

UNIVERSIDAD DE ALMERÍA

Facultad de Ciencias de la Educación, Enfermería y Fisioterapia

División de Enfermería y Fisioterapia



GRADO EN ENFERMERÍA

Curso Académico:

2012/2013

Trabajo Fin de Grado

-Titulo-

**NEUROTOXICIDAD DE LOS ORGANOFOSFORADOS Y SU INTERACCIÓN
CON ENFERMEDADES DEGENERATIVAS**

- Autor/a –

Patricia Rueda García

- Tutor/a -

Diana Cardona Mena

ÍNDICE

RESUMEN.	3
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVO	5
METODOLOGÍA:	5
DESARROLLO:	6
CONCLUSIONES:	20

RESUMEN

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que se manifiesta como deterioro cognitivo y trastornos conductuales. Se caracteriza en su forma típica por una pérdida inmediata de la memoria y otras capacidades mentales, a medida que las células nerviosas mueren y diferentes zonas del cerebro se atrofian. Las causas son aún desconocidas, pero entre otros factores se apuntan la exposición a tóxicos ambientales como los compuestos organofosforados, empleados ampliamente en la agricultura intensiva, entre otros usos. En este trabajo se llevará a cabo una revisión bibliográfica sobre los distintos estudios que relacionan estos compuestos con la enfermedad de Alzheimer, ya que, como profesionales sanitarios, conocer las causas que subyacen a esta enfermedad nos ayudará a tratarla eficazmente (González, Marín Ibáñez, Mateos González y Sánchez Vázquez, 2009).

INTRODUCCIÓN

La exposición a plaguicidas se ha asociado con un aumento en el riesgo de padecer enfermedades neurodegenerativas (Ruiz-Muñoz, Nieto-Escamez, Aznar, Colomina y Sánchez-Santed, 2011). El presente trabajo se ha centrado en revisar los distintos estudios que relacionan estos compuestos con un aumento de padecer la enfermedad de Alzheimer.

A lo largo de este trabajo vamos a hacer una serie de recopilaciones de diversos estudios para entender mejor la relación que se establece entre los insecticidas y la enfermedad de Alzheimer. No sabemos a ciencia exacta como se desarrolla la enfermedad, pero sí sabemos factores que pueden influir en su desarrollo; uno de ellos son: los **compuestos organofosforados**.

OBJETIVO/JUSTIFICACIÓN

Como profesionales de la salud, nuestra intervención es fundamental ante las posibles intoxicaciones, ya que la desinformación y las pocas medidas de protección son algunas de las causas hacia este problema y que podemos ayudar a reducir o evitar mediante programas de Educación para la salud y de prevención de Riesgos Laborales. Si sabemos posibles causas que pueden desarrollar o repercutir directa o indirectamente en

la enfermedad, como pueden ser los organofosforados; podremos ayudar a tratar esta enfermedad y a poder corregir esos posibles factores prohibiéndolos y/o reduciendo sus posibles efectos.

METODOLOGÍA

Se han utilizados diferentes bases de datos para poder realizar este trabajo, las cuales han sido:

- Cinahl: La cual tiene un alcance temático para enfermería, biomedicina, salud del consumidor etc.
- Pubmed: localiza cualquier término, solo tenía que poner la palabra, “and”, “or”, “not” si era necesario, y entrecomillar las frases. Ejemplo: “Alzheimer” and “organophosphates”.
- Cuiden Plus: base de datos de la fundación Index, que permite recuperar referencias bibliográficas con resumen de autor y texto completo; con búsquedas avanzadas y búsquedas simples.
- Scielo: donde he encontrado estudios e Español de diversos autores.

También algunas páginas web como por ejemplo la Organización Mundial de la Salud (OMS) y La Asociación Española de Alzhéimer. Material docente publicado en la biblioteca de la Universidad de Almería y una tesis doctoral defendida en dicha universidad.

DESARROLLO

La enfermedad de Alzhéimer es un trastorno neurológico que provoca la muerte de las células nerviosas del cerebro. Por lo general, la enfermedad de alzhéimer comienza poco a poco, y sus primeros síntomas pueden atribuirse a la vejez y al olvido común. A medida en que avanza la enfermedad, se van deteriorando las capacidades cognitivas, entre ellas, la capacidad para tomar decisiones y llevar a cabo tareas cotidianas y a veces surgen cambios en la personalidad. En sus etapas avanzadas, el Alzhéimer conduce a la demencia y finalmente a la muerte (Romano, Nissen, Del Huerto Paredes y Parquet, 2007).

