

Estado de la publicación: El preprint no ha sido enviado para publicación

# Intoxicación crónica por plaguicidas asociada a tuberculosis del sistema nervioso central: Reporte de caso

Milka Malena Prentice Mori, Julio Caleb Caleb Arrieta Navarro, Jhordan Alexis Paredes Bernal, Heriberto Arévalo Ramírez

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.14572>

Enviado en: 2025-12-13

Postado en: 2025-12-29 (versión 1)

(AAAA-MM-DD)

*Intoxicación crónica por plaguicidas asociada a tuberculosis del sistema nervioso central: Reporte de caso - Chronic pesticide poisoning associated with central nervous system tuberculosis: A case report*

**Intoxicación crónica por plaguicidas asociada a tuberculosis del sistema nervioso central: Reporte de caso**

Chronic pesticide poisoning associated with central nervous system tuberculosis: A case report

**Prentice Mori Milka Malena**

Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional de San Martín. Tarapoto, Perú. Departamento de Medicina Interna, Servicio de Neurología, Hospital II-2 Tarapoto. Tarapoto, Perú. Médica Neuróloga. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3868-5661>

**Arrieta Navarro Julio Caleb**

Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional de San Martín. Tarapoto, Perú. Estudiante de medicina. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6100-2356>

**Paredes Bernales Jhordan Alexis**

Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional de San Martín. Tarapoto, Perú. Estudiante de medicina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4098-2948>

**Arévalo Ramírez Heriberto**

Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional de San Martín. Tarapoto, Perú. Laboratorio Referencial Regional de Salud Pública de San Martín, Tarapoto, Perú. Microbiólogo ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3252-6301>. Investigador Renacyt: CÓDIGO RENACYT: [P0020532](https://orcid.org/0000-0002-3252-6301)

*Intoxicación crónica por plaguicidas asociada a tuberculosis del sistema nervioso central: Reporte de caso - Chronic pesticide poisoning associated with central nervous system tuberculosis: A case report*

**Resumen:**

La exposición crónica a plaguicidas en regiones agrícolas representa un problema de salud pública vinculado a neuroinflamación y deterioro cognitivo. Este caso describe a una agricultora de 50 años que labora en Tocache, expuesta a plaguicidas sin equipo de protección, que desarrolla cefalea, rigidez de nuca, fiebre, insomnio, alteración de la conciencia, retención urinaria, bradipsiquia, hiperreflexia, visión borrosa, micropsia, cervicalgia y dorsalgia. El líquido cefalorraquídeo mostró pleocitosis linfocítica, hipoglucorraquia, proteínas elevadas y ADA positiva, orientando a meningitis tuberculosa pese a cultivos negativos. La bioquímica evidenció hiperproteínorraquia, proteínas séricas bajas, GGT y LDH elevadas, y urea baja. El diagnóstico de tuberculosis del sistema nervioso central es complejo debido a síntomas inespecíficos y a su naturaleza paucibacilar, y la exposición a plaguicidas puede predisponer al desarrollo de infecciones graves. Se destaca la necesidad de la creación de protocolos diagnósticos sensibles y medidas de protección en zonas agrícolas.

**Palabras clave:** Intoxicación, plaguicidas, tuberculosis, neurotoxicidad, exposición ocupacional, cronicidad.

**Mensajes clave (máximo 100 palabras):**

1. La exposición crónica a plaguicidas en zonas agrícolas sin protección adecuada puede alterar el sistema inmunológico y neurológico que predispone a la susceptibilidad a infecciones como la tuberculosis del SNC. Por lo cual, la existencia de esta asociación es infrecuente.
2. Este caso evidencia la complejidad diagnóstica cuando coexisten síntomas neurológicos y antecedentes de exposición ambiental sin protección.
3. Es fundamental implementar protocolos de prevención, promoción y medidas de bioseguridad para trabajadores agrícolas, lo cual contribuiría a evitar el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas y mejorar el control de enfermedades infecciosas en zonas rurales.

*Intoxicación crónica por plaguicidas asociada a tuberculosis del sistema nervioso central: Reporte de caso - Chronic pesticide poisoning associated with central nervous system tuberculosis: A case report*

**Chronic Pesticide Poisoning Associated with Central Nervous System Tuberculosis: A Case Report**

**Abstract:**

Chronic exposure to pesticides in agricultural regions represents a public health problem linked to neuroinflammation and cognitive impairment. This case describes a 50-year-old female farmer working in Tocache, exposed to pesticides without protective equipment, who developed headache, neck stiffness, fever, insomnia, altered consciousness, urinary retention, bradypsychia, hyperreflexia, blurred vision, micropsia, neck pain, and back pain. Cerebrospinal fluid showed lymphocytic pleocytosis, hypoglycorrhachia, elevated proteins, and positive ADA, suggesting tuberculous meningitis despite negative cultures. Biochemistry showed elevated protein levels, low serum proteins, elevated GGT and LDH, and low urea. The diagnosis of central nervous system tuberculosis is complex due to nonspecific symptoms and its paucibacillary nature, and exposure to pesticides can predispose to the development of serious infections. The need to create sensitive diagnostic protocols and protective measures in agricultural areas is highlighted.

**Keywords:** Poisoning, pesticides, tuberculosis, neurotoxicity, occupational exposure, chronicity.

**Key messages (maximum 100 words):**

1. Chronic exposure to pesticides in agricultural areas without adequate protection can alter the immune and neurological systems, predisposing to susceptibility to infections such as CNS tuberculosis. Therefore, this association is rare.
2. This case demonstrates the diagnostic complexity when neurological symptoms and a history of unprotected environmental exposure coexist.
3. It is essential to implement prevention protocols, promotion, and biosafety measures for agricultural workers, which would help prevent the development of neurodegenerative diseases and improve the control of infectious diseases in rural areas.

*Intoxicación crónica por plaguicidas asociada a tuberculosis del sistema nervioso central: Reporte de caso - Chronic pesticide poisoning associated with central nervous system tuberculosis: A case report*

### **Contribuciones de autoría declaración**

- **Prentice Mori Milka Malena:** Conceptualización, adquisición de datos, análisis clínico, interpretación de resultados, redacción – revisión y edición, supervisión.
- **Arrieta Navarro Julio Caleb:** Metodología, visualización, redacción – borrador original, análisis de datos.
- **Paredes Bernales Jhordan Alexis:** Investigación, recopilación de datos, validación, redacción – revisión y edición.
- **Arévalo Ramírez Heriberto:** Análisis de laboratorio, validación de datos, interpretación de resultados, revisión crítica del manuscrito.

Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

### **Conflicto de interés declaración**

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### **Objetivos de la Investigación**

1. Describir la presentación clínica y los hallazgos de laboratorio y de neuroimagen en un caso de tuberculosis del sistema nervioso central asociado a intoxicación crónica por plaguicidas.
2. Analizar los posibles mecanismos fisiopatológicos que vinculan la exposición crónica a plaguicidas con la susceptibilidad a infecciones graves del SNC.
3. Discutir los desafíos diagnósticos en contextos donde coexponen síntomas neurológicos inespecíficos y antecedentes de exposición ambiental.
4. Revisar las herramientas clínicas y escalas diagnósticas disponibles para tuberculosis meníngea en entornos con recursos limitados.
5. Destacar la importancia de implementar protocolos de prevención, protección ocupacional y vigilancia epidemiológica en zonas agrícolas endémicas.

*Intoxicación crónica por plaguicidas asociada a tuberculosis del sistema nervioso central: Reporte de caso - Chronic pesticide poisoning associated with central nervous system tuberculosis: A case report*

## Disponibilidad de datos de investigación declaración

Para acceder a los datos, póngase en contacto con:

[juarrietan@alumno.unsm.edu.pe](mailto:juarrietan@alumno.unsm.edu.pe) (Julio Caleb Arrieta Navarro) Autor de correspondencia.

## Declaración de Aprobación del Comité de Ética

Se indica que la investigación ha sido aprobada por el Comité de Ética de la institución de investigación y se obtuvo el consentimiento informado del paciente para la publicación del caso.

## Introducción:

La intoxicación crónica por plaguicidas es una condición de salud derivada de la exposición prolongada a estos compuestos químicos, frecuentemente utilizados en la agricultura. Estos productos contienen ingredientes activos diseñados para controlar plagas, pero también pueden afectar a la salud humana. Según estimaciones, alrededor de 385 millones de personas sufren intoxicación aguda por plaguicidas cada año, y una proporción significativa experimenta efectos crónicos debido a exposiciones repetidas en dosis bajas (1). En el Perú, hasta la semana epidemiológica 22 del 2024, se han notificado 890 casos de intoxicación aguda por plaguicidas, con 46 de estos casos reportados en la región San Martín, lo que representa una tasa de incidencia acumulada de 14.6 por 100,000 habitantes (Ministerio de Salud del Perú, 2024). La mayoría de los casos se concentraron en las zonas de Rioja, Tocache y Bellavista, que reflejan la alta exposición ocupacional y ambiental en estas áreas agrícolas (2).

La TB del SNC es una forma grave, presente en menos del 1% de los casos de TB activa (3). Su coexistencia con intoxicación crónica por plaguicidas es extremadamente inusual, lo que resalta la necesidad de estudiar esta interacción entre toxinas ambientales y enfermedades infecciosas. Esta combinación representa un reto diagnóstico y terapéutico por su complejidad clínica y la escasa literatura disponible (4).

Este caso destaca la importancia de estudiar la asociación interacción entre TB del SNC y la exposición crónica a plaguicidas, ya que esta puede dificultar el diagnóstico y agravar los síntomas (5). Ante el aumento del uso de plaguicidas, es clave entender su rol en el desarrollo de enfermedades infecciosas como la TB. Este reporte aporta información útil para mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico en zonas rurales como San Martín, donde la exposición es alta (6).

***Intoxicación crónica por plaguicidas asociada a tuberculosis del sistema nervioso central: Reporte de caso - Chronic pesticide poisoning associated with central nervous system tuberculosis: A case report***

**REPORTE DE CASO:**

Paciente femenina mestiza de 50 años, agricultora en Tocache, San Martín, con exposición crónica a plaguicidas, sin equipo de protección personal, durante 3 años, fungicida (Amistar); herbicida (Trinchera, Glyphogan); Insecticidas (Lancer, Tifon 4F, Engeo). La exposición fue mixta y repetitiva, ya que preparaba una sola mezcla de todos los plaguicidas, se estima entre 8 y 12 veces al año por ciclo de arroz (dos ciclos anuales son comunes en la zona) y de 4 a 6 veces anuales para el cacao. Durante la preparación y aplicación presentaba contacto directo con piel y mucosas por vía dérmica e inhalatoria, debido a la ausencia de guantes, mascarilla y ropa adecuada.

Condición económica regular, responsable del hogar tras accidente de tránsito de su esposo, sin antecedentes de desnutrición. Ingresó al Hospital II-2 Tarapoto por cuadro de 6 meses de evolución con insomnio, fiebre, vértigo, síntomas gripales, encefalopatía y dificultad para deambular. Inicialmente fue tratada en el Hospital II-1 Tocache por sospecha de dengue y diagnosticada de migraña, siendo referida por progresión del cuadro. Antecedentes: incontinencia urinaria, migrañas, dolor lumbar y exposición a plaguicida y estrés crónico de 3 años. Los principios activos de los plaguicidas se observan en (**Tabla 1**). Al examen: signos vitales estables, alteración del nivel y contenido de la conciencia, con obnubilación (Glasgow 14), desorientación temporal, lenguaje incoherente y bradipsiquia. Además, se reportó micropsia, rigidez de nuca, hiperreflexia en miembros inferiores, nivel sensitivo ubicado en T10. El tono y fuerza muscular conservados, retención urinaria asociada a globo vesical, compatible con vejiga neurogénica.

**Tabla 1.** Cuadro comparativo de las características de los plaguicidas.

PLAGUICIDA	PRINCIPIO ACTIVO(S)	CLASIFICACIÓN QUÍMICA	EFFECTOS NEUROLÓGICOS EN EXPOSICIÓN CRÓNICA	QUELANTE/TRATAMIENTO
<b>FUNGICIDA AMISTAR</b>	Azoxistrobina	Estrobilurina	<b>Estrés oxidativo</b> , neuroinflamación, posible daño mitocondrial.	No hay quelante específico; manejo sintomático.
<b>HERBICIDA TRINCHERA</b>	Paraquat	Bipiridilio	<b>Neurotoxicidad severa</b> , daño en la sustancia negra, asociado a Parkinson.	Carbón activado, hemodiálisis en fase temprana.
<b>HERBICIDA GLYPHOGAN</b>	Glifosato	Fosfonoglicina	<b>Disruptor del sistema nervioso</b> , alteraciones cognitivas, neuroinflamación.	No hay quelante específico; manejo de soporte.

