



**MAESTRÍA EN SEGURIDAD Y
SALUD OCUPACIONAL**

EFFECTOS NEUROPSIQUIÁTRICOS DE LA EXPOSICIÓN CRÓNICA A ÓRGANOFOSFORADOS EN TRABAJADORES DE CONTROL VECTORIAL

Propuesta de artículo presentado como requisito para la obtención del título:

Magíster en Seguridad y Salud Ocupacional

Por la estudiante:

Luis Eduardo Ayllón Sanyer

Paulina Patricia Chiriboga Bernal

Bajo la dirección de:

Giovanny Alvarado

Universidad Espíritu Santo
Maestría en Seguridad y Salud Ocupacional
Samborondón - Ecuador
Enero de 2019

EFFECTOS NEUROPSIQUIÁTRICOS DE LA EXPOSICIÓN CRÓNICA A ÓRGANOFOSFORADOS EN TRABAJADORES DE CONTROL VECTORIAL

NEUROPSYCHIATRIC EFFECTS OF CHRONIC EXPOSURE TO ORGANOPHOPHATES IN VECTORIAL CONTROL WORKERS

**Paulina Patricia Chiriboga Bernal, Md¹
Luis Eduardo Ayllon Sanyer, Md²**

Resumen

Los plaguicidas organofosforados debido a sus bajos costos y su libre venta se han convertido en un problema para la salud pública en el Ecuador. El Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico del Ministerio de Salud Pública reflejó en el 2017 un aumento de casos de intoxicación por organofosforados en Guayaquil. Además de los síntomas clásicos agudos que van desde cefalea hasta fasciculaciones, la exposición crónica a conlleva a distrés psiquiátrico como ansiedad y depresión. Mediante criterios de inclusión se obtuvo una muestra no probabilística a conveniencia de 42 trabajadores del Área de Control Vectorial, Ximena 2. Se empleó el Inventario Breve de Síntomas (BSI-18) para valoración neuropsiquiátrica mediante su Índice de Severidad Global y mediciones plasmáticas de colinesterasa como marcador de exposición. El BSI -18 presentó un α de Cronbach = 0,79, con una media de $20,57 \pm 14,361$ para Índice de Severidad Global. Se obtuvo una relación inversamente proporcional entre los valores de acetilcolinesterasa plasmática y el Índice Global de Severidad (Rho de Spearman= - 0,684, p= 5,9713E-7). Se identificó la correlación entre los efectos neuropsiquiátrica de la exposición crónica a órgano fosforado en trabajadores durante control vectorial

Palabras clave:

Organofosforados, Depresión, Ansiedad, BSI -18, Neuropsiquiátrico,

Abstract

Organophosphate pesticides due to their low costs and their free sale have become a problem for public health in Ecuador. The Center for Information and Toxicological Advice of the Ministry of Public Health in 2017 reflected an increase in cases of organophosphate poisoning in Guayaquil. In addition to classic acute symptoms such as headaches and fasciculation, chronic exposure leads to psychiatric distress such as anxiety and depression. Through inclusion criteria, a non-probabilistic convenience sample was obtain of 42 workers from Area de Control Vectorial, Ximena 2. The Brief Symptoms Inventory (BSI-18) questionnaire was use for neuropsychiatric assessment through its Global Severity Index and plasmatic cholinesterase measurements as an exposure marker. The BSI -18 presented a Cronbach's $\alpha = 0.79$, with a mean of 20.57 ± 14.361 for the Global Severity Index. An inversely proportional relationship was obtain between plasmatic acetylcholinesterase values and the Global Severity Index (Spearman's Rho = -0.684, p = 5.9713E-7). The correlation between the neuropsychiatric effects of chronic organophosphate exposure was identified in workers during vector control.