Es una demencia progresiva que tiene el déficit de memoria como uno de los principales síntomas. Por lo general, el paciente empeora progresivamente, mostrando problemas

perceptivos de lenguaje y emocionales, a medida que la enfermedad avanza (Romano et al., 2007).

La enfermedad de Alzheimer se ha convertido en un problema social grave para millones de familias y para los sistemas de salud ya que es una causa de muerte en los países desarrollados, por detrás de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Sin embargo, lo que hace que tenga un impacto tan fuerte en el sistema sanitario y en la sociedad es su carácter irreversible, la falta de tratamiento curativo y la carga que representa para las familias con algún afectado. La mayoría de los pacientes con demencia en la comunidad, rondan o superan los 80 años de edad, encontrándose el 50% de ellos en fases moderadas o graves de la enfermedad (Romano et al., 2007).

Los síntomas más comunes son alteraciones del estado de ánimo y de conducta, pérdida de memoria, dificultades de orientación y problemas del lenguaje, alteraciones cognitivas (Romano et al., 2007).

La etiología de la enfermedad es desconocida. En función de la edad de aparición de los síntomas se clasifican en:

- Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz (antes de 65 años).
- Enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (después de los 65 años).

Y a su vez se pueden clasificar en 2 subtipos:

- Familiar, si hay historia familiar.
- Esporádica, si no hay antecedentes familiares.

En torno al 10% de los casos de la enfermedad es hereditaria con una transmisión autosómica dominante (Romano et al., 2007). Sin embargo, las pruebas genéticas no se recomiendan para todas las personas con riesgo por enfermedad hereditaria; de hecho, la asociación con un gen y la enfermedad no implican confirmar que el gen es un factor de riesgo definido implicado en la enfermedad (Williamson, Goldman y Marder, 2009).

Epidemiología del Alzheimer

El mal de Alzheimer es la demencia más frecuente en la población anciana, representando un 50 al 60% de las demencias. Se calcula que en el mundo hay 22

millones de personas que la sufren y que en tres décadas habrá el doble (Romano et al., 2007).

En EE.UU entre el 1 y el 6% de las personas mayores de 65 años padecen la enfermedad. El 10% de las personas mayores de 70 años y 20 a 40% de quienes tienen más de 85 años tienen amnesia identificable (Romano et al., 2007).

En España aumenta de forma exponencial entre 65 y 85 años y se multiplica por 2 cada 5 años, alcanzando un 20% para personas mayores de 80 años, y un 25% para mayores de 85 años, es decir, una de cada cuatro personas. Según las edades, la prevalencia de la demencia es de 4.2% entre 65-74 años, 12.5% entre 75-84 años y 27.7% con más de 85 años. Y según el sexo, la prevalencia es de: 11.1% en mujeres y 7.5% en varones (Fundación Alzhéimer España, 2012).

A modo de resumen en cuanto a la epidemiología podemos decir que muchos investigadores siguen diciendo que el conocimiento de la enfermedad es imperfecto. Algunos autores saben que en las personas de más de 85 años, la demencia y el deterioro cognitivo son comunes y que la incidencia de la demencia sigue aumentando en los grupos de mayor edad (Reitz, Brayne y Mayeux, 2012).

Ahora que sabemos qué es la enfermedad de Alzhéimer y su incidencia sobre la población, para llegar a comprenderla mejor también debemos saber qué es lo que ocurre en el Sistema Nervioso Central para que se produzca la enfermedad.

El Sistema nervioso (SN) es un conjunto de órganos que regula e integra las actividades de las distintas partes del cuerpo. Recibe la información, la selecciona, y organiza y elabora una respuesta (Martin, 2004). El Sistema nervioso central (SNC) se divide en: Encéfalo (cerebro, cerebelo, tronco encéfalo y diencéfalo), y Médula Espinal. A nivel del funcionamiento; el SNC (Sistema Nervioso central) a su vez, se divide en 3 zonas: zona media, zona límbica y zona supralímbica (ver figura 1). La **zona media** está poco mielinizada y en ella las neuronas se organizan en disposiciones nucleares. Incluye tronco cerebral, hipotálamo, tálamo medial, amígdala, y parte de la corteza insular e interviene en el ciclo de vigilia-sueño y de la homeostasis del organismo y funciones vegetativas. La **zona límbica** está más mielinizada y las neuronas empiezan a formarse en láminas. Estas formaciones sustentan la coordinación motora, posturas, expresión facial, vocalización, gestos, control motor; e interviene en la memoria, motivación,

humor y la experiencia de estados emocionales. La **zona supralímbica** engloba todo el neocórtex, bien mielinizada tiene la precisión motora, lenguaje, praxias y gnosias. La lesión de una estructura anatómica puede acompañarse de déficits en una sola área cognitiva o afectar a múltiples procesos o incluso no tener repercusión cognitiva o en la conducta (González et al., 2009).

