



Facultad de Medicina :: Dpto. Salud Ocupacional:: Universidad de la República

**Ciclo Metodología Científica II - año 2014**

***“Revisión bibliográfica: exposición ocupacional a plaguicidas y riesgo de parkinsonismo en trabajadores rurales”.***

**Autoras:** Freire, Carolina<sup>1</sup>; García, Emilia<sup>1</sup>; Lozano, Solana<sup>1</sup>; Santana, Josefita<sup>1</sup>.

**Tutora:** de Ben, Stella<sup>2</sup>.

1. Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad de la República.

2. Prof. Agregada del Departamento de Salud Ocupacional, Facultad de Medicina de la Universidad de la República.

## ÍNDICE

Resumen.....	Pág. 3
Fundamentación de La Propuesta.....	Pág. 4
Marco Teórico.....	Pág. 5
Objetivos.....	Pág.12
Metodología.....	Pág. 13
Resultados.....	Pág. 14
Conclusiones y Perspectivas.....	Pág. 20
Agradecimiento.....	Pág. 21
Bibliografía.....	Pág. 22
Anexo.....	Pág. 25

## RESUMEN

El empleo de plaguicidas es una de las técnicas de control de plagas más difundidas en el mundo y de la cual la agricultura moderna no ha logrado prescindir. Junto con el amplio uso de estos productos químicos, las preocupaciones sobre sus efectos en la salud crecen rápidamente. Existe una enorme evidencia sobre la relación entre la exposición a plaguicidas en actividades agropecuarias y la tasa elevada de enfermedades tales como diferentes tipos de cáncer, asma, alergias, defectos congénitos, dermatitis, enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y Alzheimer. Estas últimas están asociadas con factores genéticos y ambientales, donde las sustancias neurotóxicas, tales como algunos plaguicidas juegan un papel preponderante en su génesis.

Se estima que la población rural en el Uruguay es de aproximadamente el 18.21% de los habitantes, y hasta 2011 un 34% se relacionaba con la actividad agropecuaria. Existen diversa legislación que ampara al trabajador rural en relación a la prevención de riesgos laborales; la falta de su cumplimiento podría incidir directamente en la salud de los trabajadores ocasionándoles trastornos potencialmente invalidantes debido a una eventual exposición a plaguicidas. Como en el resto del mundo, en Uruguay también se ha incrementado notoriamente el uso de plaguicidas, sin embargo, son escasos los estudios científicos sobre la relación entre éstos y las enfermedades neurodegenerativas, por lo que resulta de interés conocer la información científica acumulada, para poder desarrollar a futuro una investigación en esta área.

Se puede afirmar que algunas de estas sustancias químicas actúan a nivel del organismo ocasionando daño celular a nivel del ADN y a nivel del sistema nervioso central, afectando específicamente a las neuronas dopaminérgicas de las vías nigro estriatales.

Resulta prioritario trabajar en prevención y vigilancia de la salud de los

trabajadores rurales y realizar estudios epidemiológicos que permitan profundizar en el conocimiento de esta asociación.

### **FUNDAMENTACIÓN DE LA PROPUESTA**

Como en el resto del mundo, en Uruguay también se ha incrementado notoriamente el uso de plaguicidas. Sin embargo, son escasos los estudios científicos sobre la relación entre éstos y las enfermedades neurodegenerativas, por lo que resulta de interés conocer la información científica relacionada, para poder desarrollar a futuro una investigación en esta área.

Como hipótesis para realizar este trabajo se plantea que existe una relación entre la aparición de síntomas de parkinsonismo con la exposición a plaguicidas.

## MARCO TEÓRICO

La salud y la enfermedad de las comunidades son producto de la interacción constante entre el individuo y el medio ambiente y aquí, el ambiente de trabajo es central en la determinación del proceso salud enfermedad en la población trabajadora.<sup>1, 2, 3.</sup> Salvador Allende en 1971, define al proceso salud enfermedad como un proceso dialéctico, biológico y social, el que además se encuentra influenciado por las relaciones de producción.<sup>4</sup>

La forma de trabajo en los diferentes colectivos, determina a su vez distintos procesos de desgaste en los trabajadores, que potencian y condicionan no sólo las enfermedades profesionales y accidentes de trabajo, sino un perfil patológico característico.<sup>5</sup> Es por esto, que la Organización Internacional del Trabajo (OIT), en los años 70', acuñó el concepto de Condiciones y Medio Ambiente de Trabajo (CYMAT) con el fin de dignificar las condiciones que el trabajador vive en relación al trabajo.

En este último tiempo se ha avanzado en nuestro país con legislación que ampara a los trabajadores rurales, tales como el Decreto 321 que refiere al trabajo agropecuario y tiene como objetivo prevenir los accidentes de trabajo y las enfermedades ocupacionales. De esta forma, se considera que el empleador debe identificar, evaluar, eliminar y minimizar los factores de riesgo existentes en su establecimiento y por su parte los trabajadores deberán cumplir las medidas de seguridad e higiene establecidas en este decreto, tales como utilizar los equipos de protección personal adecuados al producto que deberán manipular a fin de evitar el contacto con el mismo. Dejando establecido además que aquellos lugares de trabajo donde los trabajadores se encuentren potencialmente expuestos a riesgos por agentes químicos, físicos o biológicos deberán ser sometidos a controles sistemáticos y periódicos del medio ambiente así como a controles médicos periódicos específicos. Además, para continuar promoviendo la seguridad de los Trabajadores en su lugar de trabajo en este año se aprobó la Ley 19196, de Responsabilidad Penal Empresarial que complementa la legislación ya existente. Sin embargo, se

continúan registrando en Uruguay intoxicaciones por productos químicos empleados en el trabajo, que ponen en duda las condiciones de seguridad óptimas para estos trabajadores. <sup>6</sup>

Las deficiencias en las condiciones de trabajo, además de provocar accidentes de trabajo y enfermedades profesionales, también producen tensión, fatiga e insatisfacción lo que son causa de mala salud y ausentismo, inestabilidad en el empleo y baja productividad. <sup>7</sup>