Keywords:

Organophosphate, Depression, Anxiety, BSI -18, Neuropsychiatric,

¹ Estudiante de Maestría en Seguridad y Salud Ocupacional, Universidad Espíritu Santo – Ecuador. E-mail pchiribogab@uees.edu.ec

² Estudiante de Maestría en Seguridad y Salud Ocupacional, Universidad Espíritu Santo – Ecuador. E-mail leayllon@uees.edu.ec

INTRODUCCIÓN

Los plaguicidas organofosforados (OP) son un grupo de sustancias orgánicas derivadas del fósforo empleadas ampliamente y de venta libre en países del tercer mundo para controlar y evitar enfermedades transmitidas por vectores (Ashish Goel, 2007). Estos representan uno de los grupos de plaguicidas más utilizados de las últimas dos décadas (Bavcon Kralj, Černigoj, Franko, & Trebše, 2007).

El mal manejo de este químico se ha convertido en un desafío para los programas de salud pública y agrícola, por el peligro que representa para la salud por su alta toxicidad aguda y/o crónica. (Lasram & A.B, 2009). La tasa de incidencia de enfermedades relacionadas a OP de origen laboral es de 1,17 por cada 100.000 trabajadores (Ming Ye, 2013) y pueden provocar la muerte de unas 200.000 personas al año (U.N. Human Rights Council, 2017)

Su conocida toxicidad se debe a la inhibición de la acetilcolinesterasa (Ach) que conlleva a la acumulación de acetilcolina y la posterior activación de receptores colinérgicos, muscarínicos y nicotínicos. (Bayir A, 2013). Las manifestaciones somáticas relacionadas a estos receptores, en cuanto a exposición aguda a bajas dosis, comprenden síntomas como náuseas, cefalea, taquicardia, parestesias y fasciculaciones (Albiano, 2015).

La exposición crónica a OP pueden inducir daños en el ADN, disminución de la actividad de la Ach y hepato - nefrotoxicidad (Satyender Singha V. K., 2010). Diab (2013), demostró que esta exposición genera alteración en los niveles

de: glucosa, creatinina, colesterol, triglicérido, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (ALP) y Ach.

Dada la relación de exposición a OP y la supresión de la colinesterasa, la Ach es el principal biomarcador de exposición laboral (Toro, 2017). La Ach posee dos fracciones medibles: plasmática (AchP) o pseudo colinesterasa y eritrocitaria (AchE). La AchP regresa a sus valores basales dentro de 15 a 30 días, mientras que la AchE a los 90 días. (Aprea C., 2002)

Múltiples estudios epidemiológicos han identificado asociaciones entre la exposición ocupacional a OP y las enfermedades neurodegenerativas, psiquiátricas y déficits motores y sensoriales (Jaymie R. Voorhees, 2017) (Salvi et al., 2003). Se ha relacionado la exposición prolongada a bajas dosis con crisis de ansiedad y depresión (Harrison, 2016).

Según un estudio realizado en productores de fruta en Brasil, se encontró asociación entre la exposición crónica a OP y el aumento de la prevalencia de trastornos psiquiátricos menores y del comportamiento (Neice Muller Xavier Faria, 2014). Se plantea la hipótesis que los cuadros depresivos y de manía están relacionados con un aumento de la actividad central colinérgica (acetilcolina) y que los cuadros de manía están asociados al sistema adrenérgico (Stallones, 2016).

Dada la afección neuropsiquiátrica, se estableció el cuestionario BSI - 18 (Brief Symptom Inventory) para evaluar estos trastornos (Andreu, 2008). Este cuestionario se compone de 18 preguntas con una escala Likert (puntuación de 0 a 4) en las cuales se

evalúan los siguientes tres factores con seis indicadores en cada uno: somatización (ítems 1,4,7,10,13,16) depresión (ítems 2,5,8,11,14,17) y ansiedad (ítems 3,6,9,12,15,18).