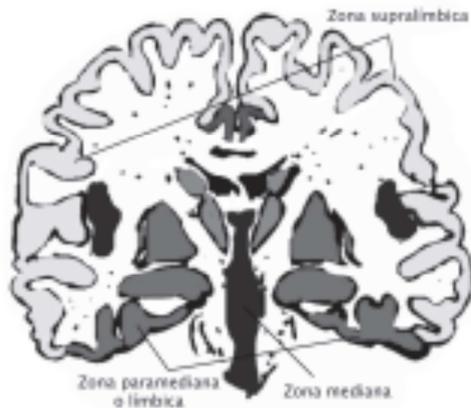


Figura 1 Representa 3 partes del Sistema Nervioso Central: zona mediana en el centro, zona límbica en los extremos de la parte inferior, y zona supralímbica en el extremo de la parte superior y lateral (González et al., 2009).

Con respecto a la neurobiología de la enfermedad, las alteraciones anatomopatológicas cerebrales aparecen de forma global y difusa en fases avanzadas. En la enfermedad de Alzheimer hay atrofia, pérdida de peso, disminución de la superficie de las circunvoluciones y aumento de los surcos. Se identifican placas seniles, degeneración neurofibrilar y pérdida neuronal secundaria (González et al., 2009). Las características neuropatológicas de la enfermedad de Alzheimer son los ovillos neurofibrilares y las placas beta-amiloide (AB). Incluyendo placas “difusas” y “neuríticas” que son denominadas como “**placas seniles**” (Nelson, Alafuzoff, Bouras, Braak, Bigio, Cairns et al., 2012).

Hay dos tipos de placas seniles, “**difusas**” y “**neuríticas**”. Las placas difusas son acúmulos protéicos extracelulares cuya proteína es la proteína amiloide B (A-B) de 42 residuos. Aparecen en el envejecimiento normal y se consideran que no son tóxicas sobre el SNC. Por el contrario, las placas neuríticas están formadas por A-B de 40 y 42 residuos con estructura fibrilar con un núcleo amiloide atravesado por prolongaciones

nerviosas y rodeadas por una corona de astrocitos y microgía, formadas por un solo núcleo amiloide (González et al., 2009) (ver figura 2).

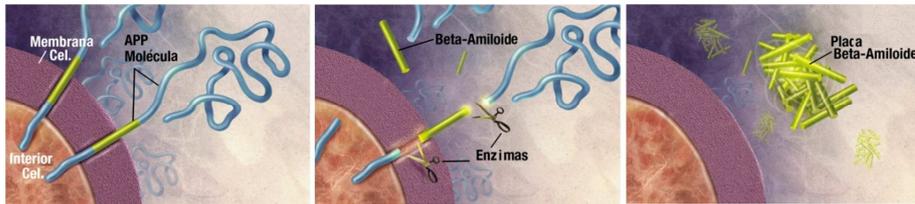


Figura 2. Placa beta-amiloide (González et al., 2009).

Los ovillos neurofibrilares no son específicos de la enfermedad de alzhéimer; de hecho se encuentran en muchas enfermedades del cerebro. Tanto la densidad como la localización neuroanatómica de los ovillos neurofibrilares son parámetros importantes en la enfermedad (Nelson et al., 2012). En contraste, las placas beta amiloide se encuentran en una alta proporción en personas de edad avanzada, pero no son universales. Después de explicar qué dos factores influyen, se observa cuál puede ser el principal hecho en la enfermedad: **la producción excesiva y el depósito de la proteína A- β** . Se considera que la enfermedad de Alzhéimer es una “amiloidosis” (González et al., 2009) (ver figura 3).

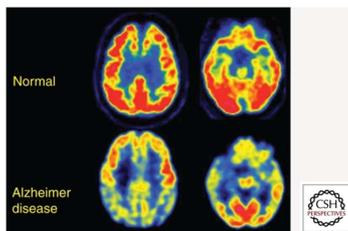


Figura 3. Imagen de un control con un sujeto normal y de un paciente con Alzhéimer leve (Nelson et al., 2012).