***Intoxicación crónica por plaguicidas asociada a tuberculosis del sistema nervioso central: Reporte de caso - Chronic pesticide poisoning associated with central nervous system tuberculosis: A case report***

<b>INSECTICIDA LANCER</b>	Lambda-Cialotrina	Piretroides	<b>Neurotoxicidad, hiperexcitabilidad</b> neuronal, alteración de neurotransmisores, ansiedad y convulsiones.	No hay quelante específico; benzodiazepinas para convulsiones.
<b>INSECTICIDA TIFÓN 4F</b>	Clorpirifós	Organofosforado	<b>Inhibición de la acetilcolinesterasa</b> , neuropatía periférica, déficit cognitivo.	Pralidoxima + atropina.
<b>OTROS: ENGEO</b>	Tiametoxam + Lambda-Cialotrina	Neonicotinoide + Piretroide	<b>Disruptor neurológico</b> , hiperactividad neuronal, posible neurodegeneración.	Manejo sintomático; benzodiazepinas si hay convulsiones.

Fuente: Elaboración Propia.

Nivel sensitivo indica mielitis la misma que puede deberse a la intoxicación crónica por plaguicida y/o por tuberculosis , recordemos que el cuadro de esta paciente cursa con síndrome esfinteriano

**Cronología:**

- **3 años antes de la admisión:** Exposición crónica a plaguicidas sin equipo de protección personal (EPP).
- **6 meses antes:** Inicio de síntomas como insomnio, fiebre, vértigo, gripe, encefalopatía, dificultad para deambular, visión borrosa y micropsia).
- **1 mes antes:** Desarrollo de dolor en zona inferior del abdomen, fiebre intermitente y cuadro gripal. Acudió a una farmacia en busca de manejo.
- **15 días antes:** Intensificación del dolor de cabeza, pérdida de conciencia, y visión borrosa.
- **7 días antes :** Cefalea diaria (EVA 5/10) que se agrava con movimiento, pérdida de apetito y vómitos espontáneos.
- **3 días antes:** Confusión con las fechas, desarrollo de retención urinaria y trastorno de conciencia. Diagnosticada con migraña y enfermedad cerebrovascular no especificada en hospital de Tocache.
- **6 horas antes:** Admisión en el Hospital II-2 Tarapoto por exacerbación súbita del cuadro clínico, fiebre, cefalea (EVA 8/10), globo vesical y dificultad para deambular.

***Intoxicación crónica por plaguicidas asociada a tuberculosis del sistema nervioso central: Reporte de caso - Chronic pesticide poisoning associated with central nervous system tuberculosis: A case report***

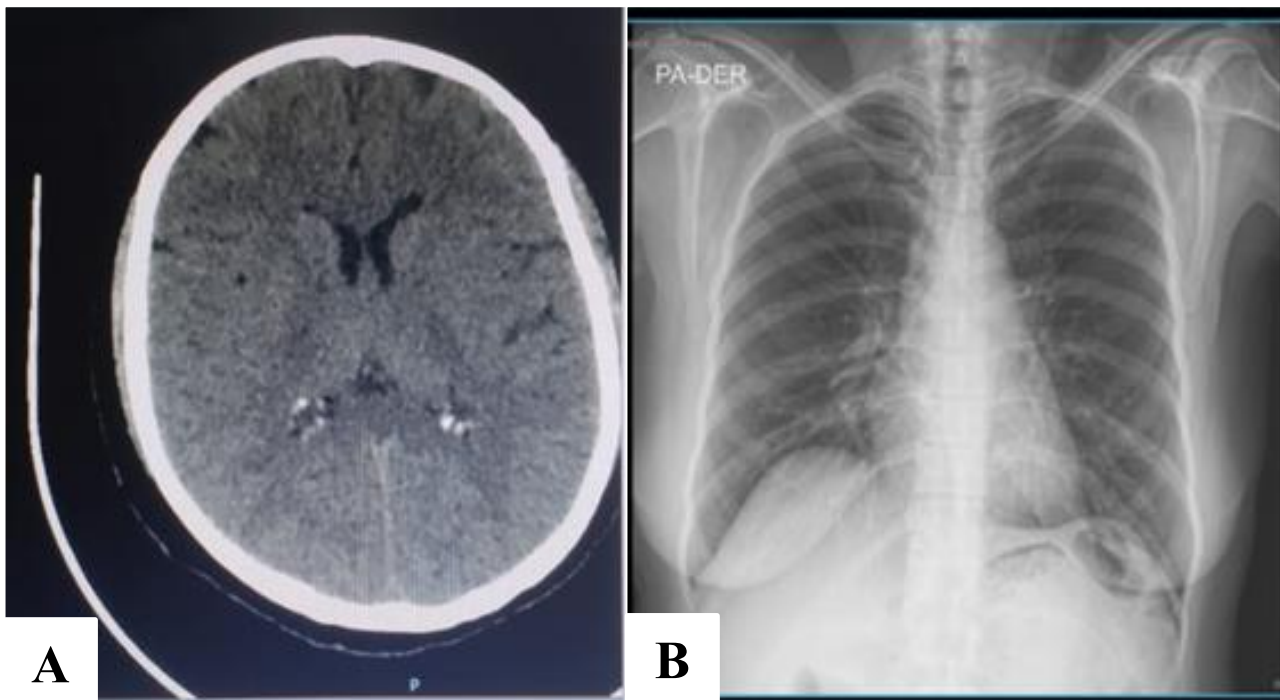
En la evaluación diagnóstica la gasometría arterial mostró alcalosis respiratoria (pH 7.47). El análisis bioquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) evidenció glucosa baja (40.70 mg/dL) y hiperproteinorraquia (196.10 mg/dL); además, la adenosina deaminasa (14 U/L) positiva. Los cultivos en medio Ogawa, la tinción de Ziehl-Neelsen y la baciloscopia resultaron negativos (Tabla 2). En los análisis sanguíneos destacaron hipopotasemia (3.30 mmol/L), urea sérica baja (12.45 mg/dL), PCR elevada (14.71 mg/dL), velocidad de sedimentación globular elevada (22 mm/hora), gamma glutamil transferasa elevada (67.82 U/L) y proteínas totales séricas bajas (5.83 g/dL).

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos, sensibilidad y especificidad, de tuberculosis del sistema nervioso central.