Según el informe de la OIT/OMS del 2005, las enfermedades relacionadas con el trabajo refieren a los trastornos de la salud que, pese a no ser originados exclusivamente por el trabajo, se ven influenciadas por las condiciones laborales de una forma importante. El grupo de enfermedades contraídas como resultado de la exposición, en forma continua y prolongada en el tiempo, a factores de riesgo inherentes a la actividad laboral, se le llama enfermedad ocupacional. Cuando esta integra el grupo de enfermedades reconocidas legalmente, se denomina enfermedad profesional. La Ley 16.074 de nuestro país sobre seguros de accidentes de trabajo y enfermedades profesionales, define a ésta como aquella enfermedad causada por la exposición a agentes biológicos, químicos y/o físicos, utilizados o manipulados durante el proceso de trabajo o que estén presentes en el lugar de trabajo. Las enfermedades profesionales están comprendidas en el convenio número 121 de la OIT ratificado en nuestro país y reglamentado por el Decreto 210 de 2011 y son ejemplo de éstas, las enfermedades causadas por plaguicidas. Por otra parte, existe diferencia con los accidentes laborales que refieren a todo suceso anormal no querido, no deseado, ni programado, que se presenta de forma inesperada, que interrumpe la continuidad del trabajo y que causa lesiones a los trabajadores. Es un ejemplo de accidente laboral en el trabajador rural la intoxicación aguda por plaguicidas. <sup>3</sup>

La OIT establece que el trabajador rural es aquel que realiza su trabajo en contacto con la tierra, cultivándola trabajándola, realizando actividades productivas, como ganadería, fruticultura, horticultura, floricultura, forestal, etc. Los factores de riesgo que perjudican el estado de salud de esta población pueden clasificarse en: trabajo al aire libre con exposición a factores climáticos, trabajo estacional o zafra, carga física elevada, trabajo predominantemente

manual, largas jornadas de trabajo, escasa especialización, retribución ligada al rendimiento, utilización de maquinaria pesada y exposición a plaguicidas. Todos estos elementos actúan la mayoría de las veces en conjunto sobre la persona.<sup>8</sup>

De acuerdo a la OIT, en 2011, el 34% de la población mundial se relacionaba con la agricultura, que incluye el trabajo de mujeres niños y ancianos.<sup>9</sup> Según el censo del Instituto Nacional de Estadística (INE) del 2004, la población rural en el Uruguay, que incluye la población “rural dispersa” y las “localidades de hasta 5000 habitantes”, es de aproximadamente el 18.21% de los habitantes.<sup>10</sup> Por otra parte en un informe del Ministerio de Trabajo y Seguridad Social presentado en el 2012, se estima que en el año 2011 los trabajadores rurales correspondían a 175.000 personas, un 10,7% del total de los trabajadores del país. Dentro de los trabajadores rurales, quienes tienen mayor peso en el total, son los Agricultores, trabajadores calificados del agro, agricultura y pesca (49%) y los peones agropecuarios, forestales y de la pesca (33,2%).<sup>11</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la palabra plaguicida como: "cualquier sustancia, o mezcla de sustancias, o microorganismos destinados a alejar, destruir o controlar cualquier plaga, incluyendo vectores de enfermedades humanas o animales, plagas molestas, especies indeseadas o animales que causan daños o que interfieren con la producción, el procesamiento, almacenamiento, transporte, o mercadeo de alimentos, bienes agrícolas, maderas y productos madereros o componentes de piensos para animales, o que podrían ser administrados a animales para el control de insectos, arácnidos u otras plagas. El término incluye sustancias destinadas a ser usadas como reguladores del crecimiento de insectos o de plantas; defoliantes; disecantes; agentes para establecer, reducir o prevenir la caída prematura de los frutos; y sustancias aplicadas a los cultivos ya sea antes o después de la cosecha para proteger el producto cultivado del deterioro durante su almacenamiento y transporte".<sup>12</sup>

Existen diferentes formas de clasificar a los plaguicidas; una de ellas es tomando en cuenta la especie que combaten, denominándose insecticidas, acaricidas, fungicidas, herbicidas, molusquicidas, nematocidas, rodenticidas, fumigantes, desinfectantes de suelos y repelentes.<sup>13</sup> Según el grupo químico,

se pueden clasificar en organofosforados, compuestos carbamatos, compuestos organoclorados, piretroides, derivados del bupiridilo, triazinas, tiocarbamatos, derivados del ácido fenoxiacético, derivado de la cumarina, derivados del cloronitrofenol, compuestos organomercuriales, entre otros. Según su persistencia en el medio ambiente: persistentes, poco persistentes, no persistentes <sup>14</sup> Se pueden encontrar en diferentes formas de presentación: líquidos, sólidas, gaseosa. <sup>13</sup>

En 1939 Müller descubrió el primer plaguicida de propiedades insecticidas, el Dicloro Difenil Tricloroetano (DDT). A partir de su comercialización, se expande al resto del mundo, iniciándose también la búsqueda de múltiples compuestos análogos, y para 1998, EE.UU. ya tenía registrados 20.000 productos comerciales. <sup>14</sup>

Los plaguicidas pueden ingresar al organismo humano por la vía respiratoria, dérmica, mucosa o digestiva. En el trabajador rural la exposición más frecuente es a través de la piel y la vía respiratoria. Por lo tanto es crucial tomar las precauciones necesarias para evitar el ingreso de estas sustancias al organismo, ya que tienen efectos sobre la salud.<sup>13</sup> Los potenciales efectos sobre la salud incluyen daño agudo y crónico, injuria permanente al sistema nervioso, daño pulmonar, daño a órganos reproductivos, disfunción del sistema endocrino y del sistema inmune, defectos del nacimiento y cáncer. Existe evidencia de que muchos de los plaguicidas provocan daño a nivel del material genético. <sup>15</sup> Dichos efectos dependerán del tipo del plaguicida, del tiempo y del tipo de la exposición, de la dosis absorbida, y del estado de salud de la persona. Los efectos agudos se pueden presentar ante una exposición de minutos, horas, o un día, mientras que los crónicos se dan por exposiciones repetidas durante horas, días, meses y años. <sup>13</sup>

El Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) del Departamento de Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, lleva un registro permanente desde el año 1976 a la fecha, de las consultas por exposiciones y de las intoxicaciones por sustancias químicas de todo el país cubriendo el 96% de las mismas. Constatando una disminución en la frecuencia de las intoxicaciones por esta causa, pero no en su gravedad.