Los **factores de riesgo** pueden estar asociados con la etiología o con el resultado de una enfermedad. Varios factores de riesgo se han asociado con la demencia; riesgos vasculares, enfermedad isquémica del corazón, o derrame cerebral. La diabetes, hipertensión, fumar, la obesidad también tienen relación para aumentar el riesgo de demencia (Reitz et al., 2012). Entre estos factores de riesgo, también encontramos los compuestos “organofosforados”; ampliamente extendidos en la agricultura como plaguicidas, los cuales desarrollaremos posteriormente.

- **Enfermedad cerebrovascular:** existen varios mecanismos a través del cual un ICTUS podría conducir al deterioro cognitivo y a la enfermedad de alzhéimer. En primer lugar, el accidente cerebrovascular puede conducir directamente a daños de las regiones del cerebro en función de memoria, tales como el tálamo y algunas proyecciones corticales (Reitz et al., 2012).
- **Presión arterial:** no se conoce mucha información acerca de este parámetro. En la mediana edad la presión arterial elevada aumenta el riesgo de deterioro cognitivo, demencia y enfermedad de alzhéimer. Debido a la disminución de la integridad vascular de la barrera hematoencefálica, lo que resulta una extravasación de proteínas en el tejido cerebral (Reitz et al., 2012).
- **Diabetes tipo II:** en los casos de un nivel alto de insulina acompañante a la diabetes, la insulina puede competir con los AB para la enzima que degrada la insulina, obstaculizando de este modo los AB en el cerebro (Reitz et al., 2012).
- **El peso corporal:** los primeros estudios que examinaron la distribución de la grasa y la disfunción cognitiva; mostraron que un IMC bajo o bajo peso pueden ser factores de riesgo para la demencia. Pero estudios posteriores también lo relacionaron con el peso excesivo (Reitz et al., 2012).
- **Fumar:** hay varios estudios, pero no se sabe a ciencia exacta sobre cómo puede repercutir (Reitz et al., 2012).
- **Estrés psicológico:** la evidencia de los estudios con roedores sugiere que el estrés psicológico crónico puede alterar la morfología del cerebro; y como resultado ejerce un efecto perjudicial sobre la función cerebral; incluyendo la memoria (Reitz et al., 2012).
- **Organofosforados:** Se denominan insecticidas organofosforados (OP) aquellas sustancias orgánicas derivadas de la molécula del ácido fosfórico que contienen carbón. Son inhibidores de la acetilcolinesterasa utilizados como insecticidas. Forman parte de los insecticidas “de contacto” al absorberse por intermedio de los lípidos del caparazón de los insectos (Doherty, 2005).

Los compuestos organofosforados

Los **compuestos organofosforados** están omnipresentes en todo el medio ambiente y su uso indebido hace que pueda haber una toxicidad severa. Éstos tienen una serie de sustancias tóxicas que se utilizan en la agricultura así como en el hogar para matar

plagas (Doherty, 2005). A pesar de su comienzo bélico como armamento químico, el uso de los organofosforados tiene otros usos: como agentes terapéuticos (Abou-donia, 1992); en el tratamiento de enfermedades donde la función colinérgica es inadecuada (Giacobini, 2000); en industria (Abou-donia, 1992), y en el ámbito doméstico como antiparásitos (Hartman, 1995). Pero su uso más extendido es como **plaguicidas en la agricultura** (López Granero, 2013).

En este sentido la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2007) estima en 3 millones de personas las intoxicadas al año por plaguicidas y pueden ser de la siguiente manera:

- Respiratorias: típico de intoxicaciones profesionales en relación con el uso de aerosoles y fumigación (Carod Benedico, 2002). Podrían llamarse “ocupacionales”, ya que ocurren en el ámbito laboral; se producen sobre todo en las zonas de agricultura (Colosio, 2010; Litchfield, 2005).
- Digestivas: intentos suicidas e intoxicaciones involuntarias (Carod Benedico, 2002).
- Cutáneo-mucosas: En relación con exposiciones laborales (Carod Benedico, 2002).

Los organofosforados pueden penetrar en el organismo por todas las rutas de absorción posibles, incluyendo piel, pulmones, tracto gastrointestinal y tejido conjuntivo (Hartman, 1995).