Prueba/Estudio	Descripción	Sensibilidad	Especificidad	Comentarios
<b>Clínica (síntomas y signos)</b>	Fiebre, cefalea persistente, rigidez de nuca, alteración del estado mental, convulsiones.	~75%	~50%	En una paciente con TB previa, los síntomas pueden sugerir recurrencia o secuelas inflamatorias.
<b>LCR: Análisis general</b>	Aumento de proteínas (>1 g/L), glucosa baja (<45 mg/dL), pleocitosis linfocítica.	~90%	~60%	Perfil típico, pero no específico para TBM.
<b>ADA en LCR</b>	Adenosina deaminasa elevada (>10 U/L).	~80%	~90%	Útil como prueba de apoyo en entornos con alta prevalencia de TB.
<b>GeneXpert MTB/RIF en LCR</b>	Detección molecular de <i>M. tuberculosis</i> y resistencia a rifampicina.	~70%	>98%	Útil para confirmar la presencia de bacilos viables. Menos sensible en TBM.
<b>Cultivo de LCR</b>	Crecimiento de <i>M. tuberculosis</i> .	~50-60%	~100%	Estándar de oro, pero demora 4-8 semanas.
<b>Tinción de Ziehl-Neelsen en LCR</b>	Identificación directa de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR).	~20-40%	~100%	Poco sensible en TBM debido a la baja carga bacilar en LCR.
<b>PCR para <i>M. tuberculosis</i></b>	Amplificación genética del ADN bacteriano.	~80%	~98%	Más rápida que el cultivo, pero depende de la carga bacteriana.
<b>RM cerebral con contraste</b>	Realce meníngeo basal, hidrocefalia, tuberculomas, infartos isquémicos en base cerebral.	~95%	~85%	Puede mostrar secuelas o cambios residuales, incluso después del tratamiento.
<b>TC cerebral</b>	Hidrocefalia, edema cerebral, o tuberculomas calcificados.	~85%	~75%	Menos sensible que la RM para detectar cambios específicos.
<b>Biopsia meníngea (si posible)</b>	Confirmación histológica de granulomas caseificantes y <i>M. tuberculosis</i> .	~60-80%	~100%	Invasiva, pero definitiva si es positiva.
<b>Interferón gamma (IGRA)</b>	Detección de respuesta inmune específica a antígenos de <i>M. tuberculosis</i> en sangre.	~75%	~95%	No distingue infección activa de latente.

***Intoxicación crónica por plaguicidas asociada a tuberculosis del sistema nervioso central: Reporte de caso - Chronic pesticide poisoning associated with central nervous system tuberculosis: A case report***

La tomografía computarizada cerebral evidenció signos de neuroinflamación, sin masas ni hidrocefalia aparente (Figura 1). La radiografía de tórax posteroanterior (PA) fue normal. En este contexto compatible con tuberculosis meníngea, se consideraron como diagnósticos diferenciales la mielitis tuberculosa y la espondilodiscitis tuberculosa.



**FIGURA N°1:** (A) Tomografía computarizada (TC) cerebral de ventana parenquimal y ventana ósea , en cortes axiales de 2 mm con reconstrucciones multiplanares, se observa neuroinflamación .(B) Radiografía de tórax en vista posteroanterior (PA), sin hallazgos significativos.

La resonancia magnética (RM) de columna cervical mostró espondilosis y degeneración discal, sin afectación medular ni signos de edema óseo. En la columna lumbar se observaron cambios degenerativos, protrusiones discales con deformación del saco dural y una leve concavidad en el platillo superior de D12, sin evidencia de edema óseo adyacente (Figura 2), hallazgos más compatibles con una alteración crónica de tipo degenerativo.

Considerando la evolución clínica, la respuesta favorable al tratamiento antituberculoso y los hallazgos por neuroimagen, se mantiene como posibilidad una mielitis de origen tuberculoso. Sin embargo, también debe contemplarse una mielitis tóxica crónica secundaria a exposición prolongada a plaguicidas, como parte del diagnóstico diferencial, especialmente ante el antecedente de intoxicación crónica y la posibilidad de daño neurológico sin alteraciones estructurales evidentes.

*Intoxicación crónica por plaguicidas asociada a tuberculosis del sistema nervioso central: Reporte de caso - Chronic pesticide poisoning associated with central nervous system tuberculosis: A case report*



**FIGURA N°2:** Resonancia Magnética (RM) de columna cervical en cortes sagitales (T1, T2, STIR), Rectificación del eje cervical con osteofitos marginales desde C3 hasta C7, Complejo disco-osteofito en C4-C5, causando estrechez del canal del 15%, deformación del saco dural y obstrucción parcial de foraminas (predominio derecho), Prominencia discal en C5-C6 con leve deformación del saco dural. Hallazgos compatibles con espondilosis cervical degenerativa y compromiso discal en C4-C5 y C5-C6. Correlacionar con clínica

La paciente inició tratamiento antituberculoso estándar el 4 de marzo de 2024 (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol), junto con dexametasona en fase aguda, luego reemplazada por prednisona. Se indicaron medidas para reducir la exposición a plaguicidas, sin requerir agentes quelantes.

Durante su hospitalización recibió vancomicina y ceftriaxona, anticonvulsivantes (fenitoína, gabapentina, diazepam), analgésicos y antiinflamatorios (metamizol, paracetamol, tramadol/dimenhidrinato),

***Intoxicación crónica por plaguicidas asociada a tuberculosis del sistema nervioso central: Reporte de caso - Chronic pesticide poisoning associated with central nervous system tuberculosis: A case report***

manitol ante sospecha de hipertensión intracraneal, y ranitidina como profilaxis gástrica.

Se brindó soporte nutricional con dieta blanda y licuada vía oral e hidratación con solución salina. Ante agitación psicomotriz se empleó sujeción mecánica transitoria. Presentó retención urinaria complicada con infección, tratada con fluconazol y metronidazol en óvulos.

Durante el seguimiento, la paciente presentó mejoría progresiva de sus síntomas, con buena tolerancia al tratamiento antituberculoso. Se le brindaron indicaciones para reducir la exposición a plaguicidas, como el uso de protección personal, evitar zonas fumigadas y mantener buena higiene tras el contacto con agroquímicos. Se constata que la paciente no ha vuelto a hacer uso de los plaguicidas en cuestión.

Se realizaron evaluaciones periódicas de laboratorio y estudios de imágenes de control. Entre los estudios adicionales realizados se incluyó una resonancia magnética (RM) de encéfalo en marzo de 2024, que no evidenció hallazgos patológicos; se descartaron lesiones isquémicas, hemorrágicas o captaciones anormales tras la administración de contraste. Posteriormente, en febrero de 2025, se efectuó una RM de columna cervical que reveló rectificación del eje cervical, espondilosis, cambios degenerativos de tipo graso, un complejo disco-osteofito en el nivel C4-C5 con estrechamiento del canal en un 15 % y una prominencia discal en C5-C6 que deformaba levemente el saco dural.

