxicology Letters*, 230(2), 104–121.

Gray, G. M., & Hammitt, J. K. (2000). Risk/risk trade-offs in pesticide regulation: An exploratory analysis of the public health effects of a ban on organophosphate and carbamate

pesticides. *Risk Analysis*, 20(5), 665–680.

Harrison, V., & Ross, S. (2016). Anxiety and depression following cumulative low-level exposure to organophosphate pesticides. *Environmental Research*, 151, 528–536.

<https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.08.020>

Hernández, A. F., González-Alzaga, B., López-Flores, I., & Lacasaña, M. (2016). Systematic reviews on neurodevelopmental and neurodegenerative disorders linked to pesticide exposure: Methodological features and impact on risk assessment. *Environment International*, 92, 657–679.

Howard, T. D., Hsu, F.-C., Chen, H., Quandt, S. A., Talton, J. W., Summers, P., & Arcury, T. A. (2016). Changes in DNA methylation over the growing season differ between North Carolina farmworkers and non-farmworkers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 89(7), 1103–1110.

Instituto Ecuatoriano de Normalización. (1998). *Plaguicidas y productos afines. Definiciones y clasificación*.

Ismail, A. A., Bonner, M. R., Hendy, O., Rasoul, G. A., Wang, K., Olson, J. R., & Rohlman, D. S. (2017). Comparison of neurological health outcomes between two adolescent cohorts exposed to pesticides in Egypt. *PLoS ONE*, 12(2).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172696>

Jamal, F., Haque, Q. S., Singh, S., & Rastogi, S. K. (2016). *The influence of organophosphate and carbamate on sperm chromatin and reproductive hormones among pesticide sprayers*. SAGE Publications Sage UK: London, England.

Jones, R. R., Barone-Adesi, F., Koutros, S., Lerro, C. C., Blair, A., Lubin, J., ... Beane Freeman, L. E. (2015). Incidence of solid tumours among pesticide applicators exposed to the organophosphate insecticide diazinon in the Agricultural Health Study: An updated

analysis. *Occupational and Environmental Medicine*, 72(7), 496–503.
<https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102728>

Khalaf, H. A., & El-Mansy, A. A. E.-R. (2019). The possible alleviating effect of saffron on chlorpyrifos experimentally induced cardiotoxicity: Histological, immunohistochemical and biochemical study. *Acta Histochemica*, 121(4), 472–483.
<https://doi.org/10.1016/j.acthis.2019.03.003>

Khan, N., Kennedy, A., Cotton, J., & Brumby, S. (2019). A pest to mental health? Exploring the link between exposure to agrichemicals in farmers and mental health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(8), 1327.

Koureas, M., Tsakalof, A., Tzatzarakis, M., Vakonaki, E., Tsatsakis, A., & Hadjichristodoulou, C. (2014). Biomonitoring of organophosphate exposure of pesticide sprayers and comparison of exposure levels with other population groups in Thessaly (Greece). *Occupational and Environmental Medicine*, 71(2), 126–133. <https://doi.org/10.1136/oemed-2013-101490>

Koureas, M., Tsezou, A., Tsakalof, A., Orfanidou, T., & Hadjichristodoulou, C. (2014). Increased levels of oxidative DNA damage in pesticide sprayers in Thessaly Region (Greece). Implications of pesticide exposure. *Science of the Total Environment*, 496, 358–364.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.07.062>

Koutros, S., Beane Freeman, L. E., Lubin, J. H., Heltshel, S. L., Andreotti, G., Barry, K. H., ... Alavanja, M. C. R. (2013). Risk of total and aggressive prostate cancer and pesticide use in the Agricultural Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 177(1), 59–74.
<https://doi.org/10.1093/aje/kws225>

La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura. (2015). *International Code of Conduct on Pesticide Management- Guidelines on Pesticide Legislation*.

Lantieri, M. J., Paz, R. M., Butinof, M., Fernández, R. A., Stimolo, M. I., & Díaz, M. P. (2009).

- Exposición a plaguicidas en agroaplicadores terrestres de la provincia de Córdoba, Argentina: Factores condicionantes. *AgriScientia*, 26(2), 43–54.
- Lasram, M. M., Dhouib, I. B., Annabi, A., El Fazaa, S., & Gharbi, N. (2014). A review on the molecular mechanisms involved in insulin resistance induced by organophosphorus pesticides. *Toxicology*, 322, 1–13.
- Malekirad, A. A., Faghih, M., Mirabdollahi, M., Kiani, M., Fathi, A., & Abdollahi, M. (2013). Neurocognitive, mental health, and glucose disorders in farmers exposed to organophosphorus pesticides. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 64(1), 1–8.
- Miranda-Contreras, L., Cruz, I., Osuna, J. A., Gomez-Perez, R., Berrueta, L., Salmen, S., ... Morales, Y. (2015). Effects of occupational exposure to pesticides on semen quality of workers in an agricultural community of Merida state, Venezuela. *Investigacion Clinica*, 56(2), 123–136.
- Mostafalou, S., & Abdollahi, M. (2017). Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Archives of Toxicology*, 91(2), 549–599.
- Neghab, M., Momenbella-Fard, M., Naziaghdam, R., Salahshour, N., Kazemi, M., & Alipour, H. (2014). The effects of exposure to pesticides on the fecundity status of farm workers resident in a rural region of Fars province, southern Iran. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4(4), 324–328.
- Nielsen, S., Checkoway, H., Zhang, J., Hofmann, J. N., Keifer, M. C., Paulsen, M., ... Simpson, C. D. (2015). Blood α -synuclein in agricultural pesticide handlers in central Washington State. *Environmental Research*, 136, 75–81. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.10.014>
- Norkaew, S., Lertmaharit, S., Wilaiwan, W., Siriwong, W., Pérez, H. M., & Robson, M. G. (2015). An association between organophosphate pesticides exposure and Parkinsonism amongst people in an agricultural area in Ubon Ratchathani Province, Thailand. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 66(1), 21–26. Retrieved from