13

En la población rural de nuestro país es frecuente que el trabajo

comience en edades más precoces de los individuos, en lugar de asistir a centros educativos. En muchos casos se utiliza a los adolescentes en formas de “trabajo liviano” en las cuales los menores son los encargados de la aplicación de plaguicidas.<sup>16</sup>

En Uruguay, como en el resto del mundo, la agricultura moderna no ha logrado prescindir de los pesticidas para mejorar la productividad agrícola. De este modo, se ha incrementado notoriamente el uso de plaguicidas. En los últimos diez años se multiplicó por cuatro la cantidad de productos agrotóxicos que se han importado en nuestro país. Las razones de mejores y mayores producciones, justifican el aumento de su uso; las plagas que deben combatirse modifican su resistencia y esto lleva a utilizar tóxicos más potentes para combatirlas.<sup>17</sup>

Quienes sintetizan estos productos son los países desarrollados, pero los que más los utilizan son los países en vías de desarrollo, siendo en estos donde ocurre mayor número de accidentes, repercutiendo tanto en la salud de los seres humanos como en el ambiente.<sup>13</sup> Los países en vías de desarrollo son entonces particularmente vulnerables, pues en ellos coinciden una escasa regulación de esos productos, la falta de sistemas de vigilancia, un menor cumplimiento de las normas y un acceso insuficiente a los sistemas de información.<sup>18</sup> Sin embargo las intoxicaciones por herbicidas como el glifosato son también frecuentes en los países desarrollados. En china, el glifosato se utiliza popularmente como “herbicida con baja toxicidad” en las zonas rurales.<sup>19</sup> A pesar de esto, existen estudios que relevan que la exposición a esta sustancia se relaciona con el desarrollo de patologías neurodegenerativas.<sup>18,19,24</sup>

Las etapas que componen la cadena de los plaguicidas son la fabricación, la formulación, el fraccionamiento y/o envasado, la distribución y la aplicación. En cualquiera de las etapas mencionadas se puede generar contaminación ambiental: del aire, con los polvos o nieblas de plaguicidas o solventes evaporados; del agua, por derrames y corrientes de lavado; y del suelo, también por deriva, derrames y disposición inadecuada de residuos sólidos. Existen evidencias sobre efectos ambientales de actividades industriales aun después del cese de su uso, por un largo tiempo.<sup>16</sup>

La enfermedad de Parkinson (EP) o síndrome aquinético rígido, que se

caracteriza clínicamente por cuatro signos cardinales: bradicinesia (movimientos lentos), temblor en reposo progresivo crónico, rigidez e inestabilidad postural, se genera como resultado de la disfunción de la vía dopaminérgica nigroestriatal.<sup>20</sup> Las neuronas nigrales de la pars compacta que producen la dopamina degeneran y por consiguiente lo hace la vía dopaminérgica nigroestriatal<sup>21</sup>. Se ha estimado que la EP se vuelve clínicamente evidente, cuando al menos aproximadamente el 60% de estas neuronas dopaminérgicas se pierden.<sup>22</sup> Histológicamente, el diagnóstico de la EP se corresponde con el hallazgo de inclusiones intracitoplasmáticas en las neuronas dopaminérgicas conocidas como cuerpos de Lewy compuestos principalmente de proteína  $\alpha$ -sinucleína.<sup>25</sup>

Esta es una de las enfermedades neurológica con mayor impacto en la vida de las personas que la padecen y en sus familias, ya que puede alterar todas sus necesidades básicas, causando una importante incapacidad y generando un enorme costo económico y social durante su evolución; además, la ansiedad y la depresión también son frecuentes, y comportan graves repercusiones en su calidad de vida.

Se entiende por parkinsonismo a la presencia de por lo menos un síntoma clásico de la enfermedad de Parkinson y se utiliza típicamente para los síndromes con causa conocida.<sup>23</sup>

En cuanto a la etiología, el parkinsonismo se puede dividir en tres categorías: parkinsonismo primario o enfermedad de Parkinson; parkinsonismo secundario; parkinsonismo-plus.

La etiología de la EP ha sido muy discutida, por un lado se encuentran los autores que creen que es de naturaleza genética y por otro los que sostienen la hipótesis basada en factores tóxicos – ambientales.

En el parkinsonismo secundario puede ser reconocida una causa específica. Las principales causas de parkinsonismo secundario son: fármacos (neurolepticos, benzamidas, reserpina, alfa-metil dopa, litio, amiodarona, diltiazem, etc.), intoxicaciones exógenas (manganeso, cianuro, monóxido de carbono, disulfuro de carbono, metanol, metil-fenil-tetrahidro-piridina (MPTP), herbicidas, etc.), encefalitis, procesos expansivos del SNC, multiinfarto cerebral, hidrocefalia, traumatismo encéfalo craneano severo, trastornos metabólicos y endocrinos.<sup>21, 20</sup>

El parkinsonismo-Plus, hace referencia a un grupo de enfermedades degenerativas que se expresan por el síndrome aquinético-rígido asociado con otras manifestaciones neurológicas que generalmente no se encuentran en la EP.<sup>20</sup>

La respuesta en el tratamiento con Levodopa, asociada a la tríada motora básica (aquinesia, rigidez y temblor) característica del síndrome parkinsoniano confirma el diagnóstico de enfermedad de Parkinson.<sup>24</sup> Si una persona con supuesto parkinsonismo no responde a la Levodopa, se debe de replantear el diagnóstico.<sup>21</sup>

## OBJETIVOS

Objetivo general:

- Realizar una revisión bibliográfica acerca de la relación entre exposición ocupacional a plaguicidas y el riesgo de parkinsonismo en trabajadores rurales.

Objetivos específicos:

- Recoger, organizar y analizar la información disponible en las bases de datos.
- Validar la hipótesis planteada sobre la relación entre el aumento del riesgo de parkinsonismo ante la exposición a pesticidas.
- Contar con una revisión sobre el tema que resulte útil como punto de partida de investigaciones futuras en nuestro país.

