

Neurotóxicos en el ambiente laboral: criterios de clasificación y listado provisional*

M.M. Vela ^a, R. Laborda ^b, A.M. García ^c

RESUMEN

Objetivos: El presente trabajo tiene como objetivos aportar una definición operativa de neurotoxicidad, así como establecer un criterio de clasificación de sustancias neurotóxicas presentes en el ambiente de trabajo y elaborar un listado provisional de tales sustancias.

Métodos: Revisión de las definiciones y clasificaciones de los neurotóxicos laborales disponibles en las bases bibliográficas y documentales toxicológicas y de higiene laboral.

Resultados: Sobre la base de la información revisada, se presenta una definición operativa de neurotoxicidad, se propone un criterio de clasificación de sustancias neurotóxicas en cuatro niveles y se elabora un listado provisional de productos neurotóxicos de uso laboral, clasificados según el criterio propuesto.

Conclusiones: La clasificación y el listado propuesto de neurotóxicos laborales (susceptible de revisión y ampliación en función de la evidencia) pueden servir de base para caracterizar mejor el riesgo que conlleva la exposición a dichas sustancias y conocer los efectos sobre el sistema nervioso asociados a cada una de ellas.

PALABRAS CLAVE:

Neurotoxicidad. Neurotóxicos. Exposición laboral.

NEUROTOXINS: CLASSIFICATION CRITERIA AND PROVISIONAL LISTING

SUMMARY

Objective: This paper proposes an operative definition of neurotoxicity and classification criteria for neurotoxic chemicals, providing a provisional listing of neurotoxins and identifying neurotoxic chemicals in use in occupational settings.

Methods: Review of the definitions and classifications of occupational neurotoxic chemicals available in bibliographic, toxicological and occupational hygiene data bases.

Results: Based on the information reviewed, an operational definition of neurotoxicity is proposed, neurotoxic chemicals are classified into four levels of neurotoxicity and a provisional listing of occupational neurotoxic chemicals is provided, based on the proposed criteria.

Conclusions: The classification and proposed listing of occupational neurotoxic chemicals (amenable to evidence-based review and expansion) may serve as a basis to better characterise the risks of exposure to these substances and to determine their effects on the nervous system.

KEY WORDS:

Neurotoxicity. Neurotoxins. Occupational exposure

a Iniciativas e Innovación, S.L.L. Valencia

b Iniciativas e Innovación, S.L.L. Valencia

c Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Bromatología, Toxicología y Medicina Legal. Universitat de Valencia

Correspondencia:

Roberto Laborda Grima

Iniciativas e Innovación, S.L.L.

C. / Doctor Vicente Zaragoza, 1 - 2º 46020 Valencia

E-mail: iniciativas.rlaborda@redppq.com

* El presente estudio ha sido realizado con una ayuda de la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana (Referencia EVES2001-018).

INTRODUCCIÓN

El desarrollo científico y tecnológico experimentado en las últimas décadas ha propiciado la incorporación al mundo laboral de un número cada vez mayor de productos químicos, muchos de los cuales (como por ejemplo los disolventes, los metales o los plaguicidas), de uso común en múltiples actividades, son capaces de provocar alteraciones de mayor o menor gravedad en el sistema nervioso.

Un gran número de estudios publicados sobre efectos neurotóxicos de sustancias concretas pone de manifiesto este hecho. Así, por ejemplo, la inhalación de n-hexano, un disolvente muy utilizado, provoca la destrucción de las vainas de mielina en las personas expuestas, dando lugar a la aparición de una polineuritis conocida como «parálisis del calzado», por ser éste el sector de actividad en el que se ha presentado con mayor frecuencia¹⁻². El xileno, otro disolvente ampliamente utilizado, por ejemplo, en la fabricación de pinturas y esmaltes, produce narcosis y otros efectos (náuseas, mareos, vértigos, etc.) por afectación del sistema nervioso³⁻⁴. El estireno, de uso común en la industria del plástico y en la fabricación de la fibra de vidrio, es causante de alteraciones neurológicas en el sistema nervioso central y periférico. En el caso de exposición aguda, se han observado disminuciones en la velocidad de transmisión del impulso nervioso, así como alteraciones en la memoria y neurocomportamentales⁵. La exposición crónica a niveles bajos de plaguicidas de la familia de los organofosforados, cuyo mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la unión de la enzima acetilcolinesterasa con el neurotransmisor acetilcolina, provocando así un aumento en la concentración de acetilcolina, se ha relacionado con patología del sistema nervioso periférico y alteraciones neuropsicológicas⁶⁻⁷. En los últimos años se ha prestado atención a una sustancia neurotóxica poco conocida como tal, la acroleína o aldehído acrílico, presente tanto en la industria como en el hogar. Esta sustancia se forma como subproducto en la pirólisis de aceites vegetales, especialmente del de oliva. Según diversos estudios, la acroleína produce estrés oxidativo en las células del tejido nervioso, y se ha relacionado con alteraciones neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer⁸⁻⁹.