<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0->

[84953344363&partnerID=40&md5=db6a78bd2a189c41f60adfe835f05ab7](https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84953344363&partnerID=40&md5=db6a78bd2a189c41f60adfe835f05ab7)

Organización Internacional del Trabajo. (2015). La agricultura: un trabajo peligroso. Retrieved from https://www.ilo.org/global/topics/safety-and-health-at-work/areasofwork/hazardous-work/WCMS_356566/lang--es/index.htm

Organización Mundial de la Salud. (2003). *The world health report 2003 – shaping the future*.

Othman, A. I., & Abdel-Hamid, M. (2017). Curcumin Mitigates Fenthion-Induced Testicular Toxicity in Rats: Histopathological and Immunohistochemical Study. *African Zoology*, 52(4), 209–215. <https://doi.org/10.1080/15627020.2017.1396194>

Perumalla Venkata, R., Rahman, M. F., Mahboob, M., Indu Kumari, S., Chinde, S., Bhanuramya, M., ... Grover, P. (2017). Assessment of genotoxicity in female agricultural workers exposed to pesticides. *Biomarkers*, 22(5), 446–454. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2016.1252954>

Ramírez-Santana, M., Zúñiga, L., Corral, S., Sandoval, R., Scheepers, P. T., Van Der Velden, K., ... Pancetti, F. (2015). Assessing biomarkers and neuropsychological outcomes in rural populations exposed to organophosphate pesticides in Chile - Study design and protocol Environmental and occupational health. *BMC Public Health*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1463-5>

Rohlman, D. S., Ismail, A. A., Rasoul, G. A., Bonner, M. R., Hendy, O., Mara, K., ... Olson, J. R. (2016). A 10-month prospective study of organophosphorus pesticide exposure and neurobehavioral performance among adolescents in Egypt. *Cortex*, 74, 383–395. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.09.011>

Rousseau, D., Manning, J., & Denyer, D. (2008). Evidence in Management and Organizational Science: Assembling the Field's Full Weight of Scientific Knowledge Through Syntheses. *The*

Academy of Management Annals, 2(1), 475–515.

<https://doi.org/10.1080/19416520802211651>

Sánchez-Guerra, M., Pérez-Herrera, N., & Quintanilla-Vega, B. (2011). Organophosphorous pesticides research in Mexico: epidemiological and experimental approaches. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 21(9), 681–691.

Schinasi, L., & Leon, M. E. (2014). Non-hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(4), 4449–4527. <https://doi.org/10.3390/ijerph110404449>

Sharp, D., Eskenazi, B., Harrison, R., Callas, P., & Smith, A. (1986). Delayed health hazards of pesticide exposure. *Annual Review Public Health*, 441–471.

Starling, A. P., Umbach, D. M., Kamel, F., Long, S., Sandler, D. P., & Hoppin, J. A. (2014). Pesticide use and incident diabetes among wives of farmers in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med*, 71(9), 629–635.

Tabares, J., & López, Y. (2011). Salud y riesgos ocupacionales por el manejo de plaguicidas en campesinos agricultores, municipio de Marinilla, Antioquia, 2009. *Facultad Nacional de Salud Pública: El Escenario Para La Salud Pública Desde La Ciencia*, 29(4), 4.

Tejada C., R., Romaní R., F., Wong, P., & Alarcón V., J. (2011). Prácticas laborales de riesgo en cultivadores de arroz del valle del Alto Mayo, Región San Martín, Perú. *Revista Peruana de Epidemiología*, ISSN-e 1609-7211, Vol. 15, N°. 1 (Abril), 2011, 15(1), 7. Retrieved from <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3750053>

Tranfield, D., Denyer, D., & Smart, P. (2003). Towards a methodology for developing evidence-informed management knowledge by means of systematic review. *British Journal of Management*, 14(3), 207–222.

- Vale, J. A. (1998). Toxicokinetic and toxicodynamic aspects of organophosphorus (OP) insecticide poisoning. *Toxicology Letters*, 102–103, 649–652. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(98\)00277-X](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(98)00277-X)
- Vervloet, J., & Ribeiro, A. (2019). Agricultura ecológica: análisis del desarrollo y situación actual. *Brazilian Journal of Development*, 5(9), 14982–14993. <https://doi.org/10.34117/bjdv5n9-094>
- Viteri, C., Sánchez, S., & Abril, M. (2018). Percepción de riesgo con respecto al uso de productos químicos para el control de plagas en zonas agrícolas. *Investigación y Desarrollo*, 5(1), 43–50.
- Weisskopf, M. G., Moisan, F., Tzourio, C., Rathouz, P. J., & Elbaz, A. (2013). Pesticide exposure and depression among agricultural workers in France. *American Journal of Epidemiology*, 178(7), 1051–1058. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt089>
- Weselak, M., Arbuckle, T., & Foster, W. (2007). Pesticide exposures and developmental outcomes: the epidemiological evidence. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 10(1–2), 41–80.