## METODOLOGÍA

La metodología está basada en una revisión bibliográfica, sobre la exposición ocupacional a plaguicidas y el riesgo de parkinsonismo en el trabajador rural. Para dicha revisión se utilizaron fuentes bibliográficas entre ellas bases de las que se destacan PubMed, Timbó, Cochrane, Lilacs, Embase, Medline, Scilelo, BVS, páginas web de organizaciones nacionales como Ministerio de Salud pública (MSP), Ministerio de Trabajo y Seguridad Social (MTSS), Dirección Nacional de Impresiones y Publicaciones Oficiales (IMPO) , Departamento de Salud Ocupacional (DSO), Departamento de Toxicología, e internacionales como OMS, OIT y libros de texto, publicados en los últimos 30 años.

Se acordó elaborar una tabla para organizar el material con los siguientes componentes: Título, Autores, Fecha de publicado, Tipo de estudio, Población, Resultados y Conclusiones.

**Estrategia de búsqueda:** utilizando los conectores OR, AND, NOT.

**Palabras Clave:** pesticidas, plaguicidas, herbicidas, agrotóxicos, parkinsonismo, glifosato, organofosforados, trabajadores rurales, neurotoxicidad, riesgo neurológico, exposición ocupacional, enfermedad neurológica y sus equivalentes en inglés y portugués.

### **Criterios de inclusión**

- Idiomas: español, inglés y portugués.
- Últimos 30 años.
- Ambos géneros.
- Todas las edades.
- Sin distinción de lugar geográfico.
- Estudios en Animales de experimentación.

Para la bibliografía utilizamos el gestor de referencias bibliográficas

Mendeley.

## RESULTADOS

La información recogida para este estudio se puede dividir en tres categorías según el blanco específico de acción de los plaguicidas: el daño que les producen a las células, la repercusión sobre el sistema nervioso en general y el daño a nivel de las vías nigro estriatales.

Los plaguicidas pueden producir efectos agudos o crónicos en la salud humana. Muchos de ellos pueden provocar daño en el material genético. En un estudio realizado en una población de niños escolares de la ciudad de Ñemby de Paraguay, potencialmente expuesta a plaguicidas en el ambiente, se halló la presencia estadísticamente significativa de biomarcadores que evalúan daño cromosómico en células exfoliadas de la mucosa bucal. El método para evidenciar el daño celular fue la detección de la frecuencia de micronúcleos (MN) en las células exfoliadas. Estos niños asisten a una escuela ubicada a pocos metros de una fábrica dedicada a la formulación y síntesis de agroquímicos: insecticidas, fungicidas, herbicidas y coadyuvantes.<sup>15</sup>

Esta técnica se ha incrementado considerablemente ya que utiliza un biomarcador de efectos genotóxicos útil en las poblaciones expuestas a agente que producen daño a nivel del ADN,<sup>27, 28</sup> obteniéndose mediante estas técnicas resultados disímiles. En un estudio<sup>27</sup> de una población de trabajadores rurales expuestos a plaguicidas no se detectaron diferencias significativas entre las muestras de células de los controles y los sujetos expuestos al ser aplicado el test de los MN. Sin embargo, en el mismo estudio se recomienda la utilidad de este test en la vigilancia biológica de las personas expuestas a genotóxicos ya que las células que se toman para la muestra son células epiteliales, altamente proliferativas y origen del 90% de los cánceres. Dos enzimas colinesterasas sanguíneas y de los tejidos neuronales: acetilcolinesterasa (AChE) y butirilcolinesterasa (BChE), son utilizadas como marcadores biológicos sensibles a la exposición por plaguicidas. BChE es una enzima importante para el sistema nervioso y es responsable de la degradación de la acetilcolina. Si la acetilcolina permanece en las sinapsis neuronales, puede perturbar el funcionamiento normal del sistema nervioso. Estas enzimas tienden a reducirse en las poblaciones expuestas a plaguicidas. Un estudio<sup>27</sup>

hecho en dos poblaciones de trabajadores agrícolas expuestos a una mezcla de pesticidas en Rio Grande del Sur, muestra que los trabajadores que no usaban en el momento de la aplicación del pesticida ningún equipamiento de protección personal tales como guantes, máscaras de protección respiratoria, lentes protectores, ropa y botas impermeables, tuvieron una disminución significativa del 24% ( $p \leq 0,05$ , prueba t de Student) en la BChE en relación con los valores observados para los que llevaban al menos dos tipos de estos protectores. Los organofosforados pueden inhibir la actividad de la colinesterasa y dar lugar a la acumulación de acetilcolina en las sinapsis. La disminución significativa de BChE en los trabajadores de campo indica que la exposición a los pesticidas tiene el potencial de alterar la función del sistema nervioso. Estos resultados confirman que la medición de colinesterasa plasmática puede ser útil como biomarcador en la vigilancia de las poblaciones expuestas a organofosforados y plaguicidas carbamatos. Un estudio realizado en Costa Rica <sup>31</sup> concordante con el artículo antes mencionado, refuerza la evidencia, acerca de que los plaguicidas organofosforados poseen su acción tóxica a nivel sináptico, donde se enlaza covalentemente con la enzima acetilcolinesterasa fosforilándola e inhibiendo su actividad. Por lo tanto, se produce un exceso de acetilcolina significando esto, un aumento en la actividad colinérgica que se pone de manifiesto en receptores muscarínicos ubicados en distintos sectores del organismo incluyendo los del sistema nervioso.

El mismo estudio y en otro desarrollado en Alemania (AHS) se han identificado diferentes plaguicidas organoclorados y fosfatos alquilados como posibles precursores de EP e inclusive, ha hecho posible la dilucidación de probables mecanismos por los cuales estos ejercen su efecto en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra de la pars compacta. Los plaguicidas organoclorados producen sobreexcitación cerebral, específicamente sobre el axón que se manifiesta clínicamente por la aparición de convulsiones, parestesia, agitación, ataxia, hiperreflexia, náuseas, diarrea, depresión respiratoria y pérdida de la conciencia. Otro de los mecanismos de injuria neurológica producida por este tipo de pesticidas es el estrés oxidativo.