En un trabajo del *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH), de los Estados Unidos, se incluían las alteraciones nerviosas como uno de los 10 grupos principales de enfermedades de origen laboral, y se estimaba, de manera conservadora, que cerca de 8 millones de trabajadores de este país estaban expuestos durante toda su jornada laboral a alguna sustancia neurotóxica¹⁰. No disponemos de datos similares para trabajadores españoles, pero por la amplia utilización en diferentes actividades laborales de muchas de las sustancias con efectos neurotóxicos (metales, disolventes, plaguicidas, etc.) podemos estimar que la prevalencia de exposición a neurotóxicos laborales debe ser también muy elevada en nuestro ámbito.

En el presente trabajo se pretende abordar el problema que plantea la definición de neurotoxicidad, habitualmente un tanto general e imprecisa, así como establecer un

criterio de clasificación para las sustancias neurotóxicas y elaborar un listado provisional de neurotóxicos presentes en el ambiente laboral.

DEFINICIÓN DE NEUROTOXICIDAD

Uno de los principales problemas que se presenta al revisar la bibliografía existente es la propia definición de neurotoxicidad. La mayoría de las veces no se aborda directamente, o bien se define de una manera muy simple. Así, en los tratados de toxicología resulta frecuente hallar definiciones como «la capacidad de una sustancia de producir efectos adversos sobre el sistema nervioso»¹¹. Esta definición, que no difiere de la que pueda encontrarse en un diccionario no especializado, resulta un tanto ambigua y generalista, puesto que no distingue efectos tan dispares como una alteración inespecífica en el comportamiento (por ejemplo, narcosis, irritabilidad o euforia) de una alteración morfológica celular en el sistema nervioso (como muerte celular o lesiones axónicas).

Simonsen y otros¹² han trabajado sobre el concepto de neurotoxicidad y los problemas para la clasificación de los neurotóxicos. Estos autores definen la neurotoxicidad como «la capacidad de inducir efectos adversos en el sistema nervioso central, sistema nervioso periférico o los órganos de los sentidos. Se considera que un producto químico es neurotóxico cuando es capaz de inducir un patrón constante de disfunción neural, así como cambios en la química o estructura del sistema nervioso».

Como cualquier otro efecto producido por un agente químico, la neurotoxicidad depende de factores tales como la naturaleza de la sustancia, la dosis, el tiempo de exposición y la sensibilidad de la persona expuesta. Asimismo, los efectos neurotóxicos pueden ser reversibles e irreversibles. Se dice que son reversibles cuando remiten al cesar la exposición y son irreversibles cuando se producen cambios estructurales con degeneración de las células nerviosas.

CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE NEUROTOXICOS

Simonsen y otros¹² establecen una escala de valoración de los efectos neurotóxicos que va desde 1 a 6, dependiendo del tipo de disfunción neurológica ocasionada (Tabla 1). De acuerdo con su definición, una sustancia será considerada como neurotóxica si existen pruebas documentadas de efectos sobre el sistema nervioso en los niveles 4, 5 y 6 de la citada tabla. Las sustancias causantes de alteraciones bioquímicas (nivel 3) sólo se consideran neurotóxicas en algún caso muy concreto y bien conocido, como lo es el de los plaguicidas organofosforados.

Los plaguicidas de la familia de los carbamatos, que, al igual que los organofosforados, también producen la inhibición del enzima acetilcolinesterasa, pero de manera reversible, se consideran igualmente sustancias neurotóxicas. Aunque 1 y 2 son consideradas neurotóxicas por estos

Tabla 1 Efectos neurotóxicos según la clasificación de Simonsen y cols.¹².

Nivel	Grupo	Efectos neurotóxicos
6	Alteraciones morfológicas	Muerte celular, axonopatía y alteraciones morfológicas subcelulares
5	Alteraciones neurológicas	Hallazgos anómalos en exploraciones neurológicas en seres humanos
4	Alteraciones fisiológicas o del comportamiento	Hallazgos experimentales en animales o seres humanos (por ejemplo, variaciones en los potenciales evocados o electroencefalograma o alteraciones en pruebas psicológicas y del comportamiento)
3	Alteraciones bioquímicas	Alteraciones de parámetros bioquímicos importantes (por ejemplo, en el nivel del transmisor, el contenido de proteína-AFG o en actividades enzimáticas)
2	Síntomas subjetivos irreversibles	Síntomas subjetivos. Ausencia de indicios de anomalías en las exploraciones neurológica, psicológica o cualquier otra exploración médica
1	Síntomas subjetivos reversibles	Síntomas subjetivos. Ausencia de indicios de anomalías en las exploraciones neurológica, psicológica o cualquier otra exploración médica

autores, no se incluyen en la definición por producir tan sólo manifestaciones clínicas subjetivas.

Estos mismos autores han desarrollado otros dos criterios para la clasificación de los neurotóxicos: uno en función de la presencia de efectos neurotóxicos observados en experimentos realizados en seres humanos y en animales, y otro en función de la potencia de neurotoxicidad¹². Según las pruebas disponibles a partir de estas fuentes, estos investigadores proponen una clasificación de los neurotóxicos que sigue el modelo de clasificación de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC, International Agency for Research on Cancer). De este modo se establecen cinco grupos de neurotóxicos¹²:

Grupo 1. Neurotóxicos para humanos. Los agentes incluidos en este grupo son aquellos para los que existen:

- Suficientes pruebas de neurotoxicidad en humanos, o
- Pruebas limitadas en humanos, además de suficientes en animales de experimentación.