Se realiza la sumatoria de los ítems antes mencionados obteniendo un Índice de Severidad Global (GSI, por sus siglas en inglés: Global Severity Index) el cual su rango varía de 0 a 72, y la de las sub escalas de 0 a 24. Una puntuación en el GSI de 13 o mayor, identifica casos positivos de estrés psicológico (Zabora, 2001). Mason (2013) ubicó al BSI – 18 como una herramienta útil para evaluar estos trastornos, mientras que Prinz (2013), corrobora su precisión y validez.

Así como a nivel mundial, en el Ecuador se reflejó el uso inadecuado de plaguicidas, siendo la región Costa quien lidera la tabla con el mayor reporte de intoxicaciones en el país (INEC, 2017). De los casos registrados en la ciudad de Guayaquil por el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIATOX), los OP representan el 45% de los casos reportados durante el 2017 (CIATOX, 2017).

En el Área de Control Vectorial de la Dirección Distrital de Salud (Zonal 08 - 09D02) perteneciente al MSP (Ministerio de Salud Pública), durante las evaluaciones médicas ocupacionales anuales, se reportaron niveles bajos de AchP en la mayoría de sus colaboradores con manifestaciones clínicas como cefalea, apatía, mareo y dolor torácico leve posterior a la jornada laboral.

El propósito de la siguiente investigación es identificar la relación de los efectos neuropsiquiátricos de la exposición crónica

a organofosforados (Malathion, Deltametrina y Temephos) en trabajadores de control vectorial

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes

Se realizó un estudio transversal correlacional en el cual mediante criterios de inclusión se recluta a trabajadores del Área de Control Vectorial (Zonal 08 - 09D02 - Ximena 2³ – Dirección Distrital de Salud⁴). De estos participantes se solicitaron sus evaluaciones y exámenes médico ocupacionales realizados durante el año.

Se contó con 92 trabajadores entre fumigadores y abatizadores. De estos, cumpliendo los criterios de inclusión se obtuvo una población de 55 sujetos. Mediante un muestreo no probabilístico a conveniencia se obtuvieron 42 sujetos para el estudio. Como criterios de inclusión se consideraron aquellos con antigüedad laboral mayor a 3 meses, que posean evaluaciones médico ocupacionales y que no padezcan enfermedades neuropsiquiátricas.

Materiales

Evaluación de exposición

Para evaluación de la afección por OP se consideraron parámetros sanguíneos de AST, ALT, ALP, Urea, Creatinina, Glucosa. Como biomarcador de exposición, los valores referenciales de AchP en mujeres y hombres con edades entre 17 a 75 años serán de 3700 a 9 700 UI/L y 4 500 a 9 900 U/L. (Manuel Jiménez-Díaz, 2000).

³ Ximena 2 comprende los sectores de: Isla Trinitaria, Guangala, Fertisa, Covien, Guasmo Oeste y Acacias.

⁴ Cdla. Amazonas MZ. 3. Teléfonos: 593 (4) 2556913. Guayaquil, Ecuador

Evaluación Neuropsiquiátrica

Se entrevistó a los participantes utilizando los cuestionarios BSI -18 y AUDIT (Abuse and Use Disorders Identification Test), los cuales están diseñados para ser llenados en 20 minutos. Esto se realizó en sus puestos de trabajo, al final de su jornada laboral, dadas las indicaciones y firmado previamente el consentimiento informado.

El cuestionario AUDIT es empleado al evidenciarse alteración en los niveles de enzimas hepáticas e identificar si estos valores están asociados a dependencia alcohólica o al efecto de exposición a OP (Organización Mundial de la Salud, 2001)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó SPSS V.24.0 para el análisis estadístico. Al tener pocos datos y no contar con una distribución normal el coeficiente de correlación de Spearman fue utilizado para estimar la correlación entre los niveles de AchP y las puntuaciones del cuestionario BSI – 18. A su vez se aplica análisis de regresión lineal para determinar las variables predictores del GSI.

RESULTADOS

Se aplicaron preguntas cerradas sobre datos demográficos, laborales y de exposición (Tabla 1). Importante indicar que todos los sujetos estuvieron expuestos a OP: pese a la entrega de equipo de protección personal este no es utilizado en su totalidad debido a fallas o incomodidad.

TABLA 1
Características de los Participantes

Características	Valores	
Sexo (%)		
Masculino	26	61,9
Femenino	16	38,1
Edad*	41,29	11,6
Antigüedad Laboral*	6,29	4,6
Estado Civil (%)		
Casado	18	42,9
Unión de Hecho	10	23,8
Soltero/a	9	21,4
Divorciado/a	3	7,1
Viudo/a	2	4,8
Educación		
Básica	4	9,5
Secundaria	27	64,3
Técnico	11	26,2
Contrato Laboral		
LOSEP	29	31
Código de Trabajo	13	69
Cargo (%)		
Abatizador	27	64,3
Fumigador	14	33,3
Horas de Exposición *	5,6	0,5
Uso de Protección (%)		
Guantes	29	69
Mascarilla	23	54
Gafas	0	0
Uniforme	14	33,3

Nota. Datos presentados como números (porcentaje) o la media ± DS*

En cuanto al Cuestionario BSI – 18, este posee una buena consistencia interna con un α de Cronbach = 0,79 para todos los ítems. Los valores obtenidos para cada ítem, sub escala y GSI se enlistan en la Tabla 2.

TABLA 2
Media y desviación estándar para todos los ítems de la encuesta (n=42)

	n	DS	IC
Somatización	8,93	6,114	7,987 – 9,873
Sensación de desmayos o mareo (1)	1,48	1,348	1,271 – 1,688
Dolores en el corazón o en el pecho (4)	1,40	1,326	1,195 – 1,605
Náuseas o malestar en el estómago (7)	1,57	1,272	1,374 – 1,766
Falta de aire (10)	0,95	1,103	0,78 – 1,112

Adormecimiento u hormigueo en ciertas partes del cuerpo (13)	1,79	1,317	1,587 – 1,993
Sentirse débil en partes del cuerpos (16)	1,74	1,449	1,516 – 1,964
Depresión	5,05	3,951	4,44 – 5,66
No sentir interés por las cosas (2)	1,57	1,328	1,365 – 1,775
Sentirse solo (5)	1,00	1,169	0,82 – 1,180
Sentimientos de tristeza (8)	1,17	1,188	0,987 – 1,353
Sentir que usted no vale nada (11)	0,62	0,936	0,476 – 0,764
Sentirse sin esperanza frente al futuro (14)	0,67	1,004	0,555 – 0,825
Pensamientos de poner fin a su vida (17)	1,93	7,189	0,821 – 3,039
Ansiedad	8,02	5,685	7,143 – 8,897
Nerviosismo o temblor (3)	1,29	1,330	1,085 – 1,495
Sentirse tenso o alterado (6)	1,76	1,394	1,545 – 1,975
Sustos repentinos y sin razón (9)	1,00	1,189	0,816 – 1,184
Ataques de temor o pánico (12)	0,90	1,031	0,801 – 1,059
Sentirse tan inquieto que no puede permanecer sentado (15)	1,31	1,334	1,104 – 1,516
Sentirse con miedo (18)	1,67	3,627	1,11 – 2,23
Índice de Severidad Global (GSI)	20,57	14,361	18,354 – 22,786

En los resultados obtenidos se evidencia distrés psiquiátrico en la población de estudio con una media $20,57 \pm 14,361$. Los valores de AchP obtenidos de la población durante el estudio oscilan en un rango de 1090 a 8164 U/L, con una media de $4205,12 \pm 2249,06$ U/L.

Mediante la prueba de correlación de Spearman se evidenció la asociación entre los valores de AchP y del GSI con una relación inversamente proporcional entre los niveles de AchP y GSI ($r_s = -0,684$, $p = 5,9713E-7$), (Tabla 3). En la figura 1 se puede observar la relación entre GSI y AchP según el órgano fosforado. A su vez, mediante los modelos de regresión lineal, para predecir los valores de GSI, se identifica a los niveles de AchP (X_1) y el OP (X_2) como variables predictoras, con valores

de $\beta_0 = 34,486647$ ($p = 5,0719E-11$), $\beta_1 = -0,003967$ ($p = 0,000002$) y $\beta_2 = 7,747886$ ($p = 0,025537$)

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2$$

La prueba ANOVA para el ajuste del modelo fue significativa a un valor $p = 3,0922E-7$ con un $R^2 = 0,536$ y se cumplen los supuestos de normalidad de los errores.

Dado que los valores de transaminasas son normales, y el Test AUDIT obtuvo una puntuación $n = 2,2$ ($DS \pm 3,4$), no se consideraron estas variables debido a que no reflejan afección hepática ni problemas de adicción alcohólica.

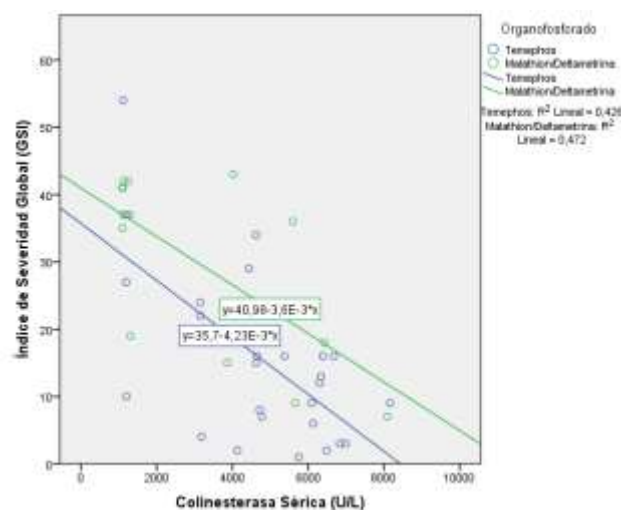


Figura 1. Correlación del Índice de Severidad y niveles de colinesterasa según el organofosforado.

TABLA 3
Correlaciones de Spearman

AchP (U/L)	Coefficiente de correlación	1,000
	Sig. (bilateral)	.
	N	42
(GSI)	Coefficiente de correlación	-,684**
	Sig. (bilateral)	,000
	N	42
Somatización	Coefficiente de correlación	-,712**
	Sig. (bilateral)	,000
	N	42

Depresión	Coefficiente de correlación	-.587**
	Sig. (bilateral)	,000
	N	42
Ansiedad	Coefficiente de correlación	-.566**
	Sig. (bilateral)	,000
	N	42

DISCUSIÓN

El Cuestionario BSI – 18 es una herramienta validada la cual nació del SCL-90 (Casullo & Pérez, 1999). Este cuestionario fue validado en poblaciones oncológicas, Zabora (2001), en el cual se estableció un GSI ≥ 57 para afección neuropsiquiátrica severa. Sin embargo los estudios de Ávila et al., (2017) y Andreu et al., (2008) en poblaciones oncológicas hispanas, establecieron que un GSI ≥ 14 es positivo para identificar pacientes con estrés psiquiátrico (α Cronbach = 0,888 y . 0,89).

Una limitación del estudio fue no encontrar poblaciones con las mismas características en donde se haya empleado la misma herramienta de evaluación. En el estudio de Khan et al., (2014) pese a ser una población similar, se emplea otro tipo de cuestionario (Q16).

La exposición a OP se vio reflejado por la supresión de los niveles de AchP y su correlación con las puntuaciones del cuestionario, tanto puntuación final como de las sub clases. Esta correlación se asimiló al reportado por Khan et al., (2014) ($p=0,007$),

Marrero (2017) ($p < 0,05$) y Salvi et al., (2003) ($p < 0,05$). Los estudios de Marrero y Salvi fueron realizados en poblaciones Sudamericanas (Venezuela y Brasil), sin embargo, pese a evidenciarse correlación de la sintomatología con los niveles de colinesterasa, no se emplean cuestionarios específicos para depresión y ansiedad; más bien son estudios de seguimiento y evaluación de somatización.

El manejo del tipo de OP está implícito en el cargo: Abatizadores (Temephos), Fumigadores (Malathion/Deltametrina). Pese a que son dos etapas del mismo proceso, en los cuales uno tiende a exposición dérmica y el otro a inhalatoria, ambos grupos están afectados. Esto refuerza la teoría de Damalas (2011) en el cual sostiene como vías principales de intoxicación las antes mencionadas.

Ninguno de los colaboradores contaba con exámenes de colinesterasa basales y todos negaron tabaquismo. Para futuros estudios se deberá solicitar estos exámenes iniciales para evitar sesgos y aumentar la sensibilidad del estudio.

Worek (1999) sugiere medir los niveles de esta enzima antes de exponer a los trabajadores a OP debido a que los títulos pueden variar de un individuo a otro por factores intrínsecos o extrínsecos.

Se requerirá una encuesta específica y privada para detectar tabaquismo dado que Slotkin (2004) hace referencia que el tabaquismo suprime los niveles de AchP.

CONCLUSIONES

El presente estudio estableció la relación entre la exposición crónica laboral a agentes organofosforados y la aparición de efectos neuropsiquiátricos como depresión y ansiedad.

Los resultados muestran la necesidad de programas más estrictos de intervención, mediciones higiénicas, monitoreo y control de los trabajadores expuestos ocupacionalmente. Pese al dote de equipos de protección personal, los trabajadores desconocen la importancia de su uso y sobre todo, el desconocimiento del manejo y peligros potenciales del químico, tal cual como indicaban ya los primeros reportes en España de intoxicaciones por mal manejo.

Dadas las fortalezas del estudio, de estas se desprenden limitaciones en cuanto a no contar con estudios similares con los cuales poder contrastar. Se sugiere realizar más investigación sobre este tema, en los cuales se pueda continuar validando el instrumento y el empleo de la colinesterasa eritrocitaria como biomarcador de cronicidad y exposición.

Para futuros estudios se sugiere evaluar poblaciones que manejen el mismo proceso con el mismo agente químico, que cuenten con niveles basales de colinesterasa plasmática y que esta sea la fracción eritrocitaria.

A su vez se pueden considerar otras poblaciones que manipulen procesos similares con el mismo químico, tanto a nivel público y privado, e identificar si la naturaleza de la empresa o sector económico tiene influencia con respecto a posible

exposición crónica laboral a OP (educación y controles sobre el manejo del químico).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Apra C., C. C. (2002). Biological Monitoring of Pesticide Exposure: A Review of Analytical Methods. *Journal of Chromatography B*, 191-219.
- Ashish Goel, P. A. (2007). Pesticide poisoning ASHISH. *The National Medical Journal Of India*, 182-191.
- Bayir A, H. K. (2013). The effects of ubiquinone (CoQ10) on heart tissue in cardiac toxicity related to organophosphate poisoning. *Human and Experimental Toxicology* 32, 45–52.
- CIATOX. (2017). *Toxisíndrome*. Federación Médica Ecuatoriana, Jornada De Toxicología Clínica. Guayaquil: Ministerio Salud Pública.
- Diab1, A. E.-A., El-Dahmy2, S., & 1., S. S. (2013). The protective role of Echium humile extract against toxicity induced by insecticide (malathion) in male albino rats. *Journal of American Science*, 259-267.
- Harrison, V. &. (2016). Anxiety and depression following cumulative low-level exposure to organophosphate pesticides. *Environmental Research*, 151, 528–536.
- INEC. (2017). *ESTADÍSTICA NACIONALES*. QUITO.
- Jaymie R. Voorhees, D. S. (2017). Neurotoxicity in Preclinical Models of Occupational Exposure to

- Organophosphorus Compounds. *Frontiers in Neuroscience*, 1-24.
- Lasram, M., & A.B, A. (2009). Metabolic disorders of acute exposure to malathion in adult Wistar rats. *J. Hazard Mater.*, 1052–1055.
- Manuel Jiménez-Díaz, K. S.-N. (2000). Valores de referencia de colinesterasa plasmática y eritrocítica en población costarricense. *Revista Costarricense de Ciencias Médicas*, 3-4.
- Mason, L. H. (2013). Neuropsychiatric Symptom Assessments in Toxic Exposure. . *Psychiatric Clinics of North America*, 36(2), , 201–208.
- Ming Ye, J. B. (2013). Occupational Pesticide Exposures and Respiratory Health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 6442-6471.
- Neice Muller Xavier Faria, A. G. (2014). Occupational exposure to pesticides, nicotine and minor psychiatric disorders among tobacco farmers in southern Brazil. *NeuroToxicology*, 347-354.
- Prinz, U. N. (2013). Comparative psychometric analyses of the SCL-90-R and its short versions in patients with affective disorders. . *BMC Psychiatry*, 13,, 1–9.
- Salvi R, L. D. (2003). Neuropsychiatric Evaluation in Subjects Chronically Exposed to Organophosphate Pesticides. *Toxicological Sciences*, 267-271.
- Satyender Singha, V. K. (2010). DNA damage and cholinesterase activity in occupational workers exposed to pesticides. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 278-285.
- Silvia Gangemi, E. M. (2016). Occupational exposure to pesticides as a possible risk factor for the development of chronic diseases in humans (Review). *MOLECULAR MEDICINE REPORTS*, 4475-4488.
- Stallones, L. &. (2016).). Assessing the connection between organophosphate pesticide poisoning and mental health: A comparison of neuropsychological symptoms from clinical observations, animal models and epidemiological studies. *Cortex*, 74, 405–416. .
- Toro, B. R. (2017). Niveles de colinesterasa sérica en caficultores del Departamento de Caldas, . *Salud Pública*, 19, 318–324.
- U.N. Human Rights Council. . (2017). *Report of the Special Rapporteur on the Right to Food Hilal Elver*. New York.

- Albiano, N. (2015). Toxicología Laboral: criterios para el monitoreo de la salud de los trabajadores expuestos a sustancias químicas peligrosas. *Toxicologia Laboral*, 522.
- Andreu, Y. G. (2008). Psychometric properties of the brief symptoms inventory-18 (BSI-18) in a Spanish sample of outpatients with psychiatric disorders. *Psicothema*, 20(4), 844–850.
- Bavcon Kralj M, C. U. (2007). Comparison of photocatalysis and photolysis of malathion, isomalathion, malaaxon, and commercial malathion--products and toxicity studies. *Water Res.Nov;41(19):*, 4504- 4514.
- Zabora J, B. K. (2001). The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology.*, 19-28.
- Casullo, Perez. (1999). *EL INVENTARIO DE SÍNTOMAS SCL-90-R de L. Derogatis*. Buenos Aires: Adaptación UBA. CONICET.
- Slotkin, T. A. (2004). Cholinergic systems in brain development and disruption by neuro toxicants : nicotine , environmental tobacco smoke , organophosphates. *Toxicology and Applied Pharmacology* 198, 132–151.
- Khalid Khan, A. A. (2014). Longitudinal assessment of chlorpyrifos exposure and self-reported neurological symptoms in adolescent pesticide applicators . *BMJ Open*, 1-11.
- Marrero, S., González, S., Guevara, H., & Eblen, A. (2017). EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN A ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS EN. *Comunidad y Salud*, 30-41.
- Ávila, M. M., & Rubia, J. M. (2017). Validación del Inventario Breve de Síntomas (BSI-18) en mujeres mexicanas diagnosticadas con cáncer de mama. *Psicooncología* , 307-324.
- Organización Mundial de la Salud. (2001). *Cuestionario de identificación de los trastornos debidos al consumo de alcohol*. Ginebra: Genral.