Estudios realizados en la población de las islas Faroe y Groenlandia evidencian que la exposición a plaguicidas organoclorados a través de su dieta se relacionan a un aumento en la de EP del doble de lo esperado.

Se han relacionado muchos genes con la etiología de la enfermedad de Párkinson que ponen de manifiesto los mecanismos moleculares implicados en su patogénesis. Sin embargo, la falta de conocimiento de un factor genético claro, ha llevado a los investigadores a involucrar a los factores ambientales en la etiología de esta enfermedad, de lo que se desprende que la misma sería de origen multifactorial.<sup>25</sup>

El interés en investigar la relación entre los plaguicidas y la enfermedad de Parkinson aumentó notoriamente en la década de 1980, con el descubrimiento de que la exposición al MPTP, una sustancia estructuralmente similar al herbicida paraquat, podría estar involucrada en el Parkinsonismo crónico y la degeneración crónica de las neuronas dopaminérgicas; evidenciado tanto en modelos animales como en estudios con seres humanos.(AHS)<sup>25</sup> Los plaguicidas con propiedades similares como la rotenona, maneb, dieldrina, heptacloro y atrazina han sido relacionados causalmente con la degeneración de células dopaminérgicas y la apoptosis.<sup>25</sup> Además, estudios postmortem han descrito EP en expuestos a insecticidas organofosforados; insecticidas organoclorados, entre ellos el dieldrín; a herbicidas como el glifosato y fungicidas y otros ditiocarbamatos. También se ha reportado que la afección del sistema dopaminérgico mediante la combinación de estos agentes es mayor que si la exposición fuera a cada uno de ellos por separado. Según un estudio realizado en el 2012 los mecanismos propuestos de los plaguicidas para el desarrollo de EP incluyen el estrés oxidativo, la interferencia con los transportadores de dopamina, la disfunción mitocondrial, la promoción de  $\alpha$ -sinucleína auricular, y la inflamación.<sup>25,24</sup>

Se ha demostrado experimentalmente que la rotenona produce una degeneración de las neuronas dopaminérgicas y puede llevar a deterioro psicomotor.<sup>30,32</sup> Como ejemplo de esto, en Texas se demostró que la exposición ocupacional a dicha sustancia aumenta la incidencia de enfermedad de Parkinson. Tras la falta de información acerca de este tema, en México se llevó a cabo un estudio en ratas sobre el efecto de la exposición al plaguicida rotenona en el desarrollo del sistema dopaminérgico nigro-estriatal. Se

administró dicha sustancia a diferentes dosis en los roedores, durante la gestación y la lactancia que duraba 30 días. Un grupo de crías fueron estudiadas al finalizar dicha etapa y otro grupo se siguió durante 30 días más sin la exposición directa a la sustancia. Se observó que en las ratas gestantes disminuyó significativamente el número de neuronas dopaminérgicas con la dosis más alta utilizada, mientras que en las crías se constató una disminución en el número de neuronas dopaminérgicas a cualquier dosis recibida a través de sus madres. (Ver Anexo A1)

Por otra parte, se evaluó en las crías la coordinación motora, evidenciando que a medida que aumentaba la dosis recibida desarrollaban mayor dificultad. Los resultados de dicho estudio muestran que independientemente de cuál sea la dosis de rotenona administrada a través de la madre se produce una disminución en el número de neuronas dopaminérgicas en las crías. Esto puede deberse a que el sistema nervioso comienza a desarrollarse en la etapa embrionaria y continúa desarrollándose en el período posnatal. De manera que en este intervalo del desarrollo, el cerebro es más sensible a determinadas sustancias tóxicas y a los daños que ellas provocan, por lo tanto el daño en esta etapa es independiente de la dosis; mientras que en las ratas adultas al poseer un sistema nervioso maduro, es más resistente ante estas agresiones.<sup>30,33</sup> En este sentido, en otros estudios se ha demostrado también que los plaguicidas organoclorados tales como DDT y difenilos policlorados (DPCB) atraviesan la leche materna.<sup>33</sup> Pudo demostrarse también que en las crías que tuvieron un tiempo sin exposición a esta sustancia continuó disminuyendo aun más el número de neuronas dopaminérgicas, por lo tanto los efectos de la rotenona continúan por más que se suspenda su administración.<sup>30</sup>

Se evidenció un caso<sup>19</sup> de un hombre, de 52 años, previamente sano que cuando aplicaba glifosato en el jardín de su trabajo, sin protección, derramó accidentalmente el producto sobre su cuerpo. El herbicida se mantuvo en contacto con la piel durante unos treinta minutos; seis horas después presentó malestar general e hiperemia conjuntival y en las áreas cutáneas expuestas al contacto con el herbicida. Una semana después, aparecieron en estas áreas, vesículas que duraron quince días. Un mes más tarde, desarrolló un cuadro de parkinsonismo generalizado de predominio rígido – aquinético y parestesias de predominio distal en los cuatro miembros. El cuadro parkinsoniano evolucionó

de forma progresiva y las parestesias desaparecieron espontáneamente después de seis meses. Desde el inicio de los síntomas mostró un déficit de memoria para hechos recientes. Recibió Levodopa (500mg/día), con buena respuesta. Dos años después se le aplicó el Minimental Test que mostró un puntaje de 23 sobre 30; las dificultades más evidentes fueron las áreas de atención, memoria y cálculo. Al examen neurológico se constató síndrome aquinético – rígido: grado III de la escala de Hoehn y Yahr (Ver Anexo A2). Los demás datos del examen neurológico, la bioquímica de la sangre y del electromiograma de los cuatro miembros estaban dentro de la normalidad. Las imágenes de la Resonancia Magnética en T2 revelan bilateral y simétricamente: hiperseñal en globo pálido, sustancia negra, vía nigro – estrial y sustancia gris periacueductal. (Ver Anexo A3). En esta investigación se interpretó esta hiperseñal como producida por gliosis, edema y / o necrosis secundarios a injuria neurológica. Convencionalmente, se admite que la EP no muestra alteraciones en los estudios de neuroimagen, pero si se constatará alguna alteración, debe motivar a la investigación de parkinsonismo secundario. Se puede concluir que la vulnerabilidad de las estructuras nigro – estriatales expuestas a agentes neurotóxicos puede desencadenar parkinsonismo secundario y refuerza la hipótesis que relaciona la etiología de la EP a la acción de agentes ambientales, probablemente asociado con la predisposición genética.<sup>19,24</sup>

En nuestro país, ya desde el 2004, en una publicación del Departamento de Toxicología de la Facultad de Medicina, Burger et al.<sup>29</sup> decía que le resultaba llamativa la signología neuromuscular causada por el herbicida glifosato, pero todavía no se tenía una explicación fisiopatológica. Según este estudio, los casos de intoxicación por esta sustancia comienzan a aumentar a partir del año 1997. Es preciso destacar que la casuística de este estudio demuestra que la mayoría de los casos fueron de exposición involuntaria, con un absoluto desconocimiento de los riesgos. Y particularmente en la exposición laboral, en la gran mayoría de las aplicaciones del herbicida se hizo sin ningún elemento de protección personal, habiendo aun puestos de trabajo absolutamente inadecuados, como el de “bandera” donde el trabajador se encuentra ubicado en el área del cultivo a fumigar sirviendo de guía al avión.

En otro estudio, se demuestra que el uso de equipo de protección personal está inversamente relacionado tanto con la prevalencia como con la incidencia de la EP.<sup>32</sup> Estos hallazgos, demuestran la desinformación y la falta de capacitación de los trabajadores en el momento del estudio.<sup>29,32</sup>

El rango etario de los individuos expuestos a plaguicidas es verdaderamente amplio; abarca desde los niños afectados por estar en inmediaciones donde se usan estos productos químicos, adolescentes que ejercen trabajos “livianos” y son utilizados para la aplicación de plaguicidas hasta adultos. El trabajo adolescente podría ser una mala interpretación del convenio 138 de la OIT en el que su artículo 7,<sup>7</sup> permite que adolescentes de entre 13 a 15 años se empleen en trabajos ligeros.<sup>16</sup>

En dos estudios del Departamento de Toxicología de la Facultad de Medicina en el año 1992 se detectaron casos de neuropatías periféricas causadas por organofosforados en trabajadores desde los 15 años, y por tratarse de una enfermedad crónica, en ese momento se planteó que la exposición correspondería a edades muy tempranas.<sup>16</sup> Los efectos crónicos sobre la salud, suelen ser acumulativos y ponerse de manifiesto mediante daño en diversos órganos, años más tarde de su exposición.<sup>26</sup>

Por otra parte, en el Estudio de cohorte de Salud Agrícola,<sup>32</sup> en aplicadores de plaguicidas y sus cónyuges, seguidos desde 1993 a 1997, también se encontró asociación positiva entre el uso global de plaguicidas y la incidencia de EP.

En un estudio realizado por Liou et al., en Taiwán, se enumeraron algunos de los factores de riesgo para la EP: la vida en una comunidad no urbana, el trabajo en una granja y el uso de herbicidas y pesticidas.<sup>24</sup> Por lo tanto, la predisposición genética, el lugar geográfico de residencia y el trabajo, son grandes condicionantes de la salud humana.

Otro ejemplo que muestra los efectos acumulativos de los plaguicidas es un estudio realizado en Brasil, donde se observó una disminución en los síntomas extrapiramidales en trabajadores, luego de tres meses sin exposición a plaguicidas organofosforados, en comparación con los síntomas al día después de un período de tres meses de exposición.<sup>25</sup>

## **CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS**

Mediante esta revisión bibliográfica, se pudo observar que la mayoría de los trabajos validan la hipótesis planteada, ya que sugieren que existe una relación entre el empleo de plaguicidas y el riesgo de presentar Parkinsonismo.

Por otro lado, se puede comprobar que además de la propia toxicidad de los plaguicidas, hay múltiples factores que inciden en el daño que éstos pueden generar sobre la salud de los seres humanos; por ejemplo la falta de información y capacitación de los trabajadores sobre dichos efectos y cómo evitar o minimizar la exposición. Esto se pone de manifiesto en la bibliografía revisada ya que se puede observar que los trabajadores en muchas ocasiones no utilizan los equipos de protección o se no toman las medidas necesarias para cuidar su salud. Pero muchas veces la exposición a estos riesgos no resulta de la falta de conocimiento de los trabajadores, sino que es debida a que los empleadores no le proporcionan las medidas de seguridad y de protecciones necesarias y contempladas en nuestra legislación.

Considerando lo planteado anteriormente, resulta necesario tomar las medidas pertinentes de control y profundizar en la prevención de salud tanto de los trabajadores como de la población en general, ya que no solo la manipulación directa de los plaguicidas ocasiona daños a la salud. También la exposición a estas sustancias ya sea por el efecto de deriva o por los residuos presentes en alimentos o el agua, puede provocar efectos adversos sobre la salud.

Es necesario además reforzar la vigilancia de la salud de estos trabajadores por parte de personal de salud capacitado orientada a la prevención del riesgo de exposición a plaguicidas e identificación precoz de sus efectos.

Para dimensionar la magnitud del impacto que provocan los plaguicidas sobre la salud de los trabajadores rurales en nuestro país, se sugiere realizar nuevos estudios a nivel nacional.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos la colaboración del Dr. Egberto Reis Barbosa de la División de Clínica Neurológica, Hospital das Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Pablo, San Pablo, Brasil, por enviarnos su artículo "*Parkinsonism After Glycine-Derivate Exposure*" ante la petición del grupo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Laurell, A C; Noriema M. La Salud en la Fábrica. Estudio sobre la industria siderúrgica en México. Era; 1989.
2. García JC. La categoría trabajo en Medicina. Pensamiento Social en Salud en América Latina. OPS; 1994.
3. Tomasina, Fernando; Stoloves N. Salud y Trabajo. La patología Profesional. Medicina Familiar y Comunitaria. Oficina del Libro FEFMUR; 2013. p. 353 – 374.
4. Tomasina F, Laborde A. Contaminantes orgánicos persistentes y plaguicidas. 2010;4(1):4–8.
5. Laurell AC. Para la investigación sobre la salud de los trabajadores. Salud y Soc. 2000 . OPS/OMS. 1993;(3).
6. Oficiales. DN de I y P. Decreto 321/009. 9 de julio de 2009 [Internet]. Available from: [http://www.impo.com.uy/descargas/decreto\\_321\\_009.pdf](http://www.impo.com.uy/descargas/decreto_321_009.pdf) 9Clerc L.
7. Clerc L. No TitleIntroducción a las Condiciones y Medio Ambiente de Trabajo, OIT. Ginebra; 1987;
8. Rocha Á. Construyendo ciudadanía junto a los trabajadores rurales. 2008;
9. Wesselling, Catherina; Aragón A. Salud laboral Conceptos y técnicas para la prevención de riesgos laborales. España: Masson; 2007. p. 483.
10. MSP. Plan Nacional de salud rural. 2011;
11. MTSS. Trabajadores rurales en Uruguay. Unidad de Evaluación y Monitoreo de las Relaciones Laborales y Empleo. Octubre 2012.
12. Unidas N. Código internacional de conducta sobre la distribución y utilización de plaguicidas Directrices para desarrollar un sistema de

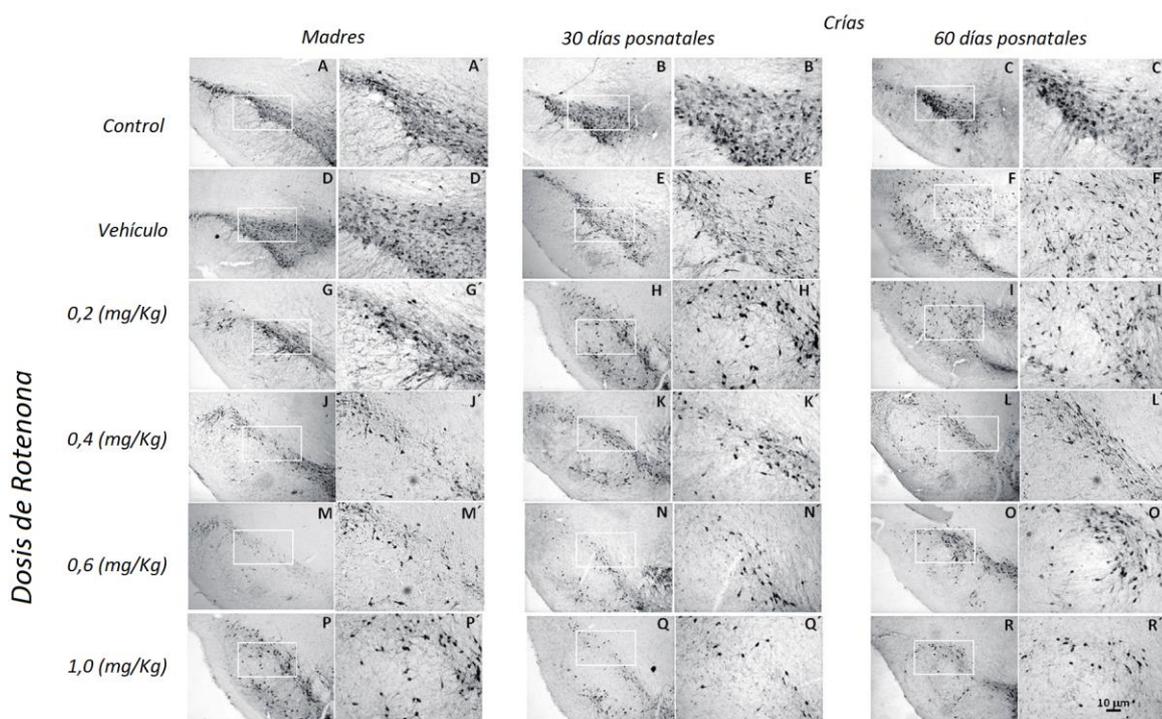
información sobre incidentes de salud y medioambientales causados por exposición a plaguicidas. OMS. 2009

13. Burger M. Los plaguicidas y sus impactos a la salud. SSQ [Internet]. 2. Available from: <http://ssq.com.uy/?p=959>.
14. Ramírez, J A; Lacasaña M. Plaguicidas: clasificación, uso, toxicología y medición de la exposición. Inst. Nac. Salud Pública. Dir. ciencias Ambient. Cuernavaca, Morelos, México.; 2001;
15. Benítez-Leite, S; Macchi, M. L.; Fernández , V; Franco, D; Ferro, EA; Mojoli, A; Cuevas, F; Alfonso, J; Sales L. Daño celular en una población infantil potencialmente expuesta a pesticidas. Arch. Pediatría Uruguay [Internet]. 2012;83(2):291–300. Available from: <http://scielo.iics.una.py/pdf/ped/v37n2/v37n2a04.pdf>
16. Trabajo infantil y exposición a plaguicidas. Condiciones de Trabajo y Salud. Departamento de Salud Ocupacional.
17. Thundiyil, Joseph; Stober, J; Besbelli, N; Pronczuk J. Acute pesticide poisoning: a proposed classification tool. Boletín la Organ. Mund. la Salud [Internet]. 2008;86:161 – 240. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/3/07-041814-ab/es/>
18. Wang G, Fan X-N, Tan Y-Y, Cheng Q, Chen S-D. Parkinsonism after chronic occupational exposure to glyphosate. Parkinsonism Relat. Disord. [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Jul [cited 2014 Sep 8];17(6):486–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21367645>
19. Leiros da Costa M do D, Gonçalves LR, Barbosa ER, Bacheschi LA. ALTERAÇÕES DE NEUROIMAGEM NO PARKINSONISMO Estudo de cinco casos. 2003;61:381–6.
20. Salamano, R; Scaramelli, A, Oehninger, C; Ketzoian C. Diagnóstico y Tratamiento en Neurobiología. Braga P, editor. 2012. p. 241–58.
21. Aspectos evolutivos de las enfermedades
22. Remor AP, Totti CC, Moreira DA, Dutra GP, Heuser VD, Boeira JM. Occupational exposure of farm workers to pesticides: biochemical parameters and evaluation of genotoxicity. Environ. Int. [Internet]. Elsevier Ltd; 2009 Feb [cited 2014 Sep 11];35(2):273–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18678410>
23. Pebet M y C. Neurología Clínica. Oficina del Libro FEFMUR; p. 45–54.
24. Barbosa, E R; Leiros da Costa MD, Bacheschi LA, Scaff M LC. Parkinsonism After Glycine-Derivate Exposure. Mov Disord. 2001;3:564 – 8.

25. Pesticide exposure and Parkinson's disease. *Epidemiol. Evid. Assoc.* 2012;33:947–71.
26. Martínez ML. Tejiendo redes de salud comunitaria. *Agrotóxicos en Bella Unión.* 2006;
27. Van Maele-Fabry, G; Hoet, P; Vilain, F; Lison D. Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ. Int.* 2012;46:30–43.
28. Bortoli, G M; Azevedo, M B; Silva LB. Cytogenetic biomonitoring of Brazilian workers exposed to pesticides: Micronucleus analysis in buccal epithelial cells of soybean growers. *Mutat Res.* 2009;675.
29. Burger M, Fernández S. Exposición al herbicida glifosato : aspectos clínicos toxicológicos. *Rev. médica del Uruguay.* 2004;20(3):202–7.
30. Gómez-chavarín M, Díaz-pérez R, Morales-espinosa R, Fernández-ruiz J, Roldán-roldán G, Torner C. Efecto de la exposición al pesticida rotenona sobre el desarrollo del sistema dopaminérgico nigro-estriatal en ratas. 2013;36(1):1–8.
31. Sequeira, Carlos Mario; Arias D. Presencia de pesticidas en la dieta como factor de riesgo para el parkinson esporádico. *Revsta Académica.* 2013;7.
32. Kamel F, Tanner C, Umbach D, Hoppin J, Alavanja M, Blair a, et al. Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study. *Am. J. Epidemiol.* [Internet]. 2007 Feb 15 [cited 2014 Sep 11];165(4):364–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116648>
33. De Ben S. Riesgo reproductivo en el ambiente de trabajo.

## ANEXO

### A1. Figura 1



**Fig. 1.** Fotografías representativas de la *substantia nigra* de las madres tratadas con diferentes dosis de Rotenona (ROT) y sus crías. Las primeras dos columnas (letras A, D, G, J, M y P, y las marcadas con el apostrofe ') presentan el tejido de ratas madres a un aumento 4X (izquierda) y 20X (derecha), donde se puede observar una menor densidad de neuronas con inmunoreactividad positiva para tiroxina hidroxilasa (IR-TH) conforme se incrementa la dosis de ROT. Los paneles B, E, H, K, M y P presentan *substantia nigra* de las crías de 30 días posnatales con el mismo aumento (4X izquierda y 20X derecha). Los paneles C, F, I, L, N y Q presentan la *substantia nigra* en las crías de 60 días posnatales con el mismo aumento (*ibid*). En las fotografías de la derecha se muestra el área representativa de la *substantia nigra* en la que se llevó a cabo el conteo de las neuronas IR-TH. La barra muestra una escala de 10 μm.

**Fuente:** Gómez-chavarín M, Díaz-pérez R, Morales-espinosa R, Fernández-ruiz J, Roldán-roldán G, Torner C. Efecto de la exposición al pesticida rotenona sobre el desarrollo del sistema dopaminérgico nigro-estriatal en ratas. 2013;36(1):1–8.

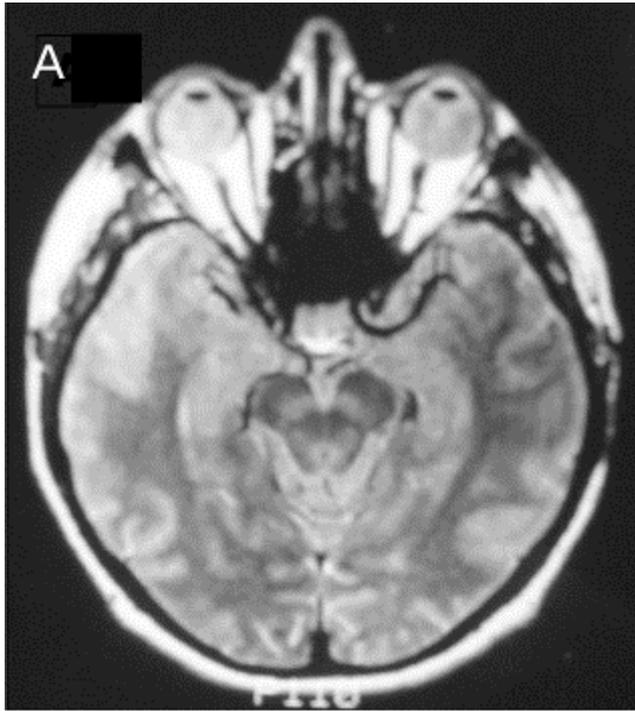
## **A2. Escala de evaluación de Hoehn y Yahr (H&Y)**

Es una de las primeras escalas de evaluación desarrolladas para el que crearon los neurólogos estadounidenses, Margaret Hoehn y Melvin Yahr en 1967. Esta escala pertenece a la era previa a la levodopa. H&Y es una escala de estadificación descriptiva simple que combina la discapacidad y los signos de deterioro. Se sigue utilizando con frecuencia en la actualidad. Dado que se ha utilizado para describir a los afectados tanto antes como después de la introducción de la levodopa, ha proporcionado a los investigadores y médicos una imagen completa de la historia natural del Parkinson y del efecto de la levodopa.

<b>Estadío</b>	<b>Características de la afección</b>
1	Síntomas motores unilaterales.
2	Síntomas motores bilaterales pero sin pérdida de equilibrio.
3	Inestabilidad postural que provoca riesgo y miedo a caídas.
4	Pérdida de autovalidez pero puede desplazarse con ayuda
5	Invalidez total. Requiere un cuidador.

**Fuente:** <http://www.epda.eu.com/es/parkinsons/life-with-parkinsons/part-3/rating-scales/>

## **A3. Figura 2**



**Fig. 2.** Hiperseñal en T2 bilateral y simétrica en la sustancia negra y gris periacueductal.

**Fuente:** Leiros da Costa M do D, Gonçalves LR, Barbosa ER, Bacheschi LA.

Alterações de neuroim