Grupo 2A. Probablemente neurotóxicos en humanos. Los agentes pertenecientes a este grupo son aquellos para los que existen:

- Pruebas limitadas de neurotoxicidad en humanos y en animales, o
- Pruebas inadecuadas en humanos y suficientes en animales.

Grupo 2B. Posiblemente neurotóxicos para humanos. En este grupo se incluyen aquellas sustancias para las que existen:

- Pruebas de neurotoxicidad limitadas en humanos y pruebas inadecuadas o negativas en animales, o
- Pruebas inadecuadas de neurotoxicidad en humanos y limitadas en animales, o
- Pruebas negativas en humanos y suficientes en animales.

Grupo 3. No clasificable como neurotóxico. Se incluyen en este grupo aquellas sustancias para las que existen:

- Pruebas inadecuadas en humanos y animales, o
- Pruebas inadecuadas en humanos y negativas en animales, o
- Pruebas negativas en humanos y limitadas en animales.

Grupo 4. Probablemente no neurotóxico para humanos. Se incluyen aquí, aquellas sustancias para las que existen:

- Pruebas negativas en humanos y animales, o
- Pruebas negativas en humanos e inadecuadas en animales.

Tabla 2. Clasificación de neurotóxicos en función de la potencia de neurotoxicidad¹².

Potencia	DOSIS ¹ (MG · KG ⁻¹ · D ⁻¹)
Baja neurotoxicidad	200 - 2000
Moderada neurotoxicidad	20 - 200
Alta neurotoxicidad	< 20

1 Dosis absorbida (en miligramos por kilogramo de peso y por día) necesaria para producir efectos neurotóxicos de nivel 4, 5 ó 6 indicados en la Tabla 1.

Tabla 3. Síntesis de criterios de neurotoxicidad a partir de las propuestas del grupo de Simonsen¹².

Criterio de neurotoxicidad	Clasificación de neurotoxicidad
Efectos neurológicos	Nivel 3, 4, 5, ó 6 (véase Tabla 1)
Estudios en seres humanos y animales	Grupo 1 / Grupo 2A / Grupo 2B (ver texto)
Potencia de neurotoxicidad	5 - 200 (mg. Kg ⁻¹ . d ⁻¹) (véase Tabla 2)

Los criterios para la clasificación de agentes neurotóxicos en función de su potencia de neurotoxicidad, calculada a partir de la dosis de agente absorbida necesaria para provocar efectos neurotóxicos en uno o más de los niveles 4, 5 ó 6 de la Tabla 1, se presentan en la Tabla 2. Se presenta una selección de las diferentes categorías de criterios propuestos por Simonsen y otros, para determinar si una sustancia es o no neurotóxica. Esta selección pretende aumentar la especificidad de estos criterios, habiéndose excluido de la misma las categorías más inciertas (sustancias que sólo producen síntomas subjetivos - niveles 1 y 2 -, sustancias con baja potencia de neurotoxicidad).

PROPUESTA PARA LA DEFINICIÓN DE NEUROTOXICIDAD Y CLASIFICACIÓN DE NEUROTÓXICOS

En el presente trabajo se propone un criterio de clasificación de las sustancias neurotóxicas, inspirado en las propuestas del grupo de Simonsen, que permita clasificar cada agente en función de los conocimientos disponibles sobre sus mecanismos fisiopatológicos de actuación, estableciéndose cuatro niveles:

Nivel 1. Neurotóxicos causantes de alteraciones clínicas inespecíficas sin identificación de las bases biológicas implicadas (como por ejemplo narcosis, irritabilidad, euforia, descoordinación de movimientos, etc.).

Nivel 2. Neurotóxicos causantes de alteraciones bioquímicas mensurables (por ejemplo, en el nivel de neurotransmisores o en la actividad de enzimas).

Nivel 3. Neurotóxicos causantes de alteraciones fisiológicas identificables (tales como mielinopatías o alteraciones en los órganos sensoriales).

Nivel 4. Neurotóxicos causantes de alteraciones morfológicas en las células del sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP) (por ejemplo, muerte celular, lesiones axónicas o alteraciones morfológicas subcelulares).

A partir de estos criterios de clasificación, se puede definir una sustancia neurotóxica como «aquella cuyos efectos adversos sobre el sistema nervioso se encuentren dentro de uno de los cuatro niveles de neurotoxicidad establecidos (clínico, bioquímico, fisiológico o morfológico)».

LISTADO PROVISIONAL DE SUSTANCIAS NEUROTÓXICAS

En el Anexo I se muestra el listado provisional de sustancias presentes en el ambiente laboral que presentan efectos neurotóxicos sobre sistema nervioso central, sistema nervioso periférico y órganos de los sentidos. Para su elaboración se han consultado diversas fuentes de información¹⁴⁻²⁴.

Se incluye 302 sustancias neurotóxicas. Para cada sustancia se proporciona el número CAS, el efecto neurotóxico característico que produce o su órgano diana de acción, el nivel de neurotoxicidad en que se clasificaría según el criterio propuesto previamente, y las fuentes bibliográficas consultadas para obtener toda esta información.

Los efectos neurotóxicos se refieren principalmente al tipo de alteración neurológica provocada por la sustancia, incluyendo efectos colinérgicos, axonopatías, neuropatías, mielinopatías, y otros más generales o inespecíficos, como narcosis, irritabilidad o descoordinación. Cada sustancia se clasifica en un nivel de neurotoxicidad del 1 al 4, según los criterios presentados previamente. En algunos casos queda información sin completar en la tabla. Así, un espacio vacío en un número CAS aparece cuando la denominación de la sustancia en cuestión responde a una familia constituida por varios compuestos (por ejemplo, piretroides), si bien en ocasiones alguna familia de sustancias viene identificada por un número CAS genérico (por ejemplo, los PBB y PCB).

Se considera que este listado de agentes neurotóxicos es provisional, puesto que está abierto en todo momento a la inclusión de nuevas sustancias o bien de sustancias ya existentes pero no incluidas en la presente lista por no encontrarse la información mínima necesaria para su clasificación. También es susceptible de modificación la información relativa a los mecanismos biológicos responsables de la acción neurotóxica. Este listado pretende poner al alcance de los fabricantes, importadores y consumidores de tales productos, así como de los diferentes especialistas en prevención de riesgos laborales (higienistas industriales, toxicólogos, médicos del trabajo, técnicos de seguridad, etc.) una aproximación al conocimiento de un grupo de agentes químicos cuyos efectos neurotóxicos son en general poco conocidos, pero que pueden originar alteraciones importantes en la salud de las personas expuestas, con el fin de tener en cuenta y adoptar las medidas preventivas necesarias para reducir los riesgos derivados de tales exposiciones.

AGRADECIMIENTOS

El presente estudio ha sido realizado con una ayuda de la *Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana* (Referencia EVES2001-018). Agradecemos también los comentarios anónimos de los revisores de este manuscrito, que han contribuido a mejorarlo sustancialmente.

BIBLIOGRAFÍA

- Schaumburg HH, Spencer PS. Degeneration in central and peripheral nervous systems produced by pure n-hexane: an experimental study. *Brain* 1976;99:183-92.
- García-Gómez M, del Ama JA, Artieda L. Brotes de polineuropatía desmielinizante de origen tóxico por n-hexano. *Arch Prev Riesgos Labor* 1998; 1:108-10.
- Low LK, Meeks JR, Mackerer CR. Health effects of the alkylbenzenes. II. Xylenes. *Toxicol Ind Health* 1989;5:85-105.
- Fishbein L. An overview of environmental and toxicological aspects of aromatic hydrocarbons. III. Xylene. *Science Total Environ* 1985;43:165-83.
- Welp E, Kogevinas M, Andersen A, Bellander T, Biocca M, Coggon D et al. Exposure to styrene and mortality from nervous system diseases and mental disorders. *Am J Epidemiol* 1996; 144:623-33.
- Pilkington A, Buchanan D, Jamal GA, Gillham R, Hansen S, Kidd M et al. An epidemiological study of the relations between exposure to organophosphate pesticides and indices of chronic peripheral neuropathy and neuropsychological abnormalities in sheep farmers and dippers. *Occup Environ Med*. 2001;58:702-10.
- Ray DE, Richards PG. The potential for toxic effects of chronic, low-dose exposure to organophosphates. *Toxicol Lett*. 2001;120:343-51.
- Lovell MA, Xie C, Markesbery WR. Acrolein, a product of lipid peroxidation, inhibits glucose and glutamate uptake in primary neuronal cultures. *Free Radic Biol Med* 2000;29:714-20.
- Lovell MA, Xie C, Markesbery WR. Acrolein is increased in Alzheimer's disease brain and is toxic to primary hippocampal cultures. *Neurobiol Aging* 2001; 22:187-94.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Leading work-related diseases and injuries – United States. *MMWR* 1986;35:113-6.
- Repetto M, Sanz P. Glosario de términos toxicológicos. IUPAC. Versión española ampliada. Sevilla: Asociación Española de Toxicología; 1995.
- Simonsen L, Johnsen H, Lund SP, Matikainen M, Midtgard U, Wennberg A. Methodological approach to the evaluation of neurotoxicity data and the classification of neurotoxic chemicals. *Scand J Work Environ Health* 1994;20:1-12.
- Arlie-Sorg P, Simonsen L. Agentes químicos neurotóxicos [on line]. Disponible en: <http://www.mtas.es/insht/EncOIT/Index.htm>
- ACGIH Universal. Documento sobre los valores límite para sustancias químicas y agentes físicos en el ambiente de trabajo. Valencia: Generalitat Valenciana; 2000.
- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Límites de exposición profesional para agentes químicos en España, 2001-2002 [on line]. Disponible en: <http://www.mtas.es/insht/practice/vlas.htm>
- Klaassen CD, Watkins JB. Manual de Toxicología de Cassarett & Doull. Washington: McGraw-Hill; 2001.
- Clayton JD, Clayton FE. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. New York: Interscience; 1981.
- Cabrera R, del Río PA, Mejía MC, Álvarez L, Torrecilla JM. Manual de prevención de riesgos en el manejo de plaguicidas. Madrid: Fraternidad Muprespa; 2000.
- Directrices de la OMS para la clasificación de los plaguicidas según el riesgo [on line]. Disponible en: <http://www.mtas.es/insht/EncOIT/Index.htm>
- Riesgo químico: lista de control de sustancias peligrosas [on line]. Disponible en: <http://www.istas.net/ma/areas/residuos/listox.pdf>
- ATSDR. Lista de prioridad de 2001 CERCLA de sustancias peligrosas [on line]. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/mrls.html>
- Spencer PS, Schaumburg HH. Experimental and clinical neurotoxicology. New York: Oxford University Press; 2000.
- Database and Internet Searching [on line]. Disponible en: <http://chemfinder.cambridgesoft.com/>
- ECDIN (Environmental Chemicals Data and Information Network). Formato CD-ROM. Joint Research Centre. Roma: Environment Institute ISPRA; 1993.

Anexo 1. Listado provisional de sustancias neurotóxicas

Sustancia	Nº CAS	Efecto ¹	Nivel de neurotoxicidad ²	Fuente ³	Sustancia	Nº CAS	Efecto ¹	Nivel de neurotoxicidad ²	Fuente ³
Acefato	30560-19-1	Colinérgico	2	19	Cadusafos	95465-99-9	Colinérgico	2	18
Acetato de 2-metoxietilo	110-49-6	SNC	1	14, 24	Caprolactama	105-60-2	SNC	1	14, 23
Acetona	67-64-1	Inespecífico	1	22, 24	Carbaryl	63-25-2	Colinérgico/SNP	2	14
Acetonitrilo	75-05-8	Inespecífico	1	21, 24	Carbetamida	16118-49-3	Colinérgico	2	18
Ácido 2,4-				23, 24	Carbofenotión	786-19-6	Colinérgico	2	18
Diclorofenoxiacético	94-75-7	Inespecífico	1	14, 24	Carbofuran	1563-66-2	Colinérgico	2	14
Acrilamida	79-06-1	Axonopatía	4				SNP		
Acrlonitrilo	107-13-1	Inespecífico	1	22, 24	Carbosulfán	55285-14-8	Colinérgico	2	18
Acroleína	107-02-8	SNC	4	8,9	Cianofenfos	13067-93-1	Colinérgico	2	19
Alanicarb	83130-01-2	Colinérgico	2	19	Cianofos	2636-26-2	Colinérgico	2	19
Alcohol n-butílico	71-36-3	Inespecífico	1	18	Cianuro cálcico	592-01-8	SNC	4	14
Aldicarb	116-06-3	Colinérgico	2	19	Cianuro de hidrógeno	74-90-8	SNC	4	14
Aldoxicarb	1646-88-4	Colinérgico	2	19	Cianuro potásico	151-50-8	SNC	4	14
Aluminio	7429-90-5	Neuropatía	4	17	Cianuro sódico	143-33-9	SNC	4	14
Amiditióón	919-76-6	Colinérgico	2	19	Cicloato	1134-23-2	Colinérgico	2	18
Aminocarb	203-25-9	Colinérgico	2	19	Ciclohexanol	108-93-0	SNC	1	14, 24
2-Aminopiridina	504-29-0	SNC	1	14	Ciclonita	121-82-4	SNC	1	14, 24
Arseniato de plomo	7784-40-9	SNC	4	14	Clordecona	143-50-0	Axonopatía	4	16
Arsénico	7440-38-2	Neuropatía	4	17	Clorfenvinfos	470-90-6	Colinérgico	2	18
Azametifos	35575-96-3	Colinérgico	2	20	Clorhidrina etilénica	107-07-3	SNC	1	14
Azida sódica	26628-22-8	SNC	4	14	Clormefos	24934-91-6	Colinérgico	2	18
Bendiocarb	22781-23-3	Colinérgico	2	19	Cloroformo	67-66-3	SNC	1	14, 24
Benfuracarb	82560-54-1	Colinérgico	2	19	b-Cloropreno	126-99-8	SNC	2	14, 24
Bensulide	741-58-2	Colinérgico	2	19	Clorpirifos	2921-88-2	Colinérgico	2	14
Benceno	71-43-2	SNC	4	21			SNC		
Bifenilos polibromados (PBB)	59536-65-1	Axonopatía	3	17	Clorprofam	101-21-3	Colinérgico	2	18
Bifenilo	92-52-4	Inespecífico	1	23, 24	Clortiofos	21923-23-9	Colinérgico	2	18
Bifenilos policlorados (PCB)	1336-36-3	SNC/SNP	4	22	Cloruro de etilo	75-00-3	SNC	1	14, 24
Bromofos	4824-78-6	Colinérgico	2	19	Cloruro de metileno	75-09-2	Inespecífico	1	22, 24
Bromuro de metilo	74-83-9	Neurotoxicidad	4	14	Cloruro de metilo	74-87-3	SNC	1	14,24
		SNC			Cloruro de vinilideno	75-35-4	SNC	1	14, 24
Bromuro de vinilo	593-60-2	SNC	1	14, 24	Cloruro de vinilo	75-01-4	SNC	1	14, 24
Bufencarb	2282-34-0	Colinérgico	2	22	Cresol, todos isómeros	1319-77-3	SNC	1	14, 24
Butilato	2008-41-5	Colinérgico	2	19	Crotoxifos	7700-17-6	Colinérgico	2	18
p-ter-Butiltolueno	98-51-1	SNC	1	14, 24	Crufomato	299-86-5	Colinérgico	2	14
Butocarboxim	34681-10-2	Colinérgico	2	19	Cumafos	56-72-4	Colinérgico	2	18
2-Butoxietanol	111-76-2	SNC	1	14, 24	Cumeno	98-82-8	SNC	1	14, 24
					Decaborano	17702-41-9	SNC	1	17, 24
					Demefion	682-80-4	Colinérgico	2	19

Sustancia	Nº CAS	Efecto ¹	Nivel de neurotoxicidad ²	Fuente ³	Sustancia	Nº CAS	Efecto ¹	Nivel de neurotoxicidad ²	Fuente ³
Demeton	8065-48-3	Colinérgico	2	14	Domoico, ácido	14277-97-5	Neuropatía	4	16
Demeton-S-metilo	919-86-8	Colinérgico	2	19	Edifenfos	17109-49-8	Colinérgico	2	19
Demeton-S-metilsulfona	17040-19-6	Colinérgico	2	19	Endosulfán	115-29-7	SNC	2	14
Desmedifam	13684-56-5	Colinérgico	2	18	Endrín	72-20-8	SNC	2	14
Dialifos	10311-84-9	Colinérgico	2	18	Enflurano	13838-16-9	SNC	1	14
Diazinon	333-41-5	Colinérgico	2	14	EPBP	3792-59-4	Colinérgico	2	19
Diborano	19287-45-7	SNC	1	14	E.P.N	2104-64-5	Colinérgico	2	17
Dibrom	300-76-5	Colinérgico	2	17	ESP	2674-91-1	Colinérgico	2	19
2-N-dibutilaminoetanol	102-81-8	Colinérgico	2	14	Estaño	7440-31-5	SNC	4	14
Diclorodifeniltricloro- etano (DDT)	50-29-3	SNC	4	22	Estireno, monómero	100-42-5	Inespecífico	1	14
1,2-Dicloroetileno	540-59-0	Inespecífico	1	17	Etanol	112-34-5	Inespecífico	1	18,20
Diclorofenoxiacetato	533-23-3	Axonopatía	4	16	Éter monometílico de propilenglicol	107-98-2	SNC	1	14
Diclofentión	97-17-6	Colinérgico	2	19	Etil azinfos	2642-71-9	Colinérgico	2	14
Dicloroacetileno	7572-29-4	Inespecífico	1	14	Etilenglicol	107-21-1	Inespecífico	1	18,20
p-Diclorobenceno	106-46-7	SNC	1	17	Etil pirimifos	23505-41-1	Colinérgico	2	15
Diclorometano	75-09-2	SNC	1	14, 24	Etilbenceno	100-41-4	SNC	1	14,20
1,2-Dicloropropano	78-87-5	SNC	1	14, 21	Etilbromofos	4824-78-6	Colinérgico	2	15
Diclorvos	62-73-7	Colinérgico	2	14	Etifencarb	29973-13-5	Colinérgico	2	14
Dicrotrofos	141-66-2	Colinérgico	2	14	Etión	563-12-2	Colinérgico	2	14
Dieldrín	60-57-1	Colinérgico	2	14	Etoprofos	13194-48-4	Colinérgico	2	14
2-Dietilaminoetanol	100-37-8	SNC	1	14, 24	Étrimfos	38260-54-7	Colinérgico	2	14
Difolatan	242-50-61	Colinérgico	2	18	Famfur	52-85-7	Colinérgico	2	15
Dimefox	115-26-4	Colinérgico	2	18	Fenamifos	22224-92-6	Colinérgico	2	14
Dimepiperato	61432-55-1	Colinérgico	2	18	Fenclorfos	299-84-3	Colinérgico	2	15
Dimetilán	644-64-4	Colinérgico	2	19	Fenitrotión	122-14-5	Colinérgico	2	14
N,N-Dimetilanilina	121-69-7	SNC	1	14, 24	Fenmedifam	13684-63-4	Colinérgico	2	18
Dimetilformamida	68-12-2	SNC	1	17,24	Fenobucarb	3766-81-2	Colinérgico	2	19
Dimetoato	60-51-5	Colinérgico	2	18	Fenol	108-95-2	SNC	1	14, 24
Dinitrato de propilenglicol	6423-43-4	SNC	1	14, 24	Fenotiocarb	62850-32-2	Colinérgico	2	19
2,4-Dinitrotolueno	121-14-2	Inespecífico	1	21	Fenoxicarb	72490-01-8	Colinérgico	2	18
Dioxabenzofos	3811-49-2	Colinérgico	2	19	Fensulfotión	115-90-2	Colinérgico	2	14
Dioxacarb	6988-21-2	Colinérgico	2	19	Fentión	55-38-9	Colinérgico	2	14
Dioxation	78-34-2	Colinérgico	2	14	Fentoato	2597-03-7	Colinérgico	2	18
Dipropilcetona	123-19-3	SNC	1	14	Ferbam	14484-64-1	Colinérgico	2	18
Disolvente de caucho (Nafta)	8030-30-6	SNC/SNP	1	14,24	Fluoroacetato de sodio	62-74-8	SNC	1	14
Disulfoton	298-04-4	Colinérgico	2	14	Fonofos	944-22-9	Colinérgico	2	14
Disulfuro de carbono	75-15-0	SNP	4	14	Forato	298-02-2	Colinérgico	2	14
Disiston	298-04-4	Colinérgico	2	17	Formetanato	22259-30-9	Colinérgico	2	18
Ditalimfos	5131-24-8	Colinérgico	2	18	Formotión	2540-82-1	Colinérgico	2	18
					Fosalone	2310-17-0	Colinérgico	2	18
					Fosfamidón	13171-21-6	Colinérgico	2	18

Sustancia	Nº CAS	Efecto ¹	Nivel de neurotoxicidad ²	Fuente ³	Sustancia	Nº CAS	Efecto ¹	Nivel de neurotoxicidad ²	Fuente ³
Fosfato de tributilo	126-73-8	SNC/SNP	1	12, 22	Compuestos arílicos		SNC/neuropatía	4	14
Fosfato de triortocresilo	78-30-8	SNC	1	14, 24	Formas inorgánicas		SNC/neuropatía	4	14
Fosfolan	947-02-4	Colinérgico	2	19	Metacrifos	30864-28-9	Colinérgico	2	18
Fosmet (Imidan)	732-11-6	Colinérgico	2	18	Metacrilato de metilo	80-62-6	SNC	1	22
Fosmetilán	83733-82-8	Colinérgico	2	19	Metamidofos	10265-92-6	Colinérgico	2	18
Foxim	14816-18-3	Colinérgico	2	18	Metanol	67-56-1	Neuropatía	4	14
Furatiocarb	65907-30-4	Colinérgico	2	18	Metidatión	950-37-8	Colinérgico	2	18
Gasolina	8006-61-9	SNC	1	14, 24	Metilacrilonitrilo	126-98-7	SNC	1	14
Glutamato	142-47-2	Colinérgico	2	16	Metilal	109-87-5	SNC	1	14, 24
Heptacloro	76-44-8	SNC	2	14	Metil azinfos	86-50-0	Colinérgico	2	14
n-Heptano	111-14-8	SNC	1	17	Metil-t-butil éter	1634-04-4	Inespecífico	1	21
Heptenofos	23560-59-0	Colinérgico	2	18	Metilcloroformo	71-55-6	SNC	1	14, 24
Hexaclorobenceno	118-74-1	Inespecífico	1	22, 24	Metilclorpirifos	5598-13-0	Colinérgico	2	18
Hexaclorociclohexano (Lindano)	58-89-9	SNC	3	21, 24	Metildemeton	8022-00-2	Colinérgico	2	14
Hexacloroetano	67-72-1	SNC	1	17, 24	a-Metilestireno	98-83-9	SNC	1	14
n-Hexano	110-54-3	SNP	3	14, 24	Metiletiletona	78-93-3	SNC	1	14, 24
2-Hexanona	591-78-6	Polineuropatía	1	17, 24	Metiloxidemeton	301-12-2	Colinérgico	2	14
1-Hexeno	592-41-6	SNC	1	14	Metilparatión	298-00-0	Colinérgico	2	14
Hidracina	302-01-2	Inespecífico	1	20	Metilpirimifos	29232-93-7	Colinérgico	2	18
Hidroquinona	123-31-9	SNC	1	14	Metiltiofanato	23564-05-8	Colinérgico	2	18
Isazofos	42509-80-8	Colinérgico	2	19	Metiocarb	2032-65-7	Colinérgico	2	18
Isofenfos	25311-71-1	Colinérgico	2	18	Metolcarb	1129-41-5	Colinérgico	2	19
Isoforona	78-59-1	SNC	1	17, 24	Mevinfos	7786-34-7	Colinérgico	2	14
Isoprocab	2631-40-5	Colinérgico	2	19	Monocrotrofos	6923-22-4	Colinérgico	2	14
Isopropanol	67-63-0	Inespecífico	1	22, 24	Metoxicloro	72-43-5	SNC	1	14
Isotioato	36614-38-7	Colinérgico	2	19	2-Metoxietanol	109-86-4	SNC	1	14
Isoxation	18854-01-8	Colinérgico	2	18	Monóxido de carbono	630-08-0	SNC	4	14
Leptofos	21609-90-5	Colinérgico	2	19	Nabam	142-59-6	Colinérgico	2	18
Malatión	121-75-5	Neuropatía/SNC	4	14	Nafta VM y P (barnices y pinturas)	8032-32-4	SNC	1	14
Mancozeb	8018-01-7	Colinérgico	2	18	Naftaleno	91-20-3	Inespecífico	1	22
Maneb	12427-38-2	Colinérgico	2	18	Naled	300-76-5	Colinérgico	2	14
Manganeso					Nicotina	54-11-5	SNC	2	14
ciclopentadieniltricarbonilo	12079-65-1	SNC	4	14	Nitrobenceno	98-95-3	Neurotoxicidad	1	14
Manganeso elemental y comp. inorg. como Mn	7439-96-5	SNC	4	14	Nitrometano	75-52-5	Neuropatía	4	14
Mecarbam	2595-54-2	Colinérgico	2	18	Nonano, todos los isómeros	111-84-2	SNC	1	14
Mefosfolán	950-10-7	Colinérgico	2	19	Ometoato	1113-02-6	Colinérgico	2	18
Menazón	78-579	Colinérgico	2	19	Oro	10294-28-7	Axonopatía	4	16
Mercurio, como Hg:					Oxamil	23135-22-0	Colinérgico	2	18
Compuestos alquílicos	7439-97-6	SNC	4	14	Oxicarboxina	5259-88-1	Colinérgico	2	18

Sustancia	Nº CAS	Efecto ¹	Nivel de neurotoxicidad ²	Fuente ³	Sustancia	Nº CAS	Efecto ¹	Nivel de neurotoxicidad ²	Fuente ³
Óxido de etileno	75-21-8	SNC	4	14	Scradan	152-16-9	Colinérgico	2	19
Óxido nitroso	10024-97-2	Neuropatía	4	14	Selenio	7782-49-2	Inespecífico	1	22
Óxido de propileno	75-56-9	SNC	1	14, 24	Sulfato de dimetilo	77-78-1	Inespecífico	1	20, 24
Paratión	56-38-2	Colinérgico	2	14	Sulfotep	3689-24-5	Colinérgico	2	14
Pentaborano	19624-22-7	SNC	1	22, 24	Sulfuro de hidrógeno	7783-06-4	SNC	1	14
Pentaclorofenol	87-86-5	SNC	1	14	Sulprofos	35400-43-2	Colinérgico	2	14
Percloroetileno	127-18-4	SNC	1	14, 24	Talio	7440-28-0	SNC	4	14
Piraclofos	89784-60-1	Colinérgico	2	19	Teluro	13494-80-9	SNC	1	14
Pirazofos	13457-18-6	Colinérgico	2	19	Temefos	3383-96-8	Colinérgico	2	14
Piretrinas	8003-34-7	SNC	4	14			SNC		
Piretroides		Axonopatía	4	16	TEPP	107-49-3	Colinérgico	2	14
Piridafentión	119-12-0	Colinérgico	2	19	Terbufos	13071-79-9	Colinérgico	2	19
Piridina	110-86-1	SNC	4	14	1,1,2,2-Tetracloroetano	79-34-5	SNC	1	14, 24
Pirimicarb	23103-98-2	Colinérgico	2	19	Tetracloruro de carbono	56-23-5	Neuropatía	4	16
Platino	10025-65-7	Axonopatía	4	16	Tetraclorvinfos	22248-79-9	Colinérgico	2	19
Plomo elemental y compuestos inorgánicos, como plomo	7439-92-1	SNC	4	14	Tiodicarb	59669-26-0	Colinérgico	2	19
Plomo tetraetilo, como plomo	78-00-2	SNC	4	14	Tiofanox	39196-18-4	Colinérgico	2	18
Plomo tetrametilo, como plomo	75-74-1	SNC	4	14	Tiometón	640-15-3	Colinérgico	2	18
Potasán	299-45-6	Colinérgico	2	18	Tionazina	297-97-2	Colinérgico	2	19
Procloraz	67747-09-5	Colinérgico	2	18	Tiram	137-26-8	Colinérgico	2	18
Profam	122-42-9	Colinérgico	2	18	Tolueno	108-88-3	SNC	1	14, 24
Profenofos	41198-08-7	Colinérgico	2	18	Triazofos	24017-47-8	Colinérgico	2	18
Promacil	34264-24-9	Colinérgico	2	19	Triclorfon	52-68-6	Colinérgico	2	18
Promecarb	2631-37-0	Colinérgico	2	18	1,1,1,-Tricloroetano	71-55-6	Inespecífico	1	21, 24
Propafos	7292-16-2	Colinérgico	2	19	1,1,2-Tricloroetano	79-00-5	SNC	1	14, 24
Propamocarb	24579-73-5	Colinérgico	2	18	Tricloroetileno	79-01-6	SNC	4	14
Propano	79-09-4	SNC	1	17	Triclorofluorometano	75-69-4	SNC	1	14
Propetamfos	31218-83-4	Colinérgico	2	19	Trifenil fosfato	115-86-6	Colinérgico	2	17
Propilenglicol dinitrato	6423-43-4	SNC	1	14, 24	Trimetilbenceno (mezcla isómeros)	25551-13-7	SNC	1	14
Propilenimina	75-55-8	SNC	1	14, 24	Tungsteno	7440-33-7	SNC	1	14, 24
Propineb	12071-83-9	Colinérgico	2	18	Vamidotión	2275-23-2	Colinérgico	2	18
Propoxur	114-26-1	Colinérgico	2	14	4-Vinilciclohexeno	100-40-3	SNC	1	14
Protiofos	34643-46-4	Colinérgico	2	18	Viniltolueno	25013-15-4	Inespecífico	1	20, 24
Protoato	2275-18-5	Colinérgico	2	19	Xileno, isómeros	1330-20-7	Inespecífico	1	21, 24
Quinalfos	13593-03-8	Colinérgico	2	18	XMC	2655-14-3	Colinérgico	2	19
Ronnel	299-84-3	Colinérgico	2	14	Yodoformo	75-47-8	SNC	1	14, 24
					Yoduro de metilo	74-88-4	Inespecífico	1	22, 24
					Zineb	12122-67-7	Colinérgico	2	18
					Ziram	137-30-4	Colinérgico	2	18

1 SNC: Sistema nervioso central; SNP: Sistema nervioso periférico

2 Clasificación en el nivel de neurotoxicidad según criterio propuesto. Véase explicación en el texto.

3 Fuentes de documentación. La numeración se corresponde con las referencias bibliográficas.