El principal mecanismo de acción, pero no el único, es la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (AChE), responsable de degradar la acetilcolina (ACh). Esta inhibición produce acumulación de ACh en el espacio sináptico y sobreactivación de los receptores colinérgicos. Fruto de esta sobreestimulación de los receptores se produce la sintomatología aguda característica como espasticidad o ataxia (López-Granero, 2013).

No obstante también a largo plazo se encuentran alteraciones cuyo mecanismo de acción es aún desconocido (López-Granero, 2013). Algunas de estas complicaciones crónicas son: (Carod Benedico, 2002).

- Neuromusculares: polineuropatía distal y parestesias.
- Cardiotoxicidad: cambios electrocardiográficos con patrón isquémico.
- Desórdenes menstruales, aumento del riesgo de aborto, etc.

- Neuropsicológicas: trastornos de conducta, memoria o estado de ánimo. Alteraciones electroencefalográficas.
- Digestivas: dispepsias, gastritis, etc.
- Respiratorias: irritación de la vía aérea.
- Dermatitis de contacto secundaria al efecto irritativo de los organofosforados o como reacción alérgica.

A largo plazo también se han observado alteraciones cognitivas y conductuales, como problemas de memoria o un incremento en impulsividad; además de algunos procesos relacionados con la neurodegeneración y el **estrés oxidativo** (López-Granero, 2013).

El estado de estrés oxidativo juega un papel importante en la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas tales como el Alzheimer o el Parkinson. Se ha observado un incremento de marcadores de daño oxidativo, dando lugar a un déficit de defensas antioxidantes así como disminución en la eficiencia de los mecanismos de reparación de ADN, proteólisis y pérdida de regulación del sistema inmune que contribuyen al aumento del estrés oxidativo y que llevan al daño cerebral progresivo. La activación del sistema inmune contribuye a limitar el proceso de daño; no obstante la pérdida de su regulación hace que se contribuya a una condición patológica manteniendo un proceso de destrucción celular progresivo como ocurre en las enfermedades neurodegenerativas (Angoa-Pérez y Ribas-Arancibia, 2007). Peinado y colaboradores (2000) vieron que varios factores, entre ellos el estrés oxidativo como consecuencia del elevado metabolismo oxidativo que tiene lugar en las neuronas. Estas sustancias tóxicas formadas por radicales libres se acumulan en las células del tejido nervioso provocando daños irreparables. Así, aquellas zonas cerebrales donde abundan estas sustancias, son las más susceptibles de padecer ataques oxidativos, los cuales son desencadenantes de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer.

Según un estudio llevado a cabo por Hayden y colaboradores (2010), la exposición a plaguicidas aumenta el riesgo de padecer Alzheimer en la vejez. Estos autores escogieron una muestra de una comunidad agrícola que se sometieron a diversos test en los que tenían que hablar sobre su trabajo en el campo y la exposición a compuestos. De éstos, 500 desarrollaron principios de demencia y 344, Alzheimer. Por lo tanto, observaron que la exposición a plaguicidas a largo plazo podía dar como resultados efectos tóxicos y duraderos sobre el Sistema Nervioso Central. En este sentido Porta y

colaboradores (2008), que se basaron en un análisis en España, observaron que la mayoría de la población está en contacto con compuestos tóxicos, también denominados compuestos tóxicos persistentes (CTP) y que pueden producir o contribuir a aumentar el riesgo de enfermedades neurológicas tales como el Parkinson o Alzheimer. Por lo que no se obtuvo un resultado concluyente, para poder determinar si los organofosforados tóxicos influyen en enfermedades neurodegenerativas.

Lukaszewicz (2007) utilizó ratas de laboratorio, a las cuales inyectó por vía subcutánea un organofosforado para ver cómo actuaban las enzimas antioxidantes cerebrales en ratas intoxicadas por clorfenvinfos. La inyección a largo plazo produjo un cambio del estado oxidativo cerebral, dando lugar a un estado neuropatológico. También en animales, Ruiz-Muñoz, Nieto-Escamez, Aznar, Colomina y Sánchez-Santed (2011) observaron esta relación entre organofosforados y neurodegeneración. Estos autores encontraron un aumento de péptido beta-amiloide en ratones tratados con clorpirifos, un tipo de organofosforado.

Parrón, Requena, Hernández y Alarcón (2011), estudiaron la influencia a largo plazo de la exposición ambiental a plaguicidas desarrollando enfermedades neurodegenerativas y sