

Alteraciones neuropsicológicas en trabajadores expuestos a neurotóxicos

Autor: Maizlish, Neil.¹ Feo, Oscar²

**Universidad de California en Berkeley. California. EEUU. y
Postgrado en Salud Ocupacional. Universidad de Carabobo. Venezuela.**

RESUMEN

La neurotoxicidad es un grave problema de salud pública debido al incremento de sustancias neurotóxicas y a la gran cantidad de trabajadores expuestos. Gran cantidad de sustancias de uso común en la industria, tales como solventes, metales y plaguicidas, provocan alteraciones neurotóxicas a concentraciones por debajo de los límites permisibles, produciendo cambios importantes en la función psicológica y el comportamiento, que se expresan en trastornos funcionales que interfieren en las tareas cotidianas e incrementan la accidentabilidad. En este artículo se revisa la literatura científica sobre los efectos neurotóxicos de solventes, plomo, mercurio y plaguicidas, y se comentan aspectos metodológicos de interés para el diseño de investigaciones epidemiológicas. Como conclusión, es notoria la existencia de evidencias que demuestran el efecto neurotóxico de gran cantidad de sustancias usadas en la industria. Así mismo, consideramos importante continuar realizando investigaciones sobre el tema, y sobre todo, la necesidad de tomar medidas preventivas para proteger la salud del trabajador.

Palabras Claves:

Neurotoxicidad, Solventes, Plomo, Mercurio, Plaguicidas, Pruebas Neuroconductuales.

ABSTRACT

Neurotoxicity is an important public health problem due to the use of great amounts of neurotoxins and the large number of workers chronically exposed. In spite of not being recognized by either physicians or workers, many substances used in industry as organic solvents, heavy metals and pesticides determine changes of neuropsychological action that may cause impairment and increase accidentability. This paper reviews the literature on neurotoxic effects of organic solvents, lead, mercury and pesticides, commenting methodological aspects concerning the design of epidemiological studies. Conclusions provide a great deal of evidence about the neurotoxic effects of many substances widely used, and emphasizes the need for more research and preventive measures to protect workers' health.

Key words:

Neurotoxicity, Organic Solvents, Lead, Pesticides, Mercury, Neuroconductional Test.

¹ PHD en Epidemiología. Profesor de la Universidad de California en Berkeley. EEUU.
Profesor Invitado en el Postgrado de Salud Ocupacional de la Universidad de Carabobo.

² Magister en Salud Ocupacional. Coordinador del Postgrado en Salud Ocupacional.
Universidad de Carabobo

Introducción

Durante la última década, la neurotoxicidad ha surgido como uno de los problemas más críticos de la salud pública. Hay dos factores que han ocasionado ese fenómeno: el primero, de tipo epidemiológico, debido al notable incremento de sustancias neurotóxicas en los centros de trabajo y en el medio ambiente, y a la gran cantidad de trabajadores expuestos. Se estima que más de 750 sustancias neurotóxicas bien conocidas se manejan en centenares de miles de centros de trabajo a nivel mundial, con docenas de millones de trabajadores expuestos (Anger, 1990). Además, en los países industrializados, existe una estructura demográfica con elevados porcentajes de población en edad avanzada, y una gran preocupación por los niveles crecientes de incapacidad en esos grupos de edad, debido a enfermedades neuropsiquiátricas, potencialmente causadas por exposición a neurotóxicos.

El segundo factor, de tipo fisiopatológico, se basa en la especial vulnerabilidad y sensibilidad del sistema nervioso (SN) a la acción de tóxicos laborales y ambientales. El SN está formado por una red de centenares de metros de células, que constituyen una inmensa superficie de exposición potencial. Además, el tejido nervioso tiene una capacidad muy limitada de regenerarse y una gran sensibilidad para reaccionar a exposiciones muy leves, las cuales generalmente producen cambios sutiles, no específicos, del comportamiento humano. De esta manera, se considera al SNC el indicador ideal para detectar cambios precoces, probablemente reversibles, de enfermedades ocupacionales y ambientales. El diagnóstico precoz, es una meta fundamental de la vigilancia epidemiológica, para detectar cambios o alteraciones antes de que ocurra daño orgánico permanente y es la base para evaluar la recuperación de la función después de exposiciones leves.

La neurotoxicidad, incluye neuropatías periféricas y alteraciones del SNC, las primeras se caracterizan por trastornos parestésicos en las extremidades, torpeza y pérdida progresiva de coordinación debido al deterioro de los nervios motores y/o sensitivos. En Estados Unidos, desde 1970, se han reportado tres brotes de neuropatía periférica agu-

da relacionados a exposición a solventes (n-hexano y metilbutil cetona) y al plaguicida clordecone (Anger y col, 1986). Para profundizar en este campo se sugiere revisar los excelentes artículos de Schaumburg y Spencer (1976, 1980) y Griffin (1981).

Los daños al SNC pueden ser causados por un número muy amplio de sustancias neurotóxicas, y no se reconocen fácilmente por los métodos de diagnóstico clínico convencional, siendo sus manifestaciones la expresión de un amplio rango de disturbios de la función neuro-psicológica. Psicosis y otros desordenes afectivos, disminución de la memoria y pérdida de atención, fatiga, y disturbios visuales, forman parte de los múltiples efectos reportados. La exposición aguda a neurotóxicos genera una disminución inmediata y profunda de la función mental, fácilmente reconocida por el trabajador afectado y por el médico. Pero, exposiciones crónicas a concentraciones bajas, provocan alteraciones neurotóxicas que se expresan inicialmente en cambios sutiles de la función psicológica y el comportamiento, que a pesar de ser imperceptibles para el trabajador y el médico, producen importantes trastornos funcionales que interfieren con la ejecución de tareas rutinarias e incrementan la accidentabilidad (Hunting y col., 1991; Clark, 1980; Redhead IH, 1968; Reich GA, Berner WH, 1968).

Niveles más elevados de exposición producen diversos cuadros de neurotoxicidad, tales como encefalopatía (plomo inorgánico o mercurio elemental), alteración de la función neurotransmisora (colinesterasa en intoxicación por plaguicidas), alteraciones de la membrana celular, alteración selectiva en funciones cerebrales (metil mercurio), o axonopatía tipo distal-proximal (disulfuro de carbono, n-hexano, metilbutilcetona). A niveles más bajos de exposición, el mecanismo de daño sería presumiblemente similar, pero, excepto en el caso de patología periférica producida por solventes hexacarbonados y disulfuro de carbono, no existe modelos experimentales claramente elaborados (Cavanaugh, 1983).

Revisión de la literatura

Hasta 1990, la literatura científica publicada básicamente en Europa y Norteamérica contiene

más de 185 estudios neuroconductuales referidos a poblaciones trabajadoras, que involucran alrededor de 8.700 trabajadores expuestos y 6.500 no expuestos (Anger, 1990). En esos estudios, básicamente de corte transversal, se han usado más de 250 pruebas diferentes. En 43% de ellas, los trabajadores expuestos han evidenciado alteraciones en el desempeño de las pruebas, presentando resultados significativamente “peores” en comparación con los no expuestos. Casi 30 sustancias químicas han sido evaluadas, sobre todo mezclas de solventes orgánicos, solventes individuales (disulfuro de carbono, estireno, tolueno, cloruro de metilo), plomo inorgánico, mercurio elemental, plaguicidas (la mayor parte organofosforados) y otras sustancias tales como monóxido de carbono (Beard and Wertheim, 1967), gases anestésicos (Saurel-Cubizolles y col., 1992; Bruce DL. Back MJ, 1976; Steinberg 1954), dioxinas (Peper y col., 1993), PBBs (Valciukas y col., 1979), y humos de soldadura (Sjogren, Gustavsson, Hogstedt, 1990).

No es posible presentar un análisis cuantitativo usando la técnica del “meta-análisis” (Dickersin y Berlin, 1992), debido a que los investigadores no han usado las mismas pruebas en condiciones estandarizadas. Para superar este obstáculo se han desarrollado baterías estandarizadas, tales como la batería neuroconductual de la Organización Mundial de Salud (Neurobehavioral Core Test Battery, [NCTB], (WHO, 1986), y el Sistema de Evaluación Neuroconductual 2 (Neurobehavioral Evaluation System 2, o NES 2 (Baker y Letz, 1986), computarizado (Cuadro 1). De inmediato se presenta una actualización de los estudios históricos mas importantes y de los realizados mas recientemente.

Plomo

El plomo es un metal ampliamente difundido en el ambiente, por lo cual la mayor parte de la población tiene alguna concentración de plomo en el organismo. Las fuente de exposición mas importante para los países que aun usan gasolina con aditivos orgánicos de plomo es la contaminación atmosférica producto de la combustión de vehículos automotores, otras fuentes incluyen alimentos y bebidas contaminados por el plomo presente en la soldadura de las latas ó en los esmaltes usados en el vidriado de la cerámica; agua potable contaminada por el plomo existente en los materiales de cons-

trucción de las tuberías de los acueductos; ó el humo de fundiciones secundarias. Los niños pueden estar expuestos al comer pedacitos de pintura que caen de paredes o por la transferencia de polvo de plomo en la ropa de trabajo contaminada (Needleman, 1992). Más de 1.25 millones de trabajadores de EE.UU. están expuestos a plomo en empleos, tales como elaboración de baterías, fundiciones, reparación de radiadores, tiro al blanco, demolición de estructuras metálicas pintadas con derivados de plomo, y muchas otras (Maizlish y Rudolph, 1993). En Venezuela se desconoce la cantidad de trabajadores expuestos, pero la intoxicación por plomo figura como una de las primeras causas de morbilidad en las consultas de Medicina del Trabajo del Seguro Social (IVSS 1990). Ante esta realidad, se estima que apenas un 5% de los trabajadores expuestos se someten a pruebas de tamizaje médico (Rudolph et al, 1990), registrándose los casos solamente cuando presentan síntomas evidentes de intoxicación (Maizlish y Rudolph, 1993).

Sintomalogía

La intoxicación por plomo ha sido reconocida desde hace mas de 2.000 años, produciendo síntomas que incluyen anemia, cefalea, irritabilidad y cambios del humor, depresión, ataxia, debilidad muscular, y ocasionalmente, cólicos abdominales, vómitos, parálisis, convulsiones, coma y muerte. La encefalopatía puede ocurrir como resultado de exposiciones agudas a altas concentraciones, o por exposiciones crónicas a bajas concentraciones. Las alteraciones asociados a la encefalopatía plúmbica incluyen edema cerebral, hipertensión céfalo-raquidea, inflamación de los meninges, edema de las células endoteliales acompañado por la dilatación de las capilares y arterias. La encefalopatía por plomo se presenta con niveles de exposición superiores a 100 µg/dl (Rempel, 1990).

Aunque la encefalopatía ocupacional es poco frecuente, los efectos dañinos del plomo se manifiestan en concentraciones mucho menores, apareciendo síntomas evidentes a niveles de 60 µg/dl. Trabajadores expuestos a estos niveles de plomo presentan una gran variedad de síntomas, como angustias, mareos, cefalea, debilidad en las extremidades, fatiga, trastornos del sueño, sabor metálico en la boca, náuseas, anorexia, pérdida de peso, calambres abdominales, y estreñimiento. La mayor

parte de los estudios, han reportado una asociación entre el número de síntomas y las concentraciones de plomo en sangre o los niveles de zinc-protoporfirina. El estudio de Lilis y col., (1978) mostró que un 50% de los trabajadores de una fundición que nunca habían alcanzado niveles de plomo en sangre superiores a 80 µg/dl, experimentaron esos síntomas. Por otro lado, un tercio de los trabajadores de una fundición con niveles más amplios (27-117 µg/dl) reportaron temblores de la mano, y 52% fatiga (Winegar y col., 1977). Baker y col., (1979) indican que un grupo de trabajadores de una fundición con niveles entre 40 y 79 µg/dl experimentaron neuropatía periférica y/o síntomas gastrointestinales, mientras en otro grupo de una segunda fundición, solo 13% tuvieron síntomas semejantes a niveles de exposición similares.

Dos estudios controlados, comparan grupos de síntomas entre expuestos y no expuestos a plomo. Lilis y col., (1982) encontraron que trabajadores de una fundición, con un promedio de antigüedad de 11.3 años y con una exposición promedio de 61 µg/dl, experimentaron más síntomas que los trabajadores no expuestos de una producción de aluminio. Los síntomas predominantes fueron cambios de la personalidad, depresión, insomnio, mareos, trastornos de la escritura, debilidad en las manos. En cambio, Kirby y col. (1983), no reportaron diferencias en el número o frecuencia de síntomas entre trabajadores de una fundición y trabajadores seleccionados al azar de la población general. Se debe señalar que los trabajadores del estudio de Lilis tenían mayor antigüedad.

Aun trabajadores expuestos a menos de 40 µg/dl pueden tener una frecuencia mayor de síntomas si se comparan a trabajadores no expuestos. Zimmerman-Tansella y col., (1983) estudiaron trabajadores de una fábrica de baterías con una media tan baja como 20 µg/dl y reportaron más síntomas neurológicos que en los no expuestos.

Pruebas Neuroconductuales

Los principales estudios neuroconductuales (13) se presentan en el Cuadro N° 1. Todos son diseños de corte transversal y en tres hay componentes longitudinales. Estos estudios representan la experiencia de más de 1.000 trabajadores de 8 países, expuestos a concentraciones promedio de

22 a 56 µg/dl y un promedio de exposición de 2 hasta 13 años. Dichos trabajadores provienen de fundiciones secundarias, fábricas de baterías y una fábrica de derivados etílicos del plomo para gasolina, expuestos a plomo orgánico e inorgánico (Schwartz y col., 1993). En la mayor parte de los estudios los expuestos funcionan peor, en la mayoría de las pruebas, aunque pocas alcanzan significancia estadística. Casi la mitad de los estudios incluyeron pruebas de la escala de Welscher de inteligencia de adultos (WAIS), lo cual facilita una comparación directa.

La memoria es la función más consistentemente afectada por plomo, registrándose deterioro de la función en 8 de los 13 estudios (Valciukas y col., 1978; Grandjean y col., 1978; Hogstedt y col., 1983; Mantere y col., 1983; Campara y col., 1984; Williams y Teo, 1986; Stollery y col., 1989; y, Schwartz y col., 1993). En la mitad de los estudios, se encuentra disminución del tiempo simple de reacción (Johnson y col., 1980; Hogstedt y col., 1983; Williams y Teo, 1986; Stollery y col., 1989; Schwartz y col., 1993). Disminución de la comprensión e inteligencia visual medida por diseño de bloques se reporta en cinco estudios (Grandjean y col., 1976; Valciukas y col., 1976; Haninnen y col., 1978; Mantere y col., 1983; Schwartz y col., 1993). Deterioro de la destreza manual, medida por la prueba de Santa Ana en 6 estudios (Repko y col., 1978; Valciukas y col., 1978; Hanninen y col., 1978; Mantere y col., 1983; Baker y col., 1984; y Schwartz y col., 1993). Síntomas o trastornos del humor se reportan por Repko y col., (1978), Mantere y col., (1984), Baker y col., (1984), y Schwartz y col., (1993). En dos de estos estudios (Baker y col., 1984; y Schwartz y col., 1993) los resultados se fortalecen por la existencia de una clara curva de dosis-respuesta, con rangos de exposición de casi 0 hasta 80 µg/dl.

El tiempo simple de reacción y las pruebas de atención se reportan como peores en los expuestos en la mitad de los estudios (Repko y col., 1978; Johnson y col., 1980; Hogstedt y col., 1983; Williams y Teo, 1986; Stollery y col., 1989).

En el estudio longitudinal de Mantere y col., (1983) los niveles de plomo en sangre se duplicaron en casi 30 µg/dl en el segundo año de seguimiento y la función de inteligencia visual y destreza manual se deterioraron significativamente en ese año.

Sorprendentemente, el efecto de aprendizaje apenas se observa entre los expuestos. En cambio, después un período de exposición constante y seguimiento de 8 meses, Stollery y col., (1989) encuentran que las reducciones en el tiempo de reacción entre los expuestos se mantienen durante el seguimiento, mientras que en el estudio de Baker y col., (1985) disminuye la frecuencia de los trastornos de humor (POMS) cuando se reduce la exposición tras dos años de observación.

En general, esos estudios indican un deterioro de las funciones cognitivas y destreza manual asociado a exposiciones inferiores a 60 µg/dl., observándose claras curvas de dosis-respuesta para memoria visual (Hanninen y col., 1978; Schwartz y col., 1993), memoria (Hanninen 1978; Stollery y col., 1989; Schwartz y col., 1993), y humor (Baker y col., 1984). Aunque las determinaciones de zinc protoporfirina se consideran un buen indicador de exposición a largo plazo, la asociación más consistente es con la plumbemia. En los estudios longitudinales, los efectos aparecen en el primer año de exposición continua, pero son reversibles después de reducir la exposición, por lo menos en trabajadores con relativamente corta duración de exposición (media de 3 años).

Usando modelos de la psicología experimental, Stollery y col., (1989) han planteado que aun en los pruebas cognitivas, la disminución de la función es básicamente un efecto de la reducción de velocidad en la respuesta motor-sensorial. En cambio, Williamson y Teo (1986), sugieren que los impedimentos sensorial o motor pueden coexistir con efectos centrales.

Disminución de la velocidad de conducción nerviosa se ha demostrado en algunos estudios en trabajadores expuestos a menos de 70 µg/dl (Seppalainen y Hernberg, 1972; Seppalainen y col., 1975; Repko y col., 1978, y Johnson y col., 1980). Esa disminución ha sido medida en el nervio ulnar (Seppalainen y Hernberg, 1972; Seppalainen y col., 1975; Repko y col., 1978); en el nervio mediano (Seppalainen y Hernberg, 1972; Seppalainen y col., 1975); y en las fibras motoras (Rosen y col., 1983) y en las ramas sensorias del mediano y sural (Singer y col., 1983)

Solventes

“Su manera de caminar es incoordinada e inestable, busca apoyarse en las paredes. Voces altas, música o cornetas lo asustan. Si lee periódicos,

olvida la primera línea antes de pasar a la segunda; señales de tránsito, caras, nombres, aun detalles de su vida personal escapan de su memoria. Su lenguaje es incoherente y su mirada ausente parecen indicar que es alcohólico. No obstante, Ben Johnson, tiene 40 años, nunca toma y es un pintor experimentado de Copenhague.” (Traducido de Der Stern 23 febrero 1984)

No existe duda sobre los efectos agudos de la exposición a concentraciones elevadas a la mayoría de los solventes orgánicos. De hecho, la euforia, característica de la intoxicación aguda, es un factor que ha generado abuso y adicción a esas sustancias. Hay una amplia literatura sobre la aspiración voluntaria de sustancias que contienen solventes orgánicos, tales como cola, diluyentes de pintura, limpiador de manchas, marcadores (King, 1983; Cohen, 1975; Watson, 1980). Algunos investigadores discuten la existencia de un “síndrome orgánico producido por los solventes”, debido a la exposición crónica a niveles bajos de solventes orgánicos, sin embargo, últimamente se ha evidenciado por tomografía axial computarizada (TAC) la existencia de atrofia cortical en casi 80% de los casos que presentan alteraciones en la realización de pruebas neuroconductuales (Arlien-Soborg y col., 1979), también, por medio de estudios neuroencefalográficos se aprecia atrofia cortical en 64% de los trabajadores sospechosos de tener intoxicación crónica (Juntunen y col., 1980), y disminución del flujo de sangre cerebral (Arlien-Soborg y col., 1982, Risberg y Hagstadius, 1983). No obstante, otros estudios recientes (Orbaek y col., 1987; Ellingsen y col., 1993) no confirman los resultados iniciales de TAC o no muestran una clara relación dosis-respuesta.

Otro asunto de importancia práctica es el efecto agudo de la exposición a bajas concentraciones a corto plazo, Johnson y Anger (1983) han planteado que estas exposiciones podrían ser una causa de accidentes en centros de trabajo. Hunting y col., (1991) estudian este problema en una cohorte, investigando 166 pintores que resultaron lesionados por resbalones o caídas en el trabajo, encontrando un riesgo relativo de 2 en comparación con los no expuestos.

Las evidencias sobre los efectos neuroconductuales producto de la exposición a niveles crónicos y bajos de solventes orgánicos, surgen de

estudios epidemiológicos de morbilidad neuropsiquiátrica, estudios de corte transversal, informes de casos y exposición de voluntarios en cámaras de laboratorio con exposición controlada. En muchos de los estudios ocupacionales los trabajadores han sido expuestos a solventes múltiples, y aunque las concentraciones de componentes individuales se consideran dentro de límites normales, su interacción eleva la toxicidad de la mezcla, así mismo, el tolueno actúa sinérgicamente con la mayoría de los solventes orgánicos.

Hay muchas revisiones recientes acerca de los efectos de solventes orgánicos y la exposición ocupacional (Axelson y col., 1980; Baker y col., 1985; Johnson y Anger, 1983; Anger, 1990).

Investigación de efectos de solventes individuales

Estireno

Como es de esperar, trabajadores con exposición aguda a estireno reportan síntomas de fatiga, dificultad de concentración, náuseas, mareos, y sensación de embriaguez (Harkonen, 1977; Lorimer y col., 1978). En algunos estudios se analizan diversos factores influyentes, tales como, el ritmo e intensidad de trabajo (Astrand y col., 1974) y el consumo de alcohol que inhibe competitivamente el metabolismo de estireno (Wilson y col., 1983). Una revisión extensa de los efectos en la salud causadas por el estireno fue realizada por NIOSH (1983).

Se han realizado una docena de estudios neuroconductuales en trabajadores expuestos crónicamente a estireno. La mayor parte en países escandinavos, en trabajadores que aplican resina de estireno, en la fabricación de botes de fibras de vidrio. Entre 98 trabajadores finlandeses expuestos, con una media de antigüedad de 5 años, Harkonen y col., (1977) y Lindstrom y col., (1978) encuentran un deterioro en pruebas visomotoras, psicomotoras y atención, en relación a la concentración urinaria de ácido mandélico, un metabolito del estireno que fue examinado mensualmente antes de la realización de las pruebas. Se estima que 25 ppm (110 mg/m³) fue la concentración mínima en aire asociada con deterioro de la función. A niveles igualmente bajos (12 ppm), pero en un grupo de

mayor antigüedad (media de 12 años), Flodin y col., (1989) reportan que 21 trabajadores expuestos tienen alta frecuencia de síntomas y alteraciones en una prueba de destreza manual. Al volver a examinar, después un período de 8 meses sin exposición, encontraron que disminuye el número y frecuencia de síntomas, tales como fatiga, trastornos de memoria e irritabilidad.

En cambio, Treibig y col., (1989) no reportan efectos adversos a niveles de exposición menores de 100 ppm., ellos estudiaron 36 trabajadores alemanes que fueron expuestos por una media de 7 años y a quienes aplicaron pruebas de tiempo de reacción y memoria.

Cherry y col., (1980, 1981) evaluaron después un período de 48 horas sin exposición a 27 trabajadores jóvenes, de una fábrica de botes de fibra de vidrio con exposiciones estimadas de 93 ppm posteriores. Al realizar las pruebas en la mañana de su retorno al trabajo, los resultados son peores que en los no expuestos, en la mayoría de las pruebas de la batería. Al realizar nuevos exámenes, se observa un mejoramiento entre los 27 no expuestos atribuido al efecto de aprendizaje, pero no se observa en el grupo de expuestos, la memoria de dígitos se deteriora significativamente por la tarde entre los expuestos. Al reexaminar los trabajadores después 21 meses, en los cuales se rebajó la concentración de estireno a 23 ppm, se observó una mejoría en la velocidad, con una correlación significativa entre tiempo de reacción y concentración de ácido mandélico en orina.

Para determinar si el efecto del estireno sobre el tiempo de reacción esta causado por la disminución de velocidad de conducción nerviosa, Cherry y col., (1990) evalúan en Canadá a 70 aplicadores de estireno con exposición de hasta 20 años, encontrando pequeñas reducciones en la conducción nerviosa asociado con la exposición; la disminución de velocidad fue de 23% en el grupo expuesto a menos de 50 ppm, pero se eleva hasta 71% en el grupo expuesto a más de 100 ppm. Disminución del tiempo de reacción se asocio significativamente con acumulación de estireno medida por la concentración de ácido mandélico.

En resumen, parece que el impacto más consistente de exposiciones crónicas a estireno es la disminución del tiempo de reacción, reversible al rebajar o eliminar la exposición.

Tolueno

Los efectos neuroconductuales por exposiciones a corto plazo han sido estudiadas en cámaras experimentales en las que voluntarios respiran concentraciones controladas de tolueno. Excepto el estudio de Winneke y col., (1974), el resto son consistentes en sus hallazgos, encontrando efectos adversos sutiles, pero estadísticamente significativos en voluntarios expuestos por 4 horas a 100 ppm (Dick y col., 1984), 7 horas de 75 a 150 ppm (Echeverría y col., 1989), o 20 minutos a 300 ppm (Gamerele y Hultengrun, 1972). Los efectos incluyen un aumento del tiempo de reacción (Gamerele y Hultengrun, 1972), disminución de la atención (Dick y col., 1984), y deterioros múltiples relacionados con la dosis (0, 75, y 150 ppm) para memoria de dígitos, pruebas de aprendizaje, memoria visual, dígitos y símbolos, destreza manual (Echeverría y col., 1989)

En estudios para evidenciar efectos de exposición crónica, se observa una falta de consistencia en los resultados. Iregren (1982) utilizó una batería de pruebas para comparar 34 trabajadores de una imprenta, expuestos a bajas concentraciones por largos periodos de tiempo (media 16 años), con trabajadores no expuestos a solventes. Los resultados fueron comparables en las pruebas de memoria visual, vocabulario y dígitos-símbolos. Solo el tiempo simple de reacción fue significativamente peor entre los expuestos. En los 5 años antes de la evaluación, se reportó una reducción de la exposición a tolueno en aire de 150 ppm a 50 ppm. Cherry y col., (1985) no encuentran efectos adversos de tolueno a concentraciones superiores a 100 ppm en las pruebas de precisión y destreza manual, diseño de bloques, dígitos y símbolos y tiempo simple de reacción.

En cambio, Foo y col., (1990) evaluaron función neuroconductual en 30 mujeres expuestas a tolueno (media 5 años) en una ensambladora de equipos electrónicos, y encontraron deterioro de la función, con clara dosis-respuesta, en el grupo expuesto, para destreza manual, memoria de dígitos, Benton y Trail-Making. La media de exposición ponderada en el tiempo (TWA) fue de 88 ppm, inferior a muchas normas internacionales de exposición. Hallazgos a niveles bajos (40 ppm) fueron encontrados por Orbaek y Nise (1989) en 30 trabajadores de una prensa de rotograbado con una exposición de 29 años.

Disulfuro de Carbono (CS₂)

El disulfuro de carbono es usado principalmente en la industria de rayón viscosa y como fumigante de granos. Además de su acción aterogénica (Wood, 1981), tiene múltiples efectos neurotóxicos, siendo causa reconocida de axonopatía y degeneración macular.

En un extraordinario estudio Hanninen (1971) comparó tres grupos de trabajadores de la industria de rayón-viscosa: 50 intoxicados por CS₂, 50 expuestos por mas de 5 años sin sintomatología clínica evidente y 50 no expuestos. Los niveles de exposición en los 10 últimos años habían bajado de 30 ppm a 10 ppm. Usando una batería que incluye memoria de dígitos, diseño de bloques, dígitos y símbolos, destreza manual, reportaron en el grupo intoxicado un claro deterioro del 15 al 25% en las pruebas de velocidad, destreza e inteligencia. También los expuestos sin síntomas funcionan peor que los no expuestos aunque el efecto era menos grave, con un deterioro del orden del 5 al 15%.

A niveles de exposición menor a 20 ppm, Putz-Anderson (1981) evaluó 131 trabajadores de un fabrica de rayón expuestos a disulfuro de carbono por un promedio de 12 años. De las pruebas aplicadas (cambios de humor, coordinación ojo-mano, tiempo de reacción, búsqueda de letras, memoria de dígitos), solo coordinación ojo-mano se encuentra peor entre los expuestos. Estudios posteriores de Hanninen y col., (1978) y Tolonen y Hanninen (1978) confirmaron los hallazgo iniciales de Hanninen (1971) y Tuttle y col., (1976) en grupos de la industria rayón pero con resultados menos fuertes. Ello se explica probablemente por bajos niveles de exposición. Otro estudio de Peters y col., (1982) en trabajadores de granos, asoció exposición a disulfuro de carbono usado como fumigante, con función alterada en las pruebas de dígitos y símbolos y memoria de dígitos.

Trabajadores expuestos a disulfuro de carbono presentan frecuentemente anomalías electrofisiológicas (Aaserud y col., 1990), disminución de la velocidad de conducción nerviosa y neuropatía periférica (Johnson y col., 1983). Impedimentos residuales se manifiestan diez años después de terminar la exposición en 95% de trabajadores altamente expuestos, contra solo un 23% en trabajadores con exposición intermitente (Corsi y col., 1983).

Cloruro de Metilo

La neurotoxicidad del cloruro de metilo ha sido revisada por Repko (1981) Repko y col., (1979). El cloruro de metilo se usó como anestésico y refrigerante, pero actualmente solo se usa como agente de metilización en la producción de silicones, goma, compuestos de plomo orgánico y en la producción de espuma de poliestireno.

Trabajadores intoxicados por cloruro de metilo refieren cefaleas, somnolencia, vértigo y ataxia (Gundmundsen, 1977). Estudios en cámaras de exposición no muestran efectos adversos a niveles de 100 ppm por 7.5 horas (Stewart y col., 1977), o 200 ppm por 3.5 horas (Putz-Anderson, Setzer, y Croxton, 1981) en pruebas de atención, vigilancia o seguimiento de tareas. Según Repko (1981) las consecuencias de exposición crónica incluyen depresión, irritabilidad, insomnio, y cambios visuales. En un estudio de 122 trabajadores expuestos a aproximadamente 34 ppm y 49 no expuestos no se detectaron diferencias electroencefalopáticas, sin embargo los expuestos refirieron temblor y deterioro en algunas tareas cognitivas (Repko y col., 1976).

Tricloruro de etileno (ETC)

El tricloruro de etileno ha sido usado como agente para limpieza de ropas en tintorerías, desengrasador de metales, pegamento para elaborar calzado, e ingrediente de tintas y pinturas, tiene una acción depresora directa sobre la función nerviosa central y tiene claras propiedades anestésicas. La mayor parte de la literatura describe efectos agudos a niveles sumamente altos.

Feldman (1979) revisó ampliamente la neurotoxicidad del ETC. Entre los reportes de casos más citados está el de Feldman, Mayer, y Taub (1970) quienes reportaron en un trabajador sobreexpuesto, constricción del campo visual; trastornos parestésicos en cara, boca y lengua, sugestivos de lesión del trigemino; dificultades para masticar presuntamente debido a neuropatía del séptimo par. Al reexaminar después de 18 meses sin expo-

sición, se observa una recuperación parcial de la función, sin embargo, después 12 años de seguimiento, persisten trastornos sensitivos en la cara.

En estudios en cámaras de exposición, Salvini, Binachi y Riva (1971a,b) observan que voluntarios expuestos a 110 ppm de ETC por 2 períodos de 4 horas muestran disminución de la memoria, tiempo de reacción, destreza manual y percepción. Este hallazgo no fue confirmado por los estudios de Stewart y col., (1974) usando la misma batería. En cambio encuentran disminución de la coordinación manual relacionado a dosis de 7 horas a 0, 50, y 100 ppm. por 5 días consecutivos (Stewart y col., 1970). También encuentran que una sola dosis de 100 ppm por 7½ horas produjo alteraciones en los potenciales visuales evocados y 200 ppm alteraciones electroencefalográficas. Treibig y colegas (1977) no encuentran diferencias entre 6 trabajadores de una imprenta expuestos a 50 ppm antes y después un fin de semana examinados con pruebas de inteligencia, percepción y memoria.

Ya en 1955 Grandjean y col., observaron que 50 trabajadores expuestos crónicamente a niveles estimados de 25 ppm por 4 años se quejan de fatiga, intolerancia al alcohol, mareos, temblor, sudor excesivo y palpitations. Diagnosticaron 35% de ellos con "síndrome psico-orgánico." Más recientemente, Rasmussen, Jeppesen, y Sabro (1993) confirmaron este diagnóstico entre 96 desengrasadores de metales usando una combinación de síntomas y pruebas psicométricas para clasificar casos de "síndrome psico-orgánico." Encuentran que el riesgo de dicho síndrome se incrementa 5.6 veces en el grupo con una media de 2 años de exposición y hasta 11.2 veces en el grupo expuesto por 11 años.

Cloruro de Metileno

Dos estudios han evaluado los efectos de la exposición crónica al cloruro de metileno entre trabajadores. En el estudio de Cherry y col., (1981), reclutaron 29 no expuestos y 29 trabajadores de una fábrica de películas de acetato, expuestos a concentraciones de cloruro de metileno en un rango de 50 a 100 ppm. Al aplicar una batería extensiva encuen-

tran que los expuestos se desempeñan peor en exactitud y velocidad en una prueba de precisión manual, pero fueron mejores en las pruebas de Trail-Making y diseño de bloques. Lash (1991) estudió 21 no expuestos y 25 jubilados con previa exposición (de más de 25 años de empleo) como mecánicos de mantenimiento que lo habían usado para quitar pintura. Se estima la concentración entre 100 y 225 ppm. Usando la batería de NES y WAIS, no encuentran diferencias en tiempo de reacción simple, tiempo de reacción discriminativo, memoria, vigilancia o inteligencia visual.

Tetracloroetileno (Percloroetileno)

Percloroetileno es el solvente de preferencia en tintorerías. En una cámara de exposición, Stewart y colegas (1977) encuentran leves efectos sobre coordinación a concentraciones de 100 ppm por 7½ horas. Tuttle, Wood, y Grenther (1977) evaluaron 18 trabajadores de una tintorería antes y después de su jornada rutinaria, no encontrando diferencias significativas antes de comenzar su turno, pero al reevaluar después del fin de la jornada, se encuentra un deterioro en las pruebas de percepción y habilidad psicomotora. Se estimó la concentración en aire de 11 y 32 ppm con picos de 215 ppm.

Tricloroetano (Metil cloroformo)

Se usa principalmente como desengrasante y limpiador de metales. La mayoría de los estudios se han efectuado en cámaras de exposición. Unos estudios no muestran efectos a niveles de 500 ppm por 7 horas diarias por 5 días consecutivos (Stewart y col., 1969) o dos dosis a 450 ppm por 4 horas (Salvini y col., 1971b). En cambio, Gamberale y Hultengrun (1977) reportan disminución de función en tareas de búsqueda a 350 ppm y en tiempo simple de reacción y discriminativo, destreza, y velocidad perceptual (Trails) a 450 ppm. Mas recientemente, Mackay y colegas (1987) confirmaron los resultados de Gamberale y Hultengrun y muestran que los efectos neurotóxicos aparecen apenas a 20 minutos después de comenzar la exposición.

Mezclas de Solventes Orgánicos

Hay una gran cantidad de hallazgos que proceden de tres tipos de estudios:

- 1) trabajadores con historia ocupacional de intoxicación por mezclas de solventes orgánicos, diagnosticados como “síndrome psico-orgánico”
- 2) trabajadores expuestos, con síntomas neuropsicológicas y deterioro leve en pruebas psicométricas,
- 3) grupos expuestos, aparentemente normales o no sintomáticos.

Intoxicados con Mezclas de Solventes Orgánicos

En los estudios finlandeses de Lindstrom (1973, 1980), Juntunen y col., (1980), Seppalainen y col., (1980), y Seppalainen y Antti-Poika (1983), se evaluaron trabajadores clínicamente intoxicados usando pruebas psicométricas, electrofisiológicas e historia ocupacional, que demuestra sobreexposición por períodos de 8 a 10 años. Este grupo incluye trabajadores incapacitados y referidos a clínicas. Comparado con trabajadores no expuestos, se evidencia un deterioro en memoria de dígitos, velocidad perceptual, destreza manual, y pruebas de función psicomotora. Casi 65% de los intoxicados tuvieron resultados anormales en las pruebas electroencefalográficas (frecuencia aumentada de ondas lentas) y un 50% con actividad excesiva de ondas beta, en un 62% se observa por lo menos un resultado anormal en la velocidad de conducción en nervios periféricos. Después de seguimiento médico de 3 hasta 9 años (Seppalainen y Antti-Poika, 1983), disminuye la frecuencia de anomalías electroencefalográficas, pero se incrementan las neuropatías periféricas.

Gregersen, Klausen, y Elsnab (1987), reportaron un notable deterioro de la función psicológica en 12 de 21 pintores con un promedio de 25 años de exposición y diagnosticados de 1976 a 1980 como “encefalopatía tóxica.” Como dato importante, documentaron las consecuencias ocupacionales y sociales, señalando que la mayoría no pudieron mantener trabajo regular y permanecen desempleados.

Mas recientemente Morrow y col., (1990) observaron resultados psicométricos muy parecidos en 32 trabajadores expuestos y 32 no expuestos con una media de exposición de 9 años y pareados por edad y sexo: Dígitos y Símbolos, pruebas de

aprendizaje, diseño de bloques, figuras escondidas, Trail-Making, y destreza manual fueron encontrados significativamente peor entre los expuestos.

Poblaciones trabajadoras sintomáticas y asintomáticas

El cuadro 3 resume los principales estudios neuroconductuales (14) en trabajadores expuestos a mezclas de solventes orgánicos a largo plazo a niveles cercanos o bajo los límites permisibles internacionales (ACGIH, 1990). Todos son diseños de corte transversales y uno añade un componente longitudinal. Estos estudios representan la experiencia de aproximadamente 1.000 trabajadores expuestos, de 6 países, a niveles promedios de 22 hasta más de 200 ppm y para una duración de exposición de un promedio tan corto como 7 meses hasta 13 años. Los trabajadores más frecuentemente estudiados son pintores de casas, rociadores de pintura de carros, trabajadores de imprentas, trabajadores de pegamentos o de producción de pintura. En la mayoría de los estudios los expuestos funcionan peor en la mayoría de las pruebas, aunque pocas alcanzan significancia estadística. Casi la mitad de los estudios incluyeron pruebas de la WAIS lo cual facilita una comparación directa.

Pintores

El estudio prototipo es el de Hanninen y col., (1976), quienes compararon 102 pintores de carros que habían trabajado por un promedio de 15 años (Husman, 1980), con exposiciones a mezclas de solventes orgánicos como tolueno, xileno, nafta, acetona y metilisobutilcetona -con predominio de tolueno a 300 ppm como componente principal de la mezcla-, a niveles inferiores a los límites permisibles para el momento, pareados a 102 trabajadores no expuestos. En comparación con los no expuestos, los pintores reportaron una elevada frecuencia de fatiga, dificultades para la concentración y trastornos de la atención (Husman, 1980).

Al examen clínico, se encontró evidencia de polineuropatía leve de tipo senso-motor, involucrando trastornos en la percepción a las vibraciones en las extremidades. En una batería psicométrica extensa aplicada 16 horas después de la última jornada (para eliminar efectos atribuibles a exposición aguda) los expuestos se desempeñan

peor en diseño de bloques, memoria de dígitos, memoria de Benton, destreza manual, velocidad, y pruebas de aprendizaje. El tiempo de reacción no se afecta entre los expuestos.

Una preocupación metodológica que puede distorsionar los resultados surge de la comparabilidad entre los grupos de exposición. Es decir, si la inteligencia innata no fuera igual entre los grupos, sería posible atribuir erróneamente los efectos o cambios observados a la acción de neurotóxicos. Los investigadores frecuentemente superan esa dificultad escogiendo grupos de ocupaciones parecidas y con exigencias de trabajo similares. Otro mecanismo para corregir potenciales desigualdades en inteligencia, incluyen ajustar estadísticamente los resultados psicométricos por pruebas de inteligencia aplicadas previamente o en forma concurrente.

Usando los resultados de test de inteligencia aplicados en el servicio militar (previos a la investigación), Hanninen y col., (1976) reanalizan los resultados para 33 parejas **expuestos - no expuestos** y reportaron que aun la función era peor en casi todas las pruebas en los expuestos, pero las diferencias estadísticas persisten solamente para diseño de bloques, memoria de dígitos, pruebas de aprendizaje e inteligencia verbal (similitudes).

Resultados confirmatorios fueron observados por Elofsson y col., (1980) quienes reportan deterioro de la función entre los expuestos, en diseño de bloques, dígitos-símbolos, destreza manual y tiempo simple de reacción. Igualmente confirmatorio, es Valciukas y col., (1985) entre pintores de barcos en lo que encontraron peor desempeño en las pruebas de diseño de bloques y figuras escondidas. Baker y col., (1987) reportaron disminución de la función en dígitos-símbolos y pruebas de humor (POMS) entre 186 pintores de casas. Dígitos y símbolos demuestra, Spurgeon y col., (1992), una gran sensibilidad para detectar disminuciones de función entre 234 expuestos que no reportaron síntomas. De la misma manera, recientemente, Escalona y col., (1993) mostraron trastornos de humor y dígitos-símbolos, además de tiempo simple de reacción entre 67 trabajadores venezolanos expuestos a mezclas de solventes con una media de exposición de 7 años.

En cambio, dos estudios (Cherry y col., 1985;

Maizlish y col., 1985) no proporcionan fuertes evidencias de efectos. Aunque se observa un patrón inicial de disminución en pintores de barcos en el estudio de Cherry (1985), al reanalizar corrigiendo por inteligencia (usando pruebas de vocabulario) desaparecieron las diferencias entre los grupos de exposición. En el estudio de Maizlish y col., (1985) la duración de exposición era relativamente pequeña (7 años), y en el grupo de alta exposición se incluyeron trabajadores mejor entrenados profesionalmente (operadores de prensas) que probablemente no eran comparables a los demás (ensambladores, rociadores).

En un estudio muy peculiar de Hanninen y col., (1991) realizado en 21 parejas de gemelos monocigóticos, uno expuesto y otro no, controlando para inteligencia previa a la exposición, reportan cambios significativos, en los cuales el gemelo expuesto se desempeñaba peor que el no expuesto en memoria de dígitos, diseño de bloques, y pruebas de aprendizaje.

Producción de pinturas

Fuera de los países escandinavos, la evidencia mas fuerte de alteraciones neuroconductuales múltiples por exposiciones crónicas de poca intensidad a mezclas de solventes se encuentran en el estudio de Bleeker y col., (1991), quien tuvo la oportunidad de encontrar una fábrica con pocos cambios en las condiciones de trabajo en los últimos 15 años y una medición cuantitativa de las concentraciones de solventes en aire durante el mismo período, monitoreando tolueno, xileno, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, metiletilcetona, alcoholes y ésteres.

En modelos de regresión lineal múltiple, controlando por edad, grupo étnico, consumo de alcohol, hábitos tabáquicos e inteligencia premórbida (vocabulario), se encontraron efectos significativo de dosis-respuesta aunque se estimó que el cuartil mas expuesto había experimentado solo niveles de 22 ppm. Un deterioro significativo de la función y correlación con la exposición se observó en las pruebas de dígitos-símbolos, aprendizaje de dígitos, tiempo de reacción, y Trail-Making. También se reportó una disminución de la sensación de vibración al 1er. dedo del pie. Notablemente, no reportaron una mayor frecuencia de síntomas entre los

trabajadores mas expuestos (Bolla y col., 1990).

Un estudio mas pequeño de Olson (1982) asoció disminución de tiempo de reacción, memoria de Benton, y pruebas de atención, en un grupo de producción de pintura. Los efectos se manifiestan mas fuertemente en un subgrupo de limpiadores con picos de exposición de mas de 300 ppm.

Trabajadores de fábricas de aviones

El combustible de aviones contiene gasolina cruda y kerosene como componentes principales, así como, compuestos aromáticos del grupo del benceno, tolueno, xileno y trimetilbenceno. Treinta de los ensambladores de motores de aviones mas expuestos (media de 17 años a 300 mg/m³) experimentaron una frecuencia elevada de fatiga, apatía, mareas, opresión torácica, trastornos del sueño, y quejas de memoria (Knave y col., 1978) y deterioro de la función para aritmética mental y velocidad perceptual (Bourdin-Wiersma). La velocidad de conducción del nervio ulnar y del sural fue mas lenta entre los expuestos, y el umbral de vibración aumentado.

Estudios de Casos y Controles para Incapacidad Neuropsiquiátrica

Hay una creciente literatura en la que se evalúa a trabajadores jubilados, o con incapacidad por enfermedades neuropsiquiátricas, investigando su exposición previa a solventes (Axelson, Hane, y Hogstedt, 1976; Mikkelsen, 1980; Sabroe y Olsen, 1981; Rasmussen, Olsen, Lauritsen, 1985; Cherry, Labrèche, y McDonald, 1992; van Vliet y col., 1989; Lundberg y col., 1992).

Usando el diseño de casos y controles, Axelson, Hane, y Hogstedt (1976) seleccionaron sujetos de un registro nacional de trabajadores jubilados por incapacidad. Definen los casos todos aquellos con diagnósticos de demencia pre-senil, psicosis afectivas, neurosis, atrofia cortical y alcoholismo; como controles seleccionaron jubilados libre de enfermedades cerebrales, pero con otras enfermedades. Como expuestos definieron trabajadores con una ocupación previa como pintores e instaladores de alfombras; como no expuestos designaron ocu-

paciones como mecánicos, soldadores, plumeros, y enladrilladores. Encontraron un razón de razones (OR) de 1.8 para la asociación entre exposición en profesiones que usan solventes y riesgo de enfermedad neuropsiquiátrica. Los resultado fueron controlados por consumo de alcohol, para evitar ese factor de confusión.

Los escandinavos Mikkelsen (1980) y Sabroe y Olsen (1981) describieron resultados confirmatorios. En los Estados Unidos, Brackbill, Maizlish, y Fishbach (1990), en un estudio en trabajadores recibiendo compensación por incapacidad encontraron un OR de 1.5 para enfermedad neuropsiquiátrica entre pintores de la construcción, siendo los resultados similares a los obtenidos por Axelson, Hane y Hogstedt en 1976.

Cherry, Labrèche, y McDonald (1992) evaluaron 389 hombres hospitalizadas por más de 5 días, con diagnósticos de demencia, atrofia cerebral o síndrome psico-orgánico. Usando otros pacientes hospitalizados sin enfermedades neuropsiquiátricas como controles, encontraron un OR de 1.4 entre enfermedad neuropsiquiátrica y exposición ocupacional previa a solventes. También establecieron que el consumo excesivo y exposición a solventes son factores independientes de riesgo, que puede interaccionar (Lundberg, 1992).

Plaguicidas

No existe un estimado confiable de la incidencia mundial de intoxicaciones y enfermedades causadas por plaguicidas, sin embargo, expertos de la OMS han planteado que hay casi un millón de casos anuales (WHO, 1990) con una letalidad de 1% sobre el total de casos. En Los Estados Unidos se estima que el número anual de las enfermedades relacionadas con plaguicidas podría estar entre 150.000 y 300.00 casos (Coye 1985). En Venezuela se reportan alrededor de 80 muertes anuales por intoxicación con plaguicidas. En países industrializados el porcentaje de casos con consecuencias neurológicas o psiconeurológicas a largo plazo, debidas a intoxicaciones agudas, se consideran entre un 4 a 9% (Holmes y Gaon, 1956; Tabershaw y Cooper, 1966; Hirshberg y Lerman, 1984). Efectos sutiles sobre el sistema nervioso central pueden ser un factor importante de accidentabilidad. Existe evidencia de reportes de accidentes fatales o casi

fatales en operadores de maquinaria y aviones agrícolas que involucran a los plaguicidas en la pérdida de conciencia o alteraciones de la velocidad de reacción (Durham y col., 1965; Hayes, 1982; Redhead, 1968; Reich y Berner 1968; Smith, Stavinoha, y Ryan, 1968; Wood y col., 1971). Los estimados que no toman en cuenta el efecto potencial de exposición crónica a niveles bajos indican que la magnitud del problema de exposición a plaguicidas asume grandes proporciones. La siguiente revisión enfoca básicamente los efectos de los organofosforados (OPs), que sin duda son los plaguicidas mas usados actualmente.

Efectos Agudos sobre el SNC debido a exposiciones a corto plazo

Los efectos agudos sobre el SNC se han reportado en casos de intoxicación y en el laboratorio. Una dosis elevada y única de OPs causa un trastorno significativo del sistema nervioso periférico y central, cuyo mecanismo tóxico ha sido extensivamente documentado (Gilman, Goodman, y Gilman, 1980; Hayes, 1982; Murphy, 1975) conociéndose que los OPs producen una inhibición irreversible de la acetilcolinesterasa en tejido nervioso y los efectos adversos se atribuyen a la acumulación del transmisor químico acetilcolina en las sinapsis de los órganos efectores.

En casos de intoxicación aguda las síntomas iniciales correlacionan con el grado de inhibición de la actividad de colinesterasa medida en suero: 20 a 50% de inhibición indica intoxicación leve, 50 a 90% se considera moderado, y mas de 90% grave (Grob y Harvey, 1953; Namba y col., 1971).

Los signos y síntomas se han clasificado por el tipo de receptores afectados en muscarínico, nicotínico y central. Los efectos sobre el SNC pueden ocurrir independientemente de los efectos periféricos (Bowers y col., 1964). Al revisar 236 casos de intoxicación por OPs, Hirschberg y Lerner (1984) clasificaron la frecuencia de los efectos muscarínico, nicotínico y central en 90%, 44%, y 40%, respectivamente. Efectos simultáneos de los tres receptores ocurrieron solo en 17% de los casos.

El comienzo y duración de síntomas en intoxi-

cación aguda dependen de la toxicidad inherente al compuesto, la dosis, ruta de exposición y factores del huésped que aumenta la susceptibilidad. Por ejemplo, patologías previas, dermatitis, deshidratación y mal nutrición, elevan la toxicidad de los OPs. Los síntomas pueden desarrollarse durante el período de exposición o las siguientes 4 horas (Morgan, 1989). Síntomas leves pueden persistir varias horas. En intoxicaciones moderadas los síntomas no necesariamente alcancen su pico hasta 4 a 8 horas después del comienzo y pueden durar de 1 a 6 días, la recuperación completa puede tomar mas tiempo; por ejemplo, en un episodio de intoxicación moderada en trabajadores del campo expuestos a residuos de hojas de fosdrin (mevinfos) y fosfamidon (Dimecron), la ansiedad y otras síntomas duraron 70 días después de la exposición (Whorton y Obrinsky, 1983; Mitling 1985).

En intoxicaciones leves a moderadas, los efectos sobre el SNC incluyen (en orden de aparición) tensión, ansiedad, intranquilidad, labilidad emocional y vértigo, seguido por insomnio y trastornos de sueño, incluso pesadillas. Con niveles aumentados de cefalea, tremor, somnolencia, dificultades de concentrar, lentitud de recordar, y confusión. En exposición masiva, con casos fatales o graves, ataxia, coma y depresión del centro respiratorio (Grob y Harvey, 1953; Namba y col., 1971).

El cuadro N° 3 resume los estudios humanos de laboratorio tratando de estudiar efectos agudos neuroconductuales por OPs. Una dosis de un análogo de sarin suficiente para causar una inhibición de 60 a 90% de actividad de colinesterasa se asoció con ansiedad, depresión psicomotora, sueños insólitos, y deterioro intelectual (Bowers y col., 1964). Diclorvos (DDVP) a 0.1-0.3 g/L inspirado por 16 horas diariamente durante 13 semanas disminuyó la actividad de colinesterasa en suero sin embargo no afectó tiempo de reacción, agudeza visual, campos de visión, visión de colores (Rasmussen y col., 1963). Hasta 2 mg de etilparation o 4 mg ingeridos por 2 voluntarios cada día por 5 días consecutivos durante 8 semanas no empeoraron la función pre-exposición en las pruebas de memoria verbal, memoria de Benton, tiempo de reacción discriminativo, vigilancia, propiocepción, o respuestas de un perfil de ansiedad (Taylor Manifest Anxiety Scale) (Rodnitsky, Levin, Morgan, 1978).

Efectos Subcrónico por exposición a mediano plazo

Las dosis diarias que no causan signos y síntomas de intoxicación aguda pueden causar un síndrome caracterizado por debilidad, anorexia, y lasitud (Morgan, 1989). En este patrón de exposición subcrónica, la inhibición de colinesterasa puede ser acumulativa, y no hay una buena correlación entre los niveles de inhibición y el grado y frecuencia de síntomas. Estos trabajadores no se quejan de síntomas, aunque son muy susceptibles a dosis que normalmente no producen enfermedad seria (Grob y Harvey, 1953).

Efectos Crónicos a largo plazo

La naturaleza de los efectos neuroconductuales crónicos causados por dosis bajas y continuas o por una sola dosis, pero alta, es controvertido y no resuelto. La evidencia a favor de la existencia de alteraciones neuroconductuales latentes o persistentes se originan principalmente del análisis de registros de casos y estudios epidemiológicos de campo con diseños de corte transversal.

1. Registros

Se encontraron muchos reportes de casos y 4 estudios, que engloban a mas de 1.000 casos de intoxicación aguda, la mayor parte en trabajadores del campo (cuadro 5). Estos estudios indican que entre 4 y 9% de los trabajadores afectados en forma aguda padecieron trastornos neuroconductuales, tales como depresión, confusión, intranquilidad, debilidad (Hirschberg y Lerman, 1984), ansiedad, irritabilidad, insomnio (Tabershaw y Cooper, 1966), pérdida de memoria (Holmes y Gaon, 1956), y reacciones esquizoides y depresivas (Gershon y Shaw, 1961).

En un informe notable, Gershon y Shaw (1961) reportaron reacciones semejante a esquizofrenia y depresión en 16 trabajadores australianos del campo quienes fueron referidos por médicos. Dichos trabajadores estuvieron expuestos a una variedad de OPs entre 1½ y 10 años y se recuperaron plenamente después de un año de finalizada la exposición. En cambio, Stoller y col., (1965) en un diseño ecológico, en la misma ubicación, no observó correlación entre la incidencia de personas admitidos

a hospitales por enfermedad mental y compras de plaguicidas.

Intolerancia adquirida a plaguicidas o vapores de solventes se reportaron en 18% de 114 trabajadores examinados 3 años después de un episodio de intoxicación aguda (Tabershaw y Cooper, 1968). En el reporte de un piloto agrícola que padece de ansiedad y psicosis, se refieren exposiciones muy leves que evocaron los mismos síntomas (Dille y Smith, 1964).

Las ocupaciones más frecuentemente mencionadas en trabajadores con exposición directa con OPs incluyen mezcladores, cargadores, rociadores, pilotos, banderilleros, trabajadores de invernaderos, trabajadores de producción de plaguicidas, formuladores e inspectores agrícolas. Trabajadores de cosecha expuestos por su contacto con residuos sobre las plantas se han reportado con menos frecuencia. Paration, fosdrin, malation fueron los plaguicidas más citados en las intoxicaciones. Además, Hayes (1982) plantea que ocurren trastornos mentales persistentes (delirio, alucinaciones, o psicosis) en un porcentaje pequeño de intoxicaciones involucrando paration, tricolorfon, diclorvos, fention, y dimetoate. Aproximadamente en 15% de los casos con consecuencias neuroconductuales persistentes han reportado exposición repetida y múltiple.

2. Estudios Epidemiológicos de Corte Transversal

Evaluaciones estandarizadas se han llevado a cabo en aproximadamente 500 trabajadores en pocos estudios, que se resumen en el Cuadro N° 6. Los trabajadores se han evaluado en pruebas de tiempo simple de reacción y discriminativo, vigilancia (Gersoni U, EX), abstracción (Trail-Making), memoria (Dígitos, Benton), inteligencia visual (diseños de bloques), memoria verbal, vocabulario, propiocepción y humor (MMPI, Taylor Manifest Anxiety Scale). Desafortunadamente, pocos estudios usaron el espectro pleno de pruebas o las mismas pruebas, poniendo una barrera para comparar los diversos estudios.

Por regla general, los sujetos fueron jóvenes, la mayor parte hombres empleados en ocupaciones agrícolas con una duración no especificada. Casi nunca fueron disponibles datos cuantitativos, aun-

que es muy probable que en los estudios de intoxicaciones diagnosticadas por médicos la exposición era significativa (Savage y col., 1982; Durham, Wolfe y Quinby, 1965, Rosenstock y col., 1991). Los grupos expuestos incluyen agricultores no sintomáticos (Korsak y Sato, 1977), aplicadores de plaguicidas (Maizlish y col., 1987; Rosenstock y col., 1991), trabajadores de producción con exposición accidental (Metcalf y Holmes, 1968), y varios trabajadores agrícolas examinados muchos años después una aguda exposición (Savage, 1982).

Investigadores aplicando baterías derivadas de Halstrad-Reitan (y particularmente, Trail-Making Parte B) encontraron función significativamente alterada en los expuestos (Korsak y Sato, 1977), y deterioro en la mayoría de las pruebas de habilidad intelectual, abstracción, flexibilidad de pensar, y habilidades motrices (Burkart y col., 1978; Savage y col., 1982; Rosenstock y col., 1991). Aplicando subtests del WAIS, tanto Metcalf y Holmes (1969) en los Estados Unidos como Rosenstock y col., (1991) en Nicaragua reportan trastornos de memoria, percepción, y vigilancia disminuida entre los expuestos. Maizlish y col., (1987) evaluaron 46 rociadores de diazinon (exposición solo 39 días) y 56 inspectores agrícolas no expuestos, encontrando una disminución de función en dígitos-símbolos, pero ninguna prueba (memoria, ojo-mano coordinación, tiempo de reacción discriminativo, golpecitos de dedos) correlaciona con niveles de metabolitos alkilfosforados en orina. No obstante los niveles de exposición eran extraordinariamente bajos, 23 ppb entre los expuestos y 8 ppb entre los no expuestos. Tanto Levin, Rodnitsky, y Mick (1976) como Savage y col., (1982) encontraron indicadores alterados de ansiedad (Taylor Manifest Anxiety) y personalidad (MMPI).

Mercurio

El mercurio inorgánico se usa ampliamente en plantas de cloro-soda, refinación de metales preciosos, fabricación o reparación de instrumentos electrónicos, termómetros, y como componente común de la amalgama odontológica. Como vapor elemental, a concentraciones altas, el mercurio es bien reconocido por sus efectos agudos, tales como opresión torácica, dificultad para respirar, tos e inflamación de las encías y la boca. A niveles más bajos los efectos agudos se manifiestan por daño

renal, neuropatía periférica, gingivitis, sabor metálico en la boca, insomnio, irritabilidad, pérdida de peso, trastornos de memoria, cambios de la personalidad, tales como enojo, labilidad emocional, timidez, indecisión (NIOSH, 1981).

El monitoreo ocupacional se realiza midiendo las concentraciones de mercurio ambiental o mercurio elemental en orina. Investigadores han reportado una correspondencia aproximada entre concentraciones de aire ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) y urinarias ($\mu\text{g}/\text{L}$) de un rango de 1:1.1 a 1:2.6 (WHO, 1990). Para mercurio en orina, debido a su gran variabilidad, es preferible corregir los valores por gramos de creatinina.

Las primeras investigaciones trataron las consecuencias del mercurio sobre el sistema neuromuscular, usando pruebas de temblor y examen neurológico (Wood y Weiss, 1973; Miller, Chaffin, y Smith, 1976; Langolf y col., 1978). Por ejemplo, Langolf y col., (1978) evaluaron 51 trabajadores no expuestos y 79 trabajadores de una planta de cloro-soda, aplicando pruebas de temblor y reflejos, encontrando correlaciones leves, pero significativas, entre concentraciones urinarias de mercurio, temblores e hiperreflexia, especialmente entre los expuestos que habían experimentado picos de exposición encima de $500 \mu\text{g}/\text{L}$ en el año previo. Al reexaminar después 6 a 10 meses sin exposición, mejoran los expuestos, indicando la reversibilidad de los efectos tóxicos. Resultados iguales con respecto a temblor y su reversibilidad al cesar la exposición reportaron Miller, Chaffin, y Smith (1976) en trabajadores de cloro-soda con un promedio de 9 años de exposición y mercurio en sangre de $86 \mu\text{g}/\text{L}$.

Neuropatía periférica se ha estudiado en trabajadores de plantas de cloro-soda (Levine, y col., 1981; Albers y col., 1982), trabajadores de producción química (Singer, Valciukas, y Rosenman, 1987), odontólogos (Shapiro y col., 1982), ensambladores de termómetros (Erhenberg y col., 1991). Albers y col., y (1982) y Levine y col., (1981), estudiando el mismo grupo de trabajadores de cloro-soda, expuestos por un promedio de 9 años, diagnosticaron neuropatía tipo sensoria-motor en el 13% de 138 trabajadores y correlaciones significativas entre concentraciones urinarias de mercurio y disminución de la velocidad de conducción de los nervios ulnar y mediano, asociado a

actividad electromiográfica anormal. Como dato importante, estos hallazgos ocurrieron en ausencia de síntomas abiertos. Entre odontólogos con mas de $20 \mu\text{g}/\text{g}$ tisular medido por fluorescencia de Rx, Shapiro y col., (1982) encontraron una frecuencia de neuropatía de 30%, basado en la sintomatología y a una disminución de velocidad de conducción de los nervios sural y mediano.

Hay pocos estudios neuroconductuales que han evaluado mercurio a niveles bajos a largo plazo. El cuadro 6 resume los resultados de mas de 500 trabajadores expuestos de siete países, la mayor parte de plantas de cloro-soda, odontólogos (Ngim y col., 1992) y ensambladores de lámparas de vapores de mercurio (Soleo y col., 1990). Los estudios previos de Miller y col., (1978) y Langolf (1978) exploraron funciones motoras o psicomotoras encontrando una tasa disminuida de velocidad y destreza manual (Michigan Maze), ambas correlacionados con las concentraciones de mercurio urinario. En cambio, a concentraciones ambientales de $75 \mu\text{g}/\text{m}^3$, Schuckmann (1979) no observó diferencias entre 39 expuestos y 39 no expuestos pareados por edad en pruebas de temblor, destreza manual y tiempo de reacción.

Posteriormente, otros estudios exploran función cognitiva entre trabajadores de cloro-soda. Smith y Langolf (1981) y Smith, Langolf y Golberg (1983) encontrando disminución de memoria de dígitos y aprendizaje (Sternberg) correlacionado a concentraciones urinarias de mercurio entre 0 y $450 \mu\text{g}/\text{L}$. A niveles de aire mas bajas, esos resultados se confirman por los estudios de Piiviki y col., (1984), Soleo y col., (1990), y Langworth y col., (1992).

Evaluando odontólogos, Ngim y col., (1992) reporta un patrón de alteraciones multifuncionales correlacionados con muy bajas concentraciones de mercurio en sangre. Se estima la media ponderada de concentración ambiental de Hg en $14 \mu\text{g}/\text{m}^3$ con una duración de exposición de 5 años. Entre las funciones mas afectadas se incluyen velocidad manual, Trail-Making, símbolo-dígito y memoria de dígitos.

Métodos para la evaluación de la función neuroconductual

Existen diversos niveles en los que se puede

evaluar al sistema nervioso, ellos incluyen los ejes anatómico, bioquímico, electrofisiológico, y conductual (psiquiátrico, psicológico y psicométrico). Consecuentemente, hay múltiples técnicas para medir los fenómenos neurológicos y conductuales. Entre ellos, mencionaremos la angiografía, tomografía axial computarizada (TAC), neumoencefalografía, electroencefalografía (en reposo y potenciales evocados), exámenes neurológicos y psiquiátricos, y pruebas psicométricas que se organizan en forma de baterías de pruebas. En la mayor parte, estas técnicas se desarrollaron para diagnosticar condiciones evidentes clínicamente, excepto las pruebas psicométricas y electrofisiológicas, que recientemente, han sido usadas en estudios epidemiológicos para el diagnóstico precoz de los efectos neuroconductuales derivados de la exposición ocupacional a neurotóxicos.

Técnicas avanzadas como la TAC no proporcionan evidencias consistentes, los estudios de Soborg y col., (1979,1982) muestran una alta frecuencia (80%) de anomalías en la TAC en un grupo de pintores sospechosos de síndrome orgánico de solventes, resultados que apoyan estos hallazgos son presentados por Juntunen y col., (1979) aplicando técnicas de neumoencefalografía y por Arlien-Soborg y col., (1982) y Risberg y Hagstadius (1983) que observan flujo cerebral disminuido en pintores y trabajadores de producción de pintura. En cambio, estudios más recientes (Orbaek y col., 1987; Ellsingen y col., 1993) no confirman esos hallazgos y critican los estudios anteriores.

A pesar del surgimiento de refinadas técnicas diagnósticas, como la TAC y la resonancia magnética, las pruebas psicométricas permanecen como las pruebas diagnósticas más sensibles, con eficacia comprobada especialmente cuando se aplican a grupos con condiciones neuropsiquiátricas posteriores a traumatismos (Dikman y col., 1987), patologías orgánicas (Sterne, 1969; Halstead, 1947; Benton, 1963; Bender, 1938; Raven, 1960; Vega y Parsons, 1967) y alcoholismo (Tartar, 1975).

Se estima que existen más de 250 pruebas neuroconductuales usadas en el diagnóstico y evaluación de psiconeurotoxicidad laboral. Hay una gran experiencia en el desarrollo de estas pruebas, desde las primeras décadas del siglo, y en campos tan diversos como la medicina clínica, psiquiatría,

psicología clínica; psicología experimental; ergonomía; toxicología neuroconductual; y evaluación de la inteligencia (Weschler, 1958).

Las técnicas psicométricas comprenden múltiples pruebas que se realizan con papel y lápiz, o más recientemente por medio de pruebas computarizadas. El examinador repite instrucciones verbales, o se leen las instrucciones de la pantalla de la computadora, y el sujeto responde marcando en una planilla o presionando botones o teclas, en general de manera muy sencilla.

Las pruebas psicométricas miden funciones de la actividad psíquica, que podemos ubicar en cuatro áreas:

*** Funciones cognoscitivas:**

memoria, percepción, atención

*** Funciones sensoriales**

agudeza visual, visión de colores, olfato

*** Funciones motoras**

fuerza, destreza manual, tiempo de reacción, coordinación oculo-manual, precisión

*** Estados afectivos**

humor, rasgos de la personalidad.

*** Síntomas Subjetivos**

Esas funciones pueden ser evaluadas a lo largo de tres ejes: velocidad, exactitud y capacidad, por ej. el tiempo simple de reacción mide la velocidad (en unidades de segundo o microsegundo) entre un estímulo (que puede ser una luz encendida) y la respuesta (que puede ser presionar un botón). La exactitud puede ser medida contando el número de errores o aciertos en tareas que requiere identificar un patrón específico después un lapso de observación. La capacidad se puede medir como el número máximo de dígitos recordados de un listado (sin limitaciones de tiempo).

Las pruebas individuales se combinan en baterías que comprenden entre dos y quince o más pruebas, ya que una sola prueba no puede medir el rango pleno de funciones de la psicología humana.

Cuadro N° 4
Dominios Funcionales y Pruebas de dos Baterías Neuroconductuales
dominantes en el futuro inmediato

Dominio Funcional	NCTB	NES2
Humor/Personalidad	Perfil de los Estados de Humor (Profile of Mood States, POMS)	Perfil de los Estados de Humor (Profile of Mood States, POMS)
Destreza Manual Cruda	Tablero Santa Ana (Santa Ana Pegboard)	Tamborileo de dedos (Finger Tapping)
Músculos Finos de la mano	Pursuit Aiming II	Coordinación Ojo-Mano (Eye-Hand Coordination)
Memorio Recuerdo (Recall)	Memoria de Dígitos (Digit Span)	Memoria de Dígitos (Digit Span)
Reconocimiento (Recognition)	Memoria de Benton (Benton Memory)	Memoria de Benton (Benton Memory)
Vigilancia	Tiempo Simple de Reacción (Simple Reaction Time)	Prueba de Reacción Continua (Continuous Performance)
Velocidad Perceptual	Dígitos y Símbolos (Digit-Symbol)	Dígitos y Símbolos (Digit-Symbol)

En el diseño de las baterías, las pruebas se seleccionan por “dominios funcionales” diferentes. Muchas pruebas diferentes han sido aplicadas y tienen una complejidad que se extiende desde el monitoreo continuo de tablas de control multifuncional hasta memoria de una lista corta de dígitos.

Seleccionar las pruebas de una batería neuroconductual es una tarea compleja y está influenciado por diversas consideraciones teóricas y prácticas. Las pruebas de una batería deben ser suficiente heterogéneas y sensibles para detectar trastornos en un rango amplio de funciones. Por otra parte, deben ser suficientemente específicas para identificar alteraciones de funciones únicas. Las pruebas deben ser confiables, aceptables y fáciles de entender por los sujetos, de aplicar para el examinador, reproducibles, de bajo costo, apropiadas a la cultura de los sujetos, fácil de reportar los resultados y válida. La validez se ha medido al aplicar las baterías a poblaciones clínicas con lesiones o enfermedades reconocidas, como senilidad (Reitan, 1955; Vega y Parsons, 1967), traumatismos a la cabeza alcoholismo (Tartar, 1975), o sobreexposición ocupacional (Linstrom, 1980).

En epidemiología ocupacional es probable que 2 baterías dominen el futuro inmediato (Anger, 1990): la batería neuroconductual básica de la

OMS (Neurobehavioral Core Test Battery, NCTB) — no computarizada, y el Sistema de Evaluación Neuroconductual 2 (Neurobehavioral Evaluation System 2, o NES 2), aplicada por computadora (Cuadro N° 4).

Evaluación Neuroconductual

La evaluación integral de la función neuroconductual tiene cuatro componentes: 1) la historia social, médica y ocupacional, generalmente tomada a través de un cuestionario estandarizado, 2) un cuestionario de síntomas dirigido a funciones del SNC, 3) un breve examen clínico para despistaje de condiciones neurológicas, y 4) una batería de pruebas psicométricas.

La historia social, médica y ocupacional, obtiene información demográfica (edad, sexo, nivel de educación, consumo de alcohol, cigarrillos, cafeína, drogas), médica (especialmente dirigido a condiciones o medicamentos que afectan la función del sistema nervioso), ocupacional (incluyendo la historia ocupacional), y ambiental (incluyendo posibles exposiciones por pasatiempos).

Hay cuestionarios de síntomas estandarizados, comprobados, y muy usados (Hogstedt, Hane,

Axelson, 1980). En castellano conocemos la existencia de dos cuestionarios estandarizados (Almirall 1987, Amador 1993). Todos ellos cubren áreas de memoria, fatiga, concentración, cambios en la personalidad, depresión, angustia, trastornos de sueños, parestesias, debilidad en las extremidades y otras síntomas asociadas con exposición a neurotóxicos.

El breve tamizaje clínico tiene como propósito detectar clínicamente condiciones comunes que confunde la interpretación de las pruebas neuroconductuales. Se dirigen a defectos comunes de visión (restricciones de visión, agudeza visual no corregida por anteojos), coordinación y propiocepción (prueba de dado a nariz), reflejos tendinosos, fuerza muscular y agarre, reflejos patológicos (Babinski), marcha y balance y equilibrio (Romberg). Pruebas semi-cuantitativas sensoriales con instrumentos sencillos (Albers y col., 1982), sensibilidad, discriminación táctil de dos puntos, sensación vibratoria, sensación al dolor y por equipo automatizado (Bove, Letz, Baker, 1989) se usan frecuentemente.

Diseño de Estudios Epidemiológicos

El contexto del estudio es fundamental, así como la población estudiada. Si el estudio es descriptivo, es difícil interpretar los resultados sin tener normas poblacionales o clínicas de función. El diseño usual va dirigido a detectar alteraciones precoces en una población no sintomática y aparentemente sana, que sirve como grupo de comparación. Es decir, un diseño analítico que permita establecer correlaciones, diferencias entre medias o

distribuciones estadísticas de deterioro funcional y exposición. Aunque es posible utilizar diversos diseños epidemiológicos analíticos - caso y control, corte transversal y cohorte -, los diseños más frecuentes en estudios neuroconductuales, son los de corte transversal, en los cuales la clasificación o medición de la exposición se realiza al mismo tiempo de la medición de función neuroconductual. Si hay seguimiento de los grupos originalmente estudiados en un estudio corte transversal, se convierte en un estudio de cohorte. Pero, estos son raros.

El factor limitante más encontrado es la disponibilidad de información confiable y válida sobre la exposición a nivel individual. No tener medidas cuantitativas de exposición es frecuentemente inevitable, y como la alternativa menos deseable y de validez cuestionable es usar grupos etiquetados como “expuesto” o “no expuesto” para comparar. Idealmente, el grupo no expuesto debe tener la misma capacidad intelectual, exigencia de trabajo, y nivel de “inteligencia pre-mórbida” como los expuestos, además de no tener exposición a neurotóxicos. Encontrar ese grupo en el ambiente industrial es un desafío tremendo.

Covariables y factores de confusión

Es muy importante reconocer que hay muchos factores biológicos no relacionadas a exposición a neurotóxicas que pueden afectar la función neuroconductual (Cuadro N° 5). Los factores más importantes — covariables fuertes— son edad (Reitan, 1955), sexo (Maccoby y Jacklin, 1974), y nivel educativo (Weschler, 1958). Aunque cada

Cuadro N° 5
Factores que afectan la Función Neuroconductual

Sociales y Biológicos	Condiciones Médicas	Drogas y Medicamentos	Hábitos Personales	Condiciones de Examen
- Edad	- Epilepsia	- Tranquilizantes	- Alcohol	- Motivación
- Sexo	- Diabetes	- INS	- Cafeína	- Iluminación
- Educación	- Parasitismo	- Diazepan	- Cigarrillo	- Temperatura
- Ritmo Circadiano	- Anemia			- Ruido
- Inteligencia				- "Feedback"
- Descanso / Trastorno del Sueño				- Personalidad del Entrevistador

prueba y dominio funcional tienen su propia relación con edad, sexo y nivel de educación, por regla general, en poblaciones trabajadas, la función disminuye con la edad, incrementando los efectos rápidamente después de los 50 años (Anders y Fozard, 1972; Wickelgren, 1975; Wechsler, 1958; Reitan, 1955). Frecuentemente los hombres son mejores para desempeñar pruebas que requieren habilidad de razonar en las tres dimensiones (Maccoby y Jacklin, 1974). Por otro lado, las mujeres son mejores en las pruebas que requieren habilidad verbal espontánea (Jensen y Rohwer, 1966; Maccoby y Jacklin, 1974). Por regla general, sujetos con niveles más altos de educación funcionan mejor que aquellos con menor educación formal, y se pueden aplicar estrategias cognitivas para compensar para incapacitadas mentales.

En circunstancias específicas, hay factores que por su frecuencia poblacional o su severidad a nivel individual deben ser tomados en cuenta (Cuadro 2). Entre ellos se incluyen el consumo de alcohol, cafeína (Golstein, Kaizer, y Warren, 1965), o nicotina (Williams, 1980); enfermedades que afectan el sistema nervioso o tienen consecuencias al sistema nervioso; agentes farmacológicos y drogas (revisado por DeHart, 1990); pasatiempos con exposición a neurotóxicos; traumatismos craneales con pérdida de consciencia de más de 24 horas (Dikmen y col., 1987); ritmos circadianos (Hockey y Colquhoun, 1972) y jornadas prolongadas o turnos y rotaciones no normales (Scheving, 1976; Rubin y col., 1991). Excepto en poblaciones de alcohólicos (Tartar, 1975), el consumo de alcohol ha tenido un impacto inconsistente en la función neuroconductual (Baker, Letz, y Fidler, 1985; Parker y col., 1983).

Desde el punto de vista metodológico, en poblaciones trabajadoras con efectos neurotóxicos demostrados, la magnitud de las diferencias entre las medias de grupos de exposición (expuestos contra no expuestos) es usualmente 5-25 por ciento. Esas diferencias existen contra un fondo estadístico de mucha variación individual. Además, el espectro de valores normalmente encontrados de los covariables más importantes así como edad (16 hasta 64 años de edad), sexo, y nivel educativo (analfabetos hasta post-grado) puede fácilmente abrumar y esconder efectos leves de exposición.

Por eso, es extremadamente importante con-

trolar todas las fuentes de variación experimental. Esas incluyen 1) las condiciones físicas del examen: temperatura, iluminación, eliminación de ruido; confort de las sillas y mesas y su ajustabilidad (condiciones ergonómicas), 2) la interacción física y psicológica entre el examinador y el examinado por a) entrenamiento riguroso de los examinadores, b) estandarización de la aplicación de las pruebas, c) un ademán del examinador que motiva y alienta a los sujetos a realizar sus tareas de la mejor y más confiable manera, y d) minimizar sesgo del observador por esconder el conocimiento de exposición de sujetos del examinador. Dado que es casi imposible controlar todas las fuentes de variación experimental, un mecanismo para asegurar datos más válidos es usar el azar con respeto al estado de exposición. Es decir, si se puede, se debe evitar la situación de examinar todos los “expuestos” antes o después de examinar los “no expuestos” por usar un horario al azar y sin notar quien permanece al grupo expuesto o no.

Diversos asuntos metodológicos

Todas los sesgos potenciales y limitaciones metodológicas de los estudios epidemiológicos operan en los estudios de neurotoxicidad, no obstante, hay asuntos metodológicos importantes de mencionar que afectan la interpretación y validez de estos estudios.

La confiabilidad de los resultados dependen de la motivación de los sujetos. Reacciones psicológicas de angustia provocadas por el conocimiento de formar parte del grupo expuesto o no pueden afectar los resultados. Si los resultados son atribuibles a exposición aguda o crónica depende de si la exposición continua hasta el momento del examen y la vida media biológica de la sustancia a la que se encuentra expuesto. Otro factor que puede confundir los resultados es si el efecto es principalmente periférico o central. Por eso, es indispensable incluir un rango amplio de pruebas. En los estudios de corte transversal, se preocupa del efecto del sobreviviente (o efecto trabajador sano). Los que están afectados por exposición podrían intercambiar sus puestos con menos expuestos (clasificación errónea de exposición) o salen el centro de trabajo, produciendo un subestimado del efecto.

Muchas pruebas tienen fuertes efectos de aprendizaje, por lo tanto al repetir la prueba es

usual observar un mejoramiento incluso de los grupos expuestos. En los estudios longitudinales un aprendizaje ausente o pequeño puede ser un indicador de exposición.

Se ha observado que los niveles de significancia estadística, valores p fijados tradicionalmente en 0.05, no son estrictamente exacta cuando una sola batería que comprende mas de 20 variables neuroconductuales y 5 por ciento y por lo menos una será declarada por casualidad. Este fenómeno se llama generalmente el "problema de comparaciones múltiple." Un enfoque muy usado resolverlo, es establecer un nivel alternativo de significancia estadística usando la corrección Bon Feroni, en lo que para declarar hallazgos significativa el nivel de debe superar .05 dividida por el número de variables dependientes. Por ejemplo, dado una batería de 25 variables neuroconductuales dependientes, solo pruebas que logran el valor de p menos de 0.002 (.05/25) serán declarados como significativas. Sin embargo, es extremadamente importante considerar si hay tendencias en la dirección de la diferencias. Si la mayoría de los resultados de la batería indica un patrón de comportamiento peor en el grupo expuesto se fortalece la hipótesis a priori de efectos negativos de neurotóxicos a pesar de los valores de p .

Conclusiones

Durante las últimas décadas, se ha acumulado gran cantidad de evidencias que demuestran el efecto de sustancias neurotóxicas a las que se encuentra expuestos los trabajadores en forma crónica, y generalmente a niveles por debajo de los límites permisibles. Dicha evidencia satisface los criterios epidemiológicos de causalidad (Hill, 1965).

Se han observado alteraciones neuroconductuales en poblaciones trabajadoras de diversa edad, grupo étnico y nacionalidad, en numerosos estudios, generalmente bien diseñados y con adecuado control de los factores de confusión. Así mismo, se ha observado la existencia de curvas dosis-respuesta y un mejoramiento de la función al disminuir o eliminar la exposición al neurotóxico.

Se han usado diversos tipos de investigaciones (corte transversal, casos y controles, cohortes) que

han descrito la secuencia de los efectos en el tiempo, y plantean procesos biológicos y mecanismos toxicológicos que permiten explicar los resultados obtenidos.

Sin embargo, en relación a la exposición crónica a neurotóxicos, persisten muchas interrogantes que deben ser respondidas, tales como la forma de la curva dosis-respuesta, la reversibilidad de los efectos, existencia de umbrales, interacciones con medicamentos comunes y otras. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Aaserud O, Hommeren OJ, Tvedt y col.. "Carbon disulfide exposure and neurotoxic sequelae among viscose rayon workers". *Am J Ind Med* ; 18: 25-37; 1990.
- Albers JW, Cavender GD, Levine S, Langolf GD. "Asymptomatic sensorimotor polyneuropathy in workers exposed to elemental mercury". *Neurology* ; 32: 1168-1174; 1982.
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists. "TLVs: Threshold limit values for chemical substances and physical agents in the work environment". ACGIH, 1990.
- Anders TR, Fozard JL. "Effects of age upon retrieval from short-term memory". *Devel Psychol* ; 6:214-217; 1972.
- Anger WK, Berberich NL, Gunter BJ, Mahaffey KR, Mason RW, McConnell RS, Melius JM, Sheehy JW: "A proposed national strategy for the prevention of work-related neurotoxic disorders". National Institute for Occup. Safety and Health, 1986.
- Anger K. "Worksite behavioral research: results, sensitive methods, test batteries and the transition from laboratory data to human health". *Neurotox* ; 11:629-720; 1990.
- Arlien-Soborg P, Bruhn P, Melgaard B. "Chronic painter's syndrome". *Acta Neurologica Scandinavica*; 60: 149-156; 1979.
- Arlien-Soborg P, Henriksen L, Gade A, Gyldensted C, Paulson OB. "Cerebral blood flow in chronic encephalopathy in house painters exposed to organic solvents". *Acta Neurologica Scandinavica*; 66: 34-41; 1982.
- Arlien-Soborg P. **Solvent neurotoxicity**. Boca Raton: CRC Press, 1992.
- Astrand I, Kilbom A, Ovrup P, Wahlberg I, Vesterberg O. "Exposure to styrene I. Concentration in alveolar air and blood at rest and during exercise and metabolism". *Work Environ Health*; 11:19-85; 1974.
- Axelson O, Hane M, Hogstedt C. "Current aspects of solvent-related disorders". In Zenz C (ed). **Developments in occupational medicine**. Year Book Publishers, Inc., Chicago, 1980.
- Axelson O, Hane M, Hogstedt C: "Case-referent study on neuropsychiatric disorders among workers exposed to solvents". *Scand J Work Environ Health* ; 2: 14-20, 1975.
- Baker EL, White RF, Pothier L, Berkey CS, Dinse GE, Travers PH, Harley JP, Feldman RG. "Occupational lead neurotoxicity: improvement in behavioural effects after reduction in exposure". *Br J Ind Med* ; 42: 507-516; 1985.
- Baker EL, Feldman RG, White RF, Harley JP, Niles CA, Dinse GE, Berkey CS. "Occupational lead neurotoxicity: a behavioural and electrophysiological evaluation". *Br J Ind Med*; 41: 352-361; 1984.
- Baker EL, Letz R, Eisen E, Pothier L, Plantamura D, Larson M, Wolford R. "Neurobehavioral effects of solvents in construction

- painters". *J Occup Med*; 30: 116-123; 1988.
- Baker EL, Fine LJ. "Solvent neurotoxicity: the current evidence". *J Occup Med* ; 28: 126-129; 1986.
- Baker EL, Letz R: "Neurobehavioral testing in monitoring hazardous workplace exposures". *J Occup Med* ; 28 :987-990; 1986.
- Baker EL, Letz R, Fidler A. "A computer administered neurobehavioral evaluation system for occupational and environmental epidemiology". *J Occup Med* ; 27: 206-212; 1985.
- Beard RR, Wertheim GA. "Behavioral impairment associated with small doses of carbon monoxide". *Am J Public Health*; 57: 2012-2022; 1967.
- Benton A. "The revised visual retention test". Ames, Iowa: The State University of Iowa, 1963.
- Bleecker ML, Bolla KI, Agnew J, Schwartz BS, Ford DP. "Dose-related subclinical neurobehavioral effects of chronic exposure to low levels of organic solvents". *Am J Ind Med* ;19:715-728; 1991.
- Bolla KI, Schwartz BS, Agnew J, Ford PD, Bleecker ML. "Subclinical neuropsychiatric effects of chronic low-level solvent exposure in U.S. paint manufacturers". *J Occup Med* ; 32: 671-677; 1990.
- Bove FJ, Letz R, Baker EL. "Sensory thresholds among construction trade painters: a cross-sectional study using new methods for measuring temperature and vibration sensitivity". *J Occup Med* ;320-325; 1989.
- Bowers MB, Goodman E, Sim VM. "Some behavioral changes in man following anticholinesterase administration". *J Nerv Ment Dis* ; 138: 383-389; 1964.
- Brackbill RM, Maizlish N, Fischbach T. "Risk of neuropsychiatric disability among painters in the United States". *Scand J Work Environ Health*; 16: 182-188; 1991.
- Bruce DL, Back MJ. "Effects of trace concentrations of anesthetic gases on behavioral performance of operating room personnel". DHEW (NIOSH) Publ No. 76-169. 1976.
- Burkart JA, Gehrich JL, Smith TJ, Segura RP, Turner ER. "Assessment of measurement techniques for worker exposure to pesticides". NIOSH Contract N° 210-76-0153. 1978.
- Campara P, D'Andrea F, Micciolo R, Savonitto C, Tansella M, Zimmermann-Tansella C. "Psychological performance of workers with blood-lead concentration below the current threshold limit value". *Int Arch Occup Environ Health*; 53: 233-246; 1984.
- Cavanaugh JB. **Some clinical and neuropathological correlations in four solvent intoxications.** In: Cherry N, Waldron HA (eds). *The neuropsychological effects of solvent exposure.* Colt Foundation, New Lane, England, 1983.
- Cherry N, Gautrin D. "Neurotoxic effects of styrene: further evidence". *Br J Ind Med* ; 47: 29-37; 1990.
- Cherry N, Labreche FP, McDonald JC. "Organic brain damage and occupational solvent exposure". *Brit J Ind Med* ; 49: 776-781; 1992.
- Cherry N, Hutchins H, Pace T, Waldron H. "Neurobehavioral effects of repeated occupational exposure to toluene and paint solvents". *Br J Ind Med*; 42: 291-300; 1985.
- Cherry N, Waldron HA (eds). **The neuropsychological effects of solvent exposure.** Colt Foundation, New Lane, England, 1983.
- Cherry N, Waldron HA, Wells GG, Wilkinson RT, Wilson HK. "An investigation of the acute behavioural effects of styrene on factory workers". *Br J Ind Med* ; 37: 234-240; 1980.
- Clark G. "Organophosphate pesticide and behavior: a review". *Aerospace Med* ; 42: 735-740; 1971.
- Cohen S. "Glue sniffing". *J Am Med Assoc*; 231:653-654; 1975.
- Corsi G, Maestrelli R, Picotti G, Manzoni S, Negrin P. "Chronic peripheral neuropathy in workers with previous exposure to carbon disulphide". *Br J Ind Med* ; 40: 209-211. 1983.
- Coye MJ. "The health effects of agricultural production: I. The health of agricultural workers". *J Public Health Policy* ; 6: 349-370; 1985.
- Dehart RL (ed). "Medication-induced performance decrements". *J Occ Med*; 32:309-371; 1990.
- Dickmen S. "Memory and head injury severity". *J of Neurology, Neurosurg, and Psychiatry* ; 50: 1613-1618. 1987.
- Dick R, Setzer JV, Wait R, Hayden MB, Taylor BJ, Tolos B, Putz-Anderson V. "Effects of acute exposure to toluene and methyl ethyl ketone on psychomotor performance". *Int Arch Occup Environ Health* ; 54: 91-109; 1984.
- Dickersin K, Berlin JA. "Meta-analysis: state of the science". *Epidemiol Reviews* ; 14: 154-176; 1992.
- Dille JR, Smith PW. "Central nervous system effects of chronic exposure to organophosphate insecticides". *Aerospace Med* ; 35: 475-478; 1964.
- Durham WF, Wolfe HR, Quinby GE. "Organophosphorus insecticides and mental alertness". *Arch Environ Health* ;10: 55-66; 1965.
- Echeverria D, Fine L, Langolf G, Schork T, Sampio C. "Acute neurobehavioral effects of toluene". *Br J Ind Med*; 46: 483-495; 1989.
- Ehrenberg R, Vogt RL, Smith AB, y col. "Effects of elemental mercury exposure at a thermometer plant". *Am J Ind Med* ; 19: 495-507; 1991.
- Ellsingsen DD, Bekken M, Kolsaker L, Langard S. "Patients with suspected solvent-induced encephalopathy examined with cerebral computed tomography". *J Occup Med* ; 35 :155-160; 1993.
- Elofsson S, Gamberale F, Hinmarsh T, Iregren A, et al. "Exposure to organic solvents: a cross-sectional epidemiologic investigation on occupational exposed car and industrial spray painters with special reference to the nervous system". *Scand J Work Environ Health* ; 6: 239-273; 1980.
- Escalona E, Feo O, Yanes L. Diagnóstico precoz de alteraciones neuropsicológicas de trabajadores expuestos a solventes orgánicos. *Salud Trabajadores* ;1: 15-23; 1993.
- Eskenazi B, Maizlish NA. "Effects of occupational exposure to chemicals on neurobehavioral functioning". In: Tarter RE, Van Thiel DH, Edwards KL (eds). **Neuropsychological disorder in mental illness.** New York: Plenum Press; 1988: 223-264.
- Feldman RG. "Trichloroethylene. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds). *Intoxications of the nervous system.* Amsterdam: North-Holland Publishing Company; 1979: 457-464.
- Feldman RG, Mayer RM, Taub A. "Evidence for peripheral neurotoxic effect of trichloroethylene". *Neurology* ; 20: 599-606; 1970.
- Fleishman EA. "Dimensional analysis of psychomotor abilities". *J Exp Psychol* ; 48: 437-454; 1954.
- Flodin U, Ekberg K, Andersson L. "Neuropsychiatric effects of low exposure to styrene". *Br J Ind Med* ; 46: 805-808; 1989
- Foo SC, Jeryaratnam, Koh D. "Chronic neurobehavioral effects of toluene". *Br J Ind Med* ; 47: 480-484; 1990.
- Gamberale F, Hultengren M. "Toluene exposure II. Psychophysiological functions". *Work Environ Health* ; 9: 131-139; 1972.
- Gamberale F, Hultengren M. "Methylchloroform exposure II. Psychophysiological functions". *Work Environ Health*; 10: 82-92; 1973.
- Gershon S, Shaw FH. "Psychiatric sequelae of chronic exposure to organophosphorus insecticides". *Lancet*, 1371-1374, 1961.
- Goldstein A, Kaizer S, Warren R. "Psychotropic effects of caffeine in man. III Alertness, psychomotor coordination, and mood". *J Pharmacol Exp Ther* ; 150: 146-151; 1965.
- Gilman AG, Goodman LS, Gilman A. "The pharmacological basis of therapeutics". 6th Edition. MacMillan Publishing Company, New York, 1980.

- Grandjean E, Munchinger R, Turrian V, Haas PA, Knoepfel HK, Rosenmund H. "Investigations into the effects of exposure to trichloroethylene in mechanical engineering". *Br J Ind Med*; 12: 131-142; 1955.
- Grandjean P, Arnvig E, Beckmann J. "Psychological dysfunctions in lead-exposed workers: relation to biological parameters of exposure". *Scand J Work Environ Health*; 4: 295-303; 1978.
- Gregersen P, Klausen H, Elsnab CU. "Chronic toxic encephalopathy in solvent-exposed painters in Denmark 1976-1980: clinical cases and social consequences after a 5 year follow-up". *Am J Ind Med*; 11: 399-417; 1987.
- Gregersen P, Stigby B. "Reaction time of industrial workers exposed to organic solvents: relationship to degree of exposure and psychologic performance". *Am J Ind Med*; 2: 313-321; 1981.
- Griffin JW. "Hexacarbon neurotoxicity". *Neurobehavioural Toxicol Teratol*; 3: 437-444; 1981.
- Grob D, Harvey AM. "The effects and treatment of nerve gas poisoning". *Amer J Med*; 14:52-63; 1953.
- Gudundsson G. "Methyl chloride poisoning 13 years later". *Arch Environ Health*; 32: 236-237; 1977.
- Halstead WC. "Brain and intelligence: a quantitative study of the frontal lobes". Chicago, University of Chicago Press; 1947.
- Hane M, Axelson O, Blume J, Hogstedt C, Sundell L, Yterborg B. "Psychological function changes among house painters". *Scand J Work Environ Health*; 3: 91-99; 1977.
- Hanninen H. "Psychologic picture of manifest and latent carbon disulfide poisoning". *Br J Ind Med*; 28: 372-381; 1971.
- Hanninen H, Antti-Poika M, Juntunen J, Koskenvuo M. "Exposure to organic solvents and neuropsychological dysfunction: a study on monozygotic twins". *Scand J Work Environ Health*; 48: 18-25; 1991.
- Hanninen H, Eskelinen L, Husman K, Nurminen M. "Behavioral effects of long-term exposure to a mixture of organic solvents". *Scand J Work Environ Health*; 4: 240-255; 1976.
- Hanninen H, Hernberg S, Mantere P, Vesanto R, Jalkanen M. "Psychological performance of subjects with low exposure to lead". *J Occ Med*; 20: 683-689; 1978.
- Hanninen H, Nurminen M, Tolonen M, Martelin T. "Psychological tests as indicators of excessive exposure to carbon disulfide". *Scand J Psychology*; 19:163-174; 1979.
- Harkonen H. "Relationship of symptoms to occupational styrene exposure and to the findings on encephalographic psychological examinations". *Int Arch Occup Environ Health*; 40: 1-19; 1977.
- Hayes WJ. "Pesticides studied in man". William & Wilkins, Baltimore, 1982.
- Hill AB. "The environment and disease: association or causation?". *Proc Roy Soc Med*; 58: 295-300; 1965.
- Hirshberg A, Lerman Y. "Clinical problems in organophosphorus insecticide poisoning: the use of a computerized information system". *Fund Appl Tox* 4: S209-S214; 1984.
- Hockey GRJ, Colquhoun WP. "Diurnal variation in human performance: a review". In: Colquhoun WP (ed). **Aspects of human efficiency**. London: English Universities Press; 1972.
- Hogstedt C, Hane M, Agrell A, Bodin L. "Neuropsychological test results and symptoms among workers with well-defined long-term exposure to lead". *Br J Ind Med*; 40: 99-105; 1983.
- Hogstedt C, Hane M, Axelson O. "Diagnostic and health care aspect of workers exposed to solvents". In: Zenz C. **Developments in occupational medicine**. Chicago: Yearbook Publishers, 1980;249-258.
- Holmes JH, Gaon MD. "Observations on acute and multiple exposures to anticholinesterase agents". *Trans Amer Clin Climatol Assoc*; 68: 86-101; 1956.
- Hunting KL, Matanoski GM, Larson M, Wolford R. "Solvent exposure and the risk of slips, trips, and falls among painters". *Am J Ind Med*; 20: 352-370; 1991.
- Husman K, Karli P. "Clinical neurological findings among car painters exposed to a mixture of organic solvents". *Scand J Work Environ Health*; 6: 33-39; 1980.
- Husman K. "Symptoms of car painters with long term exposure to a mixture of organic solvents". *Scand J Work Environ Health*; 6: 19-32; 1980.
- Iregren A. "Effects on psychological test performance of workers exposed to a single solvent (toluene)—a comparison with effects of exposure to a mixture of organic solvents". *Neurobehavioral Toxicol Teratol*; 695-701; 1982
- Jensen A, Rohmer W. "The stroop color-word test: a review". *Acta Psychologia*; 25: 36-93; 1966.
- Jeyaratnam J. "Health problems of pesticide usage in the Third World". *Br J Ind Med*; 42: 505-506; 1985.
- Johnson BL, Anger K. "Behavioral toxicology". In: Rom WN (ed). **Environmental and industrial Health**. Little Brown and Company, Boston, 1983.
- Johnson B, Baker EL, El Batawi M, Gilioli R, Hanninen H, Seppalainen AM, Xinteras C (eds). "Prevention of neurotoxic illness in working populations". New York: John Wiley & Sons, 1987.
- Johnson B, Boyd J, Burg JR, Lee ST, Xinteras C, Albright BE. "Effects on the peripheral nervous system of workers' exposure to carbon disulfide". *Neurotoxicology*; 4: 53-66; 1983.
- Johnson B, Burg JR, Xinteras C, Handke JL. "A neurobehavioral examination of workers from a primary nonferrous smelter". *Neurotox*; 1: 561-581; 1980.
- Johnson B, Xinteras C (eds): "Prevention of neurotoxic illness in working populations". New York: John Wiley & Sons, 1987, pp. 169-214.
- Juntunen J, Hupli V, Hernberg S, Luisto M. "Neurological picture of organic solvent poisoning in industry". *Int Arch Occup Environ Health*; 46: 219-231; 1980.
- King M. "Long-term neuropsychological effects of solvent abuse". In: Cherry N, Waldron HA (eds). **The neuropsychological effects of solvent exposure**. Colt Foundation, New Lane, England, 1983.
- Kirby H, Nielsen CJ, Nielsen VK, Gyntelberg F. "Subjective symptoms after long term lead exposure in secondary lead smelting workers". *Br J Ind Med*; 40: 314-317; 1983.
- Knave B, Anshelm B, Elofsson S, et al. "Long-term exposure to jet fuel: a cross-sectional epidemiologic investigation on occupationally exposed industrial workers with special reference to the nervous system". *Scand J Work Environ Health*; 4: 19-45; 1978.
- Knave B, Persson HE, Goldberg JM, Westerholm P. "Long-term exposure to jet fuel. An investigation on occupationally exposed workers with special reference to the nervous system II". *Scand J Work Environ Health*; 5: 19-44; 1978.
- Korsak RJ, Sato MM. "Effects of chronic organophosphate pesticide exposure on the central nervous system". *Clinical Toxicol*; 11:83-95; 1977.
- Langolf GD, Chaffin DB, Henderson R, Whittle HP. "Evaluation of workers exposed to elemental mercury using quantitative tests of tremor and neuromuscular functions". *Am Ind Hyg Assoc J*; 39: 976-984; 1978.
- Langworth S, Almkvist O, Soderman E, Wikstrom B-O. "Effects of occupational exposure to mercury vapour on the central nervous

- system". *Br J Ind Med* ; 49: 545-555; 1992.
- Lash AA, Becker CE, So Y, Shore M. "Neurotoxic effects of methylene chloride: are they long lasting in humans?" *Br J Ind Med* ;48:418-426; 1991.
- Levin HS, Rodnitzky RL. "Behavioral effects of organophosphate pesticides in man". *Clinical Toxicol* ; 9:391-405; 1976.
- Levin HS, Rodnitzky RL, Mick DL. "Anxiety associated with exposure to organophosphate compounds". *Arch Gen Psychiatry* ; 33: 225-228; 1976.
- Lezak MD. "Neuropsychological Assessment". Second Edition. New York: Oxford University Press, 1983.
- Lillis R, Valciukas JA, Kon S, Sarkosi L, Campbell C, Selikoff IJ. "Assessment of lead health hazards in a body shop of an automobile assembly plant". *Am J Ind Med* ; 3: 33-51; 1982.
- Lindstrom K. "Changes in psychological performances in solvent-poisoned and solvent exposed workers". *Am J Ind Med* ; 1: 69-84; 1980.
- Lindstrom K, Antti-Poika M, Tola S, Hyntianen A. "Psychological prognosis of diagnosed chronic organic solvent intoxication". *Neurobehav Toxicol y Teratol* ; 4: 581-588; 1982.
- Lindstrom K, Harkonen H, Hernberg S. "Disturbances in psychologic function of occupational exposed workers to styrene". *Scand J Work Environ Health* ; 3: 129-139.
- Lorimer WV, Lillis R, Fischbein A, Daum S, Anderson H, Selikoff IJ. "Health status of styrene-polystyrene polymerization workers". *Scand J Work Environ Health* ; 4: 220-226; 1978.
- Mackay CJ, Campbell L, Samuel AM y col. "Behavioral changes during exposure to 1,1,1-trichloroethane: time-course and relationship to blood solvent levels". *Am J Ind Med* ;17:223-239; 1987.
- Maccoby EE, Jacklin CN. "The psychology of sex differences". Stanford University Press, Stanford, 1974.
- Maizlish NA Fine LJ, Albers JW, Whitehead L, Langolf GD. "A behavioural evaluation of workers exposed to mixtures of organic solvents". *Br J Ind Med* ; 42: 579-590; 1985.
- Maizlish NA, Rudolph R. "California adults with elevated blood lead levels, 1987 through 1990". *Amer J Public Health* ; 83: 402-405; 1993.
- Maizlish N, Schenker M, Weisskopf C, Seiber J. "A behavioral evaluation of pest control workers with short-term, low-level exposure to the organophosphate diazinon". *Am J Ind Med* ; 12: 153-172; 1987.
- Mantere P, Hanninen H, Hernberg S, Luukkonen R. "A prospective follow-up study on psychological effects in workers exposed to low levels of lead". *Scand J Work Environ Health* ; 10: 43-50; 1984.
- McNair DM, Lorr M, Dropleman LF "EITS Manual-Profile of mood states". San Diego: Educational Testing Service, 1971.
- Metcalf DR, Holmes JH. "EEG, psychological and neurological alterations in humans with organophosphate exposure". *Ann NY Acad Sci* ; 160: 357-365; 1969.
- Mikkelsen S. "A cohort study of disability pension and death among painters with special regard to disabling pre-seile dementia as an occupational disease". *Scand J Soc Med Suppl* ;16: 34-43; 1980.
- Miller J, Chaffin DB, Smith RG. "Subclinical psychomotor and neuromuscular changes in workers exposed to inorganic mercury". *Am Ind Hyg Assoc J* . ; 36: 725-733; 1975.
- Mitling JE, Barnet PG, Coye MJ, et al. "Clinical management of field worker organophosphate poisoning". *West J Med* ; 142: 514-518; 1985.
- Morgan DP. "Recognition and management of pesticide poisoning". Fourth Edition. US EPA 540/9-80-005, US GPO, Washington, 1989.
- Morrow LA, Ryan CM, Hodgson M, Robin N. "Alterations in cognitive and psychological functioning after organic solvent exposure". *J Occ Med* ; 32: 444-450; 1990.
- Murphy S. "Pesticides". In: Cassaret LJ, Doull J (eds). **Toxicology**. MacMillan Publishing Company, New York, 1975.
- Namba T, Nolte CT, Jackrel J, Grob D. "Poisoning due to organophosphate insecticides: acute and chronic manifestations". *Amer J Med* ; 50: 475-492; 1971.
- Needleman H. "Neurotoxicity of lead in humans". Boca Raton: CRC Press, 1992.
- Ngim CH, Foo SC, Jeyaratnam J. "Chronic neurobehavioural effects of elemental mercury in dentists". *Br J Ind Med* ; 49: 782-790; 1992.
- National Institute for Occupational Safety and Health. "Criteria for a recommended standard for occupational exposure to styrene". US DHHS (NIOSH) Publ No. 83-119, 1983.
- National Institute for Occupational Safety and Health. OSHA/NIOSH occupational health guidelines for chemical hazards. US DHHS (NIOSH) Publ No. 81-123;1981.
- Olsen J, Sabroe S. "A case-referent study of neuropsychiatric disorders among workers exposed to solvents in the Danish wood and furniture industry". *Scand J Soc Med Suppl* ; 16: 44-49; 1980.
- Olson BA. "Effects of organic solvents on behavioral performance of workers in the paint industry". *Neurobehavioral Toxicol Teratol* ; 4:703-708; 1982.
- Orbaek P, Lindgren M, Olivecrona H, Haeger-Aronsen B. "Computed tomography and psychometric test performances in patients with solvent induced chronic toxic encephalopathy and healthy controls". *Br J Ind Med* ; 44: 175-179; 1987.
- Orbaek P, Nise G. "Neurasthenic complaints and psychometric function of toluene-exposed rotogavure printers". *Am J Ind Med* ; 16: 67-77; 1989.
- Parker DA, Paker ES, Brody JB, Schoenberg R. "Alcohol use and cognitive loss among employed men and women". *Am J Public Health* ; 73: 521-526; 1983.
- Peper M, Klett M, Frenzel-Beyme R, Heller W-D. "Neuropsychological effects of chronic exposure to environmental dioxins and furans". *Environ Res* ; 60: 124-135; 1993.
- Peters HA, Levine RL, Matthews CG, Sauter SL, Rankin JH. "Carbon disulfide-induced neuropsychiatric changes in grain storage workers". *Am J Ind Med* ; 3: 373-391; 1982.
- Piiviki L, Hanninen H, Martelin T, Mantere P. "Psychological performance and long-term exposure to mercury vapors". *Scand J Work Environ Health* ; 10: 35-41; 1984.
- Putz-Anderson V, Albright BE, Lee ST, et al. "A behavioral examination of workers exposed to carbon disulfide". *Neurotoxicology* ; 4: 67-78; 1983.
- Putz-Anderson V, Setzer JA, Croxton JS. "Effects of alcohol, caffeine, and methyl chloride on man". *Psychological reports* ; 48: 715-725; 1981.
- Rasmussen H, Olsen J, Lauritsen J. "Risk of encephalopathia among retired solvent exposed workers". *J Occ Med* ; 27: 561-566; 1985.
- Rasmussen K, Jeppesen HJ, Sabroe S. "Solvent-induced chronic toxic encephalopathy". *Am J Ind Med* ; 23: 779-792; 1993.
- Rasmussen WA, Jensen JA, Stein WJ, Hayes WJ. "Toxicological studies of DDVP for disinfection of aircraft". *Aerospace Med* ; 34: 593-600; 1963.
- Redhead IH. "Poisoning on the farm". *Lancet* ; 1: 686-688; 1968.
- Reich GA, Berner WH. "Aerial application accidents 1963-1965". *Arch Environ Health* ; 17: 776-784; 1968.
- Reitan RM. "The distribution according to age of a psychological measure dependent on organic brain functions". *J Gerontol* ; 10: 338-340; 1955.

- Rempel D. "The lead-exposed worker". *JAMA* ; 262: 532-534; 1989.
- Repko JD, Morgan BB, Nicholson J. "Behavioral effects of occupational exposure to lead". USDHEW (NIOSH) Publ No 75-184. Cincinnati: NIOSH Publication Office, 1975.
- Repko JD, Corum CR, Jones PD, Garcia LS. "The effects of inorganic lead on behavioral and neurologic function". Cincinnati: NIOSH Publication Office, 1978.
- Repko JD, Jones PD, Garcia LS, Schneider EJ, Roseman E, Corum CR. "Behavioral and neurologic effects of methylchloride". NIOSH 99-74-20. Washington DC: US Govt Printing Office, 1976.
- Repko JD. "Neurotoxicity of methyl chloride". *Neurobehav Toxicol Teratol*; 3: 425-429; 1981.
- Risberg J, Hagstadius S. "Effects on regional cerebral blood flow of long-term exposure to organic solvents". *Acta Psychiatrica Scandinavia* ; 67(Suppl 303): 92-99; 1983.
- Rodnitzky RL, Levin HS, Morgan DP. "Effects of ingested parathion on neurobehavioral functions". *Clinical Toxicol*; 13: 347-359; 1978.
- Rodnitzky RL, Levin HS, Mick DL. "Occupational exposure to organophosphate pesticides: a neurobehavioral study". *Arch Environ Health*; 30: 98-103; 1975.
- Roels H, Lauwerys R, Buchet A, Barthels A, Oversteyns M, Gaussin J. "Comparison of renal function and psychomotor performance in workers exposed to elemental mercury". *Int Arch Occup Environ Health* ; 50: 77-93; 1982.
- Rosenstock L, Keifer M, Daniell WE, McConnel R, Claypoole K. "Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication". *Lancet* ; 338: 223-227; 1991.
- Rubin R, Orris P, Lau S y col. "Neurobehavioral effects of the on-call experience in housestaff physicians". *J Occup Med*; 33: 13-18; 1991.
- Rudolph L, Sharp D, Samuels S, Perkins C, Rosenberg J. "Environmental and biological monitoring for lead exposure in California workplaces". *Am J Public Health* ; 80: 921-925; 1993.
- Salvini M, Binaschi S, Riva M. "Evaluation of psychophysiological functions in humans exposed to trichloroethylene". *Br J Ind Med*; a 28: 293-295; 1971.
- Salvini M, Binaschi S, Riva M. "Evaluation of psychophysiological functions in humans exposed to the "Threshold Limit Value" of 1,1,1-trichloroethane". *Br J Ind Med* ; b 28: 286-292. 1971.
- Saurel-Cubizolles MJ, Estryn-Behar M, Maillard MF, Mugnier N, Masson A, Monod G. "Neuropsychological symptoms and occupational exposure to anaesthetics". *Br J Ind Med* ; 49: 276-281; 1992.
- Savage EP, Keefe TJ, Mounce LM, et al. "Chronic neuropsychological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning". *Arch Environ Health* ; 43: 38-45. 1988.
- Savolainen K, Riihimaki V, Linnoila M. "Effects of short-term xylene exposure on psychologic functions in man". *Arch Occup Environ Health*; 44: 201-211; 1979.
- Schaumberg H, Spencer PS. "Experimental clinical neurotoxicity". Wilkins Company, Baltimore, 1980.
- Schuckmann F. "Study of preclinical changes in workers exposed to inorganic mercury in chloralkali plants". *Int Arch Occup Environ Health* ; 44: 193-200; 1979
- Schwartz BS, Bolla KI, Stewart W, Ford DP, Agnew J, Frumkin H. "Decrements in neurobehavioral performance associated with mixed exposure to organic and inorganic lead". *Am J Epidemiol*; 137: 1006-1021; 1993
- Seppalainen H. "Neurophysiological findings among workers exposed to organic solvents". *Scand J Work Environ Health* ; 7: 29-33; 1981.
- Seppalainen AM, Antti-Poika M. "Time course of electrophysiological findings for patients with solvent poisoning". *Scand J Work Environ Health*; 9: 15-24; 1983.
- Seppalainen AM, Lindstrom K. "Neurophysiological findings among house painters exposed to solvents". *Scand J Work Environ Health* ; 8: 131-135; 1982.
- Seppalainen AM, Lindstrom K, Martelin T. "Neurophysiological and psychological picture of solvent poisoning". *Am J Ind Med*; 1: 31-42.; 1980.
- Shapiro IM, Cornblath DR, Summer AJ y col. "Neurophysiologic and neuropsychologic function in mercury-exposed dentists". *Lancet*: 1147-1150; 1982.
- Scheving LE. "Chronobiology and how it might apply to the problems of shift work". In: NIOSH (ed). **Shift work and health**. Cincinnati, OH: NIOSH; 1976.
- Smith PW, Stavinoha WB, Ryan LC. "Cholinesterase inhibition in relation to fitness to fly". *Aviation Space Med*; 39: 754-758; 1968.
- Smith PJ, Langolf GD. "The use of Sternberg's memory scanning paradigm in assessing the effects of chemical exposure". *Human Factors* ; 23: 701-708; 1981.
- Smith PJ, Langolf GD, Goldberg J. "Effects of occupational exposure to elemental mercury on short term memory". *Br J Ind Med* ; 40: 413-419; 1983
- Sjogren B, Gustavsson P, Hogstedt C. "Neuropsychiatric symptoms among welders exposed to neurotoxic metals". *Br J Ind Med*; 47: 704-707; 1990.
- Soleo L, Urbano ML, Petrerá V, Ambrosi L. "Effects of low exposure to inorganic mercury on psychological performance". *Br J Ind Med* ; 47: 105-109; 1990.
- Spurgeon A, Gray CN, Sims J y col. "Neurobehavioral effects of long-term occupational exposure to organic solvents: two comparable studies". *Am J Ind Med* ; 22: 325-335; 1992.
- Steinberg H. "Selective effects of an anaesthetic drug on cognitive behavior". *Quart J Exp Psychol* ; 6: 170-180; 1954.
- Sternberg S. "Memory scanning: new findings and current controversies". *Quart J Exp Psychol* ; 27: 1-32; 1975.
- Sterne DM. "The Benton, Porteus and WAIS digit span tests with normal and brain injured subjects". *J Clin Psychol* ; 25: 173-177; 1969.
- Stewart RD, Gay HH, Schaffer AW, Duncan SE, Rowse VR. "Experimental human exposure to methylchloroform vapor". *Arch Environ Health* ; 19: 467-472; 1969.
- Stewart RD, Dodd HC, Gay HH, Erley DS. "Experimental human exposure to trichloroethylene". *Arch Environ Health* ; 20: 64-71; 1970.
- Stewart RD, Hake CL, Lebran A, y col. "Effects of trichloroethylene exposure on behavioral performance capabilities" in: Xintaras C, Johnson BL, deGroot I (eds). **Behavioral toxicology**. USDHEW (NIOSH) Publ No 74-126. Washington DC: US Govt Printing Office, 1974.
- Stoller A, Krupinski J, Christophers AJ, Blanks GK. "Organophosphorus pesticides and major mental illness: an epidemiological investigation". *Lancet* ; 1: 1387-1388; 1965.
- Stollery BT, Broadbent DE, Banks HA, Lee WR. "Short term prospective study of cognitive functioning in lead workers". *Br J Ind Med* ; 48: 739-749; 1991.
- Stollery BT, Banks HA, Broadbent DE, Lee WR. "Cognitive functioning in lead workers". *Br J Ind Med* ; 46: 698-707; 1989.
- Stroop JR. "Studies of interference in serial verbal reactions". *J Exp Psychol*; 18: 643-661; 1935
- Tabershaw IR, Cooper WC. "Sequelae of acute organic phosphate poisoning". *J Occ Med* ; 8: 5-20; 1966.
- Tartar RE. "Psychological deficit in chronic alcoholics: a review". *Int J Addict* ; 10: 327-368; 1975.

- Triebig G, Lehl S, Ewelte D, Schaller KH, Valentin H. "Clinical and neurobehavioral study of the acute and chronic neurotoxicity of styrene". *Br J Ind Med* ; 46: 799-804; 1989.
- Triebig G, Schaller KH, Erzigkeit H, Valentin H. "Biochemical and psychological studies of workers chronically exposed to trichloroethylene considering an exposure free interval". *Int Arch Occ Environ Health*; 38: 149-162; 1977.
- Tuttle TC, Wood GD, Grether CB. "A behavioral and neurological evaluation of workers exposed to carbon disulfide". USDHEW (NIOSH) HSM 99-73-35. Washington DC: US Govt Printing Office, 1976.
- Tuttle TC, Wood GD, Grether CB. "A behavioral and neurological evaluation of workers exposed to perchloroethylene". USDHEW (NIOSH) HSM 99-73-35. Washington DC: US Govt Printing Office, 1976.
- Valciukas J, Lilis R, Anderson H, Wolff MS, Petrocci M. "The neurotoxicity of polybrominated biphenyls: results a medical field survey". *NY Acad Sci*; 320: 337-367; 1979.
- Valciukas JA, Lilis R, Eisinger J, Blumberg WE, Fischbein A, Selikoff IJ. "Behavioral indicators of lead neurotoxicity: results of a clinical field survey". *Int Arch Occup Environ Health* ; 41: 217-236; 1978.
- Van Vliet C, Swaen GMH, Volovice A, Slangen JJM, Meijers JMM, de Boorder T, Sturmans F. "Exposure-outcome relationships between organic solvent exposure and neuropsychiatric disorders: results from a Dutch case-control study". *Am J Ind Med* ; 16: 707-718; 1989.
- Vega A, Parsons OA. "Cross-validation of the Halstead-Reitan tests for brain damage". *J Consult Clin Psychol* ; 31: 619-625; 1967.
- Watson JM. "Solvent abuse by children and young adults: a review". *Br J Addiction* ; 75: 27-36; 1980.
- Wechsler D. "The measurement and appraisal of adult intelligence". Baltimore. Williams and Wilkins, 1958.
- Whorton MD, Obrinsky DL. "Persistence of symptoms after mild to moderate acute organophosphate poisoning among 19 farm field workers". *J Tox Environ Health* ; 11: 347-354; 1983.
- Wickelgren WA. "Age and storage dynamics in continuous recognition memory". *Development Psychol* ; 11: 165-169; 1975.
- Williams DG. "Effects of cigarette smoking on immediate memory and performance in different kinds of smokers". *Br J Psychol* ; 71: 83-90; 1980
- Williamson AM, Teo RKC. "Neurobehavioural effects of occupational exposure to lead". *Br J Ind Med* ; 43: 374-380; 1986.
- Wilson HK, Robertson SM, Waldron HA, Gompertz D. "Effect of alcohol on the kinetics of mandelic acid excretion in volunteers exposed to styrene". *Br J Ind Med* ; 40: 75-80; 1983.
- Winegar DA, Levy BS, Andrews JS, Landrigan PJ, Scruton WH, Krause MJ. "Chronic occupational exposure of smelter workers". *J Occup Med* ; 19: 603-606; 1977.
- Wood RW. "Neurobehavioral toxicity of carbon disulfide". *Neurobehav Toxicol y Teratol* ; 3: 397-405; 1981.
- Wood WW, Brown HW, Watson M, et al. "Implication of organophosphate pesticide poisoning in the plane crash of a duster pilot". *Aeros Med*; 42: 1111-1113; 1971.
- World Health Organization. "Operational guide for the WHO neurobehavioral core test battery". World Health Organization, 1988.
- World Health Organization. "Recommended health-based limits in occupational exposure to heavy metals". *Tech Report Series 647*:102-116. Geneva: World Health Organization, 1980.
- World Health Organization/United Nations Environmental Program Working Group. "Public health impact of pesticides used in agriculture". Geneva: World Health Organization, 1990.
- Xintaras C, Johnson BL, deGroot I (eds). "Behavioral toxicology". NIOSH 1974, Publ No 74-126. US GPO, Washington DC.
- Xintaras C, Burg JB, Tanaka S, et al. "NIOSH health survey of Velsicol pesticide workers". DHEW (NIOSH) Publ No 78-136, USGPO, Washington DC, 1978.
- Zimmerman-Tansella C, Campara P, D'Andrea F, Saronitto C, Tansella M. "Psychological and physical complaints of subjects with low exposure to lead". *Human Toxicol* ; 2: 615-623; 1983.