Asimismo, la RM de columna lumbar mostró espondilosis lumbar, protrusión discal póstero-central, subarticular y foraminal bilateral en los niveles L4-L5 y L5-S1, con deformación del saco dural y desgarramiento de las fibras posteriores del anillo fibroso, además de una acentuación de la cifosis dorsal y leve concavidad del platillo superior de D12. Finalmente, se solicitó una prueba de colinesterasa sérica para evaluar el posible impacto de la intoxicación crónica por plaguicidas, obteniéndose un resultado negativo tras un año de tratamiento, lo que sugirió una adecuada evolución clínica. La falta de toma al ingreso de pruebas como los niveles de colinesterasa sérica, colinesterasa eritrocitaria, detección de metabolitos urinarios específicos se debe a que no forma parte del protocolo de estudio de rutina para encefalopatías en nuestro medio y su acceso es limitado. (Tabla 3)

**Tabla 3** . Criterios diagnósticos, sensibilidad y especificidad de intoxicación crónica por plaguicidas.

Prueba o Criterio Diagnóstico	Descripción/Resultado Esperado	Sensibilidad	Especificidad	Notas
<b>Historia Clínica Detallada</b>	Exposición crónica (3 años) a plaguicidas sin equipo de protección personal.	Alta	Baja	Indispensable; confirma contexto ocupacional y riesgo.

***Intoxicación crónica por plaguicidas asociada a tuberculosis del sistema nervioso central: Reporte de caso - Chronic pesticide poisoning associated with central nervous system tuberculosis: A case report***

<b>Colinesterasa sérica (butirilcolinesterasa)</b>	Disminución en intoxicación crónica por organofosforados y carbamatos. Nivel bajo sugiere exposición prolongada.	70–85%	80–90%	Disminución puede persistir meses después de la exposición.
<b>Perfil hepático (ALT, AST, GGT)</b>	Alteraciones en intoxicación crónica, especialmente con organofosforados o carbamatos.	Moderada	Moderada	Útil para identificar daño hepático asociado.
<b>Perfil renal (BUN, creatinina)</b>	Evaluar posible daño renal relacionado con plaguicidas.	Baja	Baja	Indicador indirecto en casos severos.
<b>Hemograma completo</b>	Anemia, leucopenia o eosinofilia, sugerentes de toxicidad crónica.	Baja	Baja	Cambios inespecíficos.
<b>Biomarcadores específicos (metabolitos de plaguicidas en orina)</b>	Niveles residuales de metabolitos como dialquilfosfatos (DAP) o ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) en orina.	Alta	Alta	Persisten hasta meses dependiendo del metabolismo del plaguicida.
<b>Pruebas neuropsicológicas</b>	Déficits en memoria, atención o función ejecutiva por neurotoxicidad crónica.	Moderada	Alta	Relacionadas con el impacto de neurotoxicidad a largo plazo.
<b>Electroencefalograma (EEG)</b>	Alteraciones como enlentecimiento generalizado en casos de neurotoxicidad severa.	Moderada	Moderada	Complementario; no es específico.
<b>Resonancia magnética cerebral (RMN)</b>	Cambios estructurales o de señal en áreas asociadas a neurotoxicidad crónica (sustancia blanca, hipocampo).	Moderada	Moderada	Detecta daño neuroinflamatorio.
<b>Prueba de función pulmonar (espirometría)</b>	Obstrucción o restricción en casos de intoxicación crónica por inhalación de plaguicidas.	Baja	Moderada	Útil si hay exposición inhalatoria significativa.
<b>Test de estrés oxidativo (malondialdehído, glutatión)</b>	Indicadores elevados de daño oxidativo crónico relacionado con plaguicidas.	Alta	Moderada	Apoya la relación causal con plaguicidas.
<b>Exámenes específicos para plaguicidas usados</b>	Identificar residuos o metabolitos específicos del fungicida Amistar, herbicida Glyphogan, o insecticida Tifón 4F.	Alta	Alta	Disponible en laboratorios especializados.

Por lo tanto, el diagnóstico de intoxicación crónica se sustentó primordialmente en los criterios clínicos y epidemiológicos (historia de exposición prolongada, sin protección y a múltiples agentes neurotóxicos).

## **DISCUSIÓN:**

Este caso presenta la compleja interacción entre una tuberculosis del SNC (TBSNC) y una presunta intoxicación crónica por plaguicidas en una agricultora de una zona endémica peruana. Es crucial destacar que la paciente no presentaba factores de riesgo tradicionales para TB (VIH, diabetes, desnutrición severa), lo que hace más relevante la exploración de factores de riesgo alternativos, como la exposición ambiental a

*Intoxicación crónica por plaguicidas asociada a tuberculosis del sistema nervioso central: Reporte de caso - Chronic pesticide poisoning associated with central nervous system tuberculosis: A case report*

inmunotoxinas. La intoxicación por plaguicidas constituye un serio problema de salud pública en el Perú. Solo en el primer semestre del 2024 (hasta la semana epidemiológica 22), se notificaron 890 casos de intoxicación aguda a nivel nacional. Este problema tiene una alta focalización geográfica; en la región San Martín, se reportaron 46 casos, lo que equivale a una tasa de incidencia acumulada de 14.6 por 100,000 habitantes, una de las más altas del país. Notablemente, el 80% de estos casos en San Martín se concentraron en las provincias de Rioja, Tocache y Bellavista, evidenciando la elevada exposición ocupacional y ambiental en estas zonas agrícolas. Este caso, originario de Tocache, es por tanto un reflejo de la situación epidemiológica regional (2)

La conjunción de estas dos entidades una enfermedad infecciosa en una persona con estrés crónico (estuvo expuesta a riesgo de morir durante el terrorismo) (21) y una exposición toxicológica durante 3 años es lo que confiere singularidad a este caso. Si bien la TB SNC representa menos del 1% de los casos de TB activa, pero es una forma grave de tuberculosis extrapulmonar, la exposición crónica a plaguicidas que puede predisponer a ella es dramáticamente común en regiones agrícolas, afectando a millones de personas anualmente (11). Esta disparidad epidemiológica subraya un riesgo oculto de salud pública: una población agricultora numerosa y expuesta a neurotoxinas podría albergar una vulnerabilidad aumentada a infecciones severas del SNC. Por lo tanto, en contextos como el descrito, la TB SNC podría estar enmascarada por la alta frecuencia de su potencial factor coadyuvante.

La clave de la discusión reside en los posibles mecanismos de interacción. La exposición crónica a una mezcla de plaguicidas (organofosforados, piretroides, glifosato) documentada en este caso, no es una mera asociación epidemiológica. Proponemos que la neurotoxicidad por plaguicidas pudo actuar como un factor de vulnerabilidad a través de la alteración de la Barrera Hematoencefálica (BHE): El glifosato puede infiltrarse en el cerebro, aumentar el TNF- $\alpha$  y la IL-6, y promover un estado de neuroinflamación mediada por microglía que altera la permeabilidad de la BHE (10). Esto podría facilitar la diseminación hematogena del bacilo tuberculoso al SNC. La supresión inmune local y estrés oxidativo: Los organofosforados inducen estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, creando un microambiente propicio en el SNC que podría potenciar la respuesta inflamatoria dañina desencadenada por el M. tuberculosis y dificultar su control inmunológico (9, 11, 12). La Sinergia de daño neuronal: El hallazgo de mielitis (nivel sensitivo T10) es revelador, ya que puede ser una manifestación tanto de la TBSNC como de la neurotoxicidad por organofosforados (12), sugiriendo un posible efecto sinérgico en la médula espinal.

Un hallazgo relevante en la presentación clínica fue la ausencia de signos colinérgicos agudos (fasciculaciones, midriasis, salivación, sudoración)

*Intoxicación crónica por plaguicidas asociada a tuberculosis del sistema nervioso central: Reporte de caso - Chronic pesticide poisoning associated with central nervous system tuberculosis: A case report*

característicos de una intoxicación aguda por organofosforados. Esta ausencia, lejos de debilitar la hipótesis, es coherente con el patrón de una intoxicación crónica por baja exposición repetitiva. En este escenario, los efectos neurotóxicos no se manifiestan como una crisis colinérgica aguda, sino a través de síndromes de neurotoxicidad retardada, que incluyen neuropatía periférica, déficits cognitivos, alteraciones psiquiátricas y disfunción del sistema nervioso autónomo (vejiga neurogénica, bradipsiquia), todos ellos presentes en este caso (12, 13). La predominancia de síntomas neurológicos centrales sobre los periféricos agudos refuerza la hipótesis de una neurotoxicidad acumulativa.

El diagnóstico de TBSNC es un desafío debido a su naturaleza paucibacilar, como lo evidencia la negatividad de los cultivos y la baciloscopia en nuestro caso. La paciente presentó síntomas neurológicos progresivos, tales como cefalea persistente, cambios en el estado mental y déficits neurológicos focales, junto con manifestaciones sistémicas de TB, como fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna, además el análisis del LCR muestran hallazgos típicos de TB como pleocitosis linfocítica, hipoglucorraquia e incremento de proteínas obteniéndose también ADA positivo. Esto ya nos indica diferencias entre una meningitis viral, bacteriana y meníngea como diagnósticos diferenciales (14).

En este contexto, el diagnóstico se sustenta en la integración de hallazgos clínicos, epidemiológicos, de LCR y de neuroimágenes. Para estandarizar este abordaje, se han desarrollado escalas como los Criterios de Marais (The Lancet Consensus Scoring System) obteniéndose score 8 indicando caso posible de meningitis tuberculosa y la Escala de Thwaites con score de -3 obteniendo un diagnóstico favorable para TB meníngea. Por lo tanto, a pesar de los cultivos negativos, la totalidad de la evidencia avala el diagnóstico presuntivo de TBSNC y justifica la instauración del tratamiento empírico (15, 16).

El manejo incluye el tratamiento antituberculoso estándar con fármacos como isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, junto con corticoides para reducir la inflamación del SNC. Además, en pacientes con exposición crónica a plaguicidas, es crucial minimizar la exposición continua a estos agentes y considerar intervenciones ocupacionales y ambientales para reducir el riesgo de neurotoxicidad adicional. El uso de agentes quelantes puede ser considerado para la eliminación de toxinas específicas si está indicado, aunque la evidencia en este contexto es limitada.

El pronóstico depende de la rapidez del diagnóstico y la efectividad del tratamiento. La combinación de TB SNC y neurotoxicidad por plaguicidas puede complicar el manejo y empeorar el pronóstico (16).

*Intoxicación crónica por plaguicidas asociada a tuberculosis del sistema nervioso central: Reporte de caso - Chronic pesticide poisoning associated with central nervous system tuberculosis: A case report*

La principal limitación reside en la confirmación diagnóstica de la intoxicación por plaguicidas. Dada la indisponibilidad de biomarcadores específicos en nuestro medio, el diagnóstico se sustentó en criterios clínicos y epidemiológicos presuntivos (historia de exposición prolongada sin protección y a múltiples agentes neurotóxicos). Para caracterizar de manera precisa la exposición toxicológica y sus efectos, hubiera sido ideal la medición de biomarcadores específicos al ingreso, tales como: la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) eritrocitaria para confirmar la inhibición enzimática por organofosforados (clorpirifós); el ácido aminometilfosfónico (AMPA) en orina como metabolito específico del glifosato; el ácido 3-fenoxibenzoico (3-PBA) en orina para evidenciar la exposición a piretroides (lambda-cihalotrina); e incluso marcadores de efecto como el malondialdehído (MDA) para cuantificar el estrés oxidativo generado por el cóctel de plaguicidas y en el contexto peruano su acceso es limitado. En la práctica clínica, únicamente la medición de colinesterasa se encuentra disponible en algunos hospitales de referencia y en programas de vigilancia ocupacional. En contraste, los demás biomarcadores requieren técnicas avanzadas de cromatografía y espectrometría de masas, disponibles solo en laboratorios especializados o en proyectos de investigación, con costos elevados y fuera del alcance en regiones periféricas como Tarapoto. Esta limitación metodológica explica por qué, en el presente caso, la caracterización de la exposición se sustentó principalmente en la anamnesis ocupacional y los hallazgos clínicos.(17)

Los hallazgos en nuestra paciente son consistentes con el espectro de neurotoxicidad crónica inducida por plaguicidas descrito en la literatura. Como revisaron exhaustivamente Arab y Mostafalou (2021), la exposición crónica a estos compuestos se asocia con un amplio rango de trastornos neuroconductuales y neuropsiquiátricos por ejemplo la paciente presentó insomnio, bradipsiquia (lentitud del pensamiento) y alteración del contenido de la conciencia (lenguaje incoherente), lo que se correlaciona directamente como consecuencias de la neurotoxicidad crónica. Aquel estudio menciona que la mayoría de estos plaguicidas actúan interactuando con elementos del sistema nervioso. Esto sustenta la plausibilidad de que la exposición crónica de nuestra paciente a organofosforados (inhibidores de colinesterasa) y piretroides (moduladores de canales de sodio) haya creado un estado de neuroinflamación y estrés oxidativo de base que alteró la homeostasis del SNC.(11,17,18,20)

La coexistencia de intoxicación crónica por plaguicidas y TB SNC es un fenómeno poco documentado. Este caso destaca la importancia de una evaluación integral y multidisciplinaria para abordar cuadros clínicos complejos en pacientes con síntomas neurológicos y antecedentes de exposición a neurotoxinas y factores infecciosos. La colaboración entre

*Intoxicación crónica por plaguicidas asociada a tuberculosis del sistema nervioso central: Reporte de caso - Chronic pesticide poisoning associated with central nervous system tuberculosis: A case report*

especialistas en neurología, neumología, enfermedades infecciosas y medicina ocupacional es esencial para optimizar el diagnóstico y tratamiento. Además, subraya la necesidad de protocolos diagnósticos más robustos en áreas rurales y de reforzar el uso de EPP para minimizar riesgos ocupacionales.

Se debe protocolizar la medición de colinesterasa eritrocitaria (AChE) al ingreso de todo paciente con posible exposición a organofosforados o carbamatos y al final del tratamiento; crear una batería diagnóstica mínima accesible para los hospitales de zonas agrícolas, transformando el diagnóstico de presuntivo a confirmado gestionando a nivel regional la capacidad de dosificar metabolitos urinarios específicos (como el AMPA para glifosato o el 3-PBA para piretroides) en laboratorios de referencia) y reforzar estratégicamente el uso de EPP, basándose no solo en la educación sino en la evidencia concreta generada por la monitorización biológica.

El aporte científico es documentar y alertar sobre la presentación inusual de un caso de tuberculosis del sistema nervioso central (TB-SNC) en una paciente con exposición crónica a un cóctel de plaguicidas, en una zona de alta endemicidad para intoxicaciones agrícolas. Hasta donde sabemos, este constituiría un primer reporte que describe esta asociación particular en el contexto peruano. En concordancia con las herramientas diagnósticas propuestas por Thwaites et al. (2002) en *The Lancet*, nuestra paciente cumplió con criterios para un caso probable de TBM: presentó un perfil de LCR clásico (linfocitosis, hipoglucorraquia, hiperproteorraquia), una evolución subaguda de los síntomas y una respuesta favorable al tratamiento antituberculoso. Este abordaje es estándar y está recomendado para entornos con recursos microbiológicos limitados, donde la TBM es más prevalente. Por lo tanto, este caso ejemplifica la aplicación práctica de las guías diagnósticas clínicas en un escenario complejo y resalta la necesidad de que los clínicos en zonas endémicas estén entrenados en su uso para evitar retrasos en el tratamiento de una enfermedad con alta mortalidad. (19)

En conclusión, este caso resalta la complejidad diagnóstica en pacientes agrícolas expuestos a plaguicidas, donde los síntomas neurológicos pueden superponerse con enfermedades infecciosas graves. Si bien la atribución causal directa se ve limitada por la falta de biomarcadores, la fuerte asociación temporal y la plausibilidad biológica apoyan el rol de la exposición crónica como un factor de vulnerabilidad significativo. Este reporte subraya la urgente necesidad de un enfoque multidisciplinario y de mejores herramientas diagnósticas para proteger la salud de estas poblaciones vulnerables.

*Intoxicación crónica por plaguicidas asociada a tuberculosis del sistema nervioso central: Reporte de caso - Chronic pesticide poisoning associated with central nervous system tuberculosis: A case report*

## **Agradecimiento**

Los autores desean expresar su agradecimiento al personal médico y de enfermería del Hospital II-2 Tarapoto por su dedicación en el manejo del paciente. También agradecemos al Laboratorio Referencial de Salud Pública de San Martín por su apoyo en el procesamiento de las muestras y a la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional de San Martín (UNSM) por fomentar la investigación estudiantil.

## **REFERENCIAS:**

1. Passos JDC, Felisbino K, Laureano HA, Guiloski IC. "Occupational exposure to pesticides and its association with telomere length - A systematic review and meta-analysis." *The Science of the total environment* vol. 849 (2022): 157715. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2022.157715](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.157715)
2. Dirección General de Epidemiología. Sala de Situación de Salud por Plaguicidas, SE 22 – 2024. Lima: Ministerio de Salud del Perú; 2024. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2024/SE22/plaguicidas.pdf>
3. González S.E, García A.C, Ortiz P.M.G, Sánchez P.E. Tuberculosis del sistema nervioso central. *Acta Neurol Colombiana*. [Internet]. 2021 May [cited 2024 Dec 09]; 37( 1 Suppl 1 ): 81-89. Availab Epub May 22, 2021.doi: [10.22379/24224022338](https://doi.org/10.22379/24224022338).
4. Stoccoro A,Coppedè F. "Exposure to Metals, Pesticides, and Air Pollutants: Focus on Resulting DNA Methylation Changes in Neurodegenerative Diseases." *Biomolecules* vol. 14,11 1366. 27 Oct. 2024, doi: [10.3390/biom14111366](https://doi.org/10.3390/biom14111366)
5. González-Castro MI, Ramírez-Fraire RO, Rivas-García F. Neurotoxicidad de plaguicidas. Breve actualización. *Journal of Negative and No Positive Results .JONNPR* [Internet]. 2022 Dic [citado 2024 Dic 09]; 7( 4 ): 376-384.doi:[10.19230/jonnpr.4824](https://doi.org/10.19230/jonnpr.4824).
6. Ádám B, Cocco P, Godderis L. Hazardous Effects of Pesticides on Human Health. *Toxics*. 2024;12(3):186. doi: [10.3390/toxics12030186](https://doi.org/10.3390/toxics12030186).
7. García Linares D, Cosios Sarmiento AG, López Arévalo BP, Muñoz Romero JM, Urdiales Herrera JE, Carrión Granda CA. Meningitis Tuberculosa en Paciente Masculino sin Comorbilidades. Reporte de Caso. *Ciencia Latina* [Internet]. 1 de marzo de 2024 [citado 9 de

- Intoxicación crónica por plaguicidas asociada a tuberculosis del sistema nervioso central: Reporte de caso - Chronic pesticide poisoning associated with central nervous system tuberculosis: A case report*  
 diciembre de 2024];8(1):5332-41. doi: [10.37811/cl\\_rcm.v8i1.9872](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i1.9872)
8. Lopes-Ferreira, M.; Farinha, L.R.L.; Costa, Y.S.O.; Pinto, F.J.; Disner, G.R.; da Rosa, J.G.d.S.; Lima, C. Pesticide-Induced Inflammation at a Glance. *Toxics* 2023, 11, 896. doi: [10.3390/toxics11110896](https://doi.org/10.3390/toxics11110896)
  9. Guignet M, Lein PJ. Neuroinflammation in organophosphate-induced neurotoxicity. In: Aschner M, Costa LG, editors. *Advances in Neurotoxicology*. Vol. 3. Academic Press; 2019. p. 35-79. ISBN: 9780128157176. doi [10.1016/bs.ant.2018.10.003](https://doi.org/10.1016/bs.ant.2018.10.003).
  10. Ariza Galindo CJ, Palacio Sanguino A, Gómez Arteaga RC. Tuberculosis del sistema nervioso central de una paciente anciana: reporte de caso. *Univ. Med.* 2020;61(4).doi : [10.11144/Javeriana.umed61-4.tsnc](https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed61-4.tsnc)
  11. Winstone JK, Pathak K v., Winslow W, Piras IS, White J, Sharma R, et al. (2022). Glyphosate infiltrates the brain and increases pro-inflammatory cytokine TNF $\alpha$ : implications for neurodegenerative disorders. *Journal of Neuroinflammation*, 19(1), 1–14. doi:[10.1186/s12974-022-02544-5](https://doi.org/10.1186/s12974-022-02544-5)
  12. Ganie, S. Y., Javaid, D., Hajam, Y. A., & Reshi, M. S. (2022). Mechanisms and treatment strategies of organophosphate pesticide induced neurotoxicity in humans: A critical appraisal. *Toxicology*, 2022 Apr 30 , 472, 153181. doi:[10.1016/J.TOX.2022.153181](https://doi.org/10.1016/J.TOX.2022.153181)
  13. Farkhondeh, T., Mehrpour, O., Forouzanfar, F., Roshanravan, B., & Samarghandian, S. (2020). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in organophosphate pesticide-induced neurotoxicity and its amelioration: a review. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(20), 24799–24814. doi:[10.1007/s11356-020-09045-z](https://doi.org/10.1007/s11356-020-09045-z)
  14. Vellingiri, B., Chandrasekhar, M., Sri Sabari, S., Gopalakrishnan, A. V., Narayanasamy, A., Venkatesan, D., et al. (2022). Neurotoxicity of pesticides – A link to neurodegeneration. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 243, 113972. doi:[10.1016/J.ECOENV.2022.113972](https://doi.org/10.1016/J.ECOENV.2022.113972)
  15. Dian, S., Ganiem, A. R., & van Laarhoven, A. (2021). Central nervous system tuberculosis. *Current Opinion in Neurology*, 34(3), 396–402. doi:[10.1097/WCO.0000000000000920](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000920)
  16. Navarro-Flores, A., Fernandez-Chinguel, J. E., Pacheco-Barrios, N., Soriano-Moreno, D. R., & Pacheco-Barrios, K. (2022). Global morbidity and mortality of central nervous system tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*, 269(7), 3482–3494. doi:[10.1007/S00415-022-11052-8](https://doi.org/10.1007/S00415-022-11052-8)
  17. Arab A, Mostafalou S. Neurotoxicity of pesticides in the context of

*Intoxicación crónica por plaguicidas asociada a tuberculosis del sistema nervioso central: Reporte de caso - Chronic pesticide poisoning associated with central nervous system tuberculosis: A case report*

CNS chronic diseases. International Journal of Environmental Health Research. 2022 Dec 2 ;32(12):2718–55. Doi: [10.1080/09603123.2021.1987396](https://doi.org/10.1080/09603123.2021.1987396)

18. Dahal, P., & Parajuli, S. (2024). Magnetic resonance imaging findings in central nervous system tuberculosis: A pictorial review. *Heliyon*, 10(8). doi:[10.1016/J.HELIYON.2024.E29779](https://doi.org/10.1016/J.HELIYON.2024.E29779)
19. Thwaites GE, Chau TTH, Stepniewska K, Phu NH, Chuong L v., Sinh DX, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet* . 2002 Oct 26;360(9342):1287–92. Doi: [10.1016/S0140-6736\(02\)11318-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11318-3)
20. Sarailoo, M., Afshari, S., Asghariazar, V., Safarzadeh, E., & Dadkhah, M. (2022). Cognitive Impairment and Neurodegenerative Diseases Development Associated with Organophosphate Pesticides Exposure: a Review Study. *Neurotoxicity Research*, 40(5), 1624–1643. doi:[10.1007/s12640-022-00552-0](https://doi.org/10.1007/s12640-022-00552-0)
21. Ricky Brando Ruiz Tolentino. [Internet]. Lima : Centro de Documentación e Investigación del Lugar de la Memoria, la Tolerancia, la Inclusión Social (CDI-LUM). 2025. La historia de Tocache . Disponible en: <https://lum.cultura.pe/cdi/historieta/la-historia-de-tocache>

## Este preprint fue presentado bajo las siguientes condiciones:

- Los autores declaran que se obtuvieron los términos necesarios del consentimiento libre e informado de los participantes o pacientes en la investigación y se describen en el manuscrito, cuando corresponde.
- Los autores declaran que la preparación del manuscrito siguió las normas éticas de comunicación científica.
- Los autores declaran que son conscientes de que son los únicos responsables del contenido del preprint y que el depósito en SciELO Preprints no significa ningún compromiso por parte de SciELO, excepto su preservación y difusión.
- Los autores declaran que los datos, las aplicaciones y otros contenidos subyacentes al manuscrito están referenciados.
- El manuscrito depositado está en formato PDF.
- Los autores declaran que la investigación que dio origen al manuscrito siguió buenas prácticas éticas y que las aprobaciones necesarias de los comités de ética de investigación, cuando corresponda, se describen en el manuscrito.
- Los autores declaran que una vez que un manuscrito es postado en el servidor SciELO Preprints, sólo puede ser retirado mediante solicitud a la Secretaría Editorial deSciELO Preprints, que publicará un aviso de retracción en su lugar.
- Los autores aceptan que el manuscrito aprobado esté disponible bajo licencia [Creative Commons CC-BY](#).
- El autor que presenta el manuscrito declara que las contribuciones de todos los autores y la declaración de conflicto de intereses se incluyen explícitamente y en secciones específicas del manuscrito.
- Los autores declaran que el manuscrito no fue depositado y/o previamente puesto a disposición en otro servidor de preprints o publicado en una revista.
- Si el manuscrito está siendo evaluado o siendo preparando para su publicación pero aún no ha sido publicado por una revista, los autores declaran que han recibido autorización de la revista para hacer este depósito.
- El autor que envía el manuscrito declara que todos los autores del mismo están de acuerdo con el envío a SciELO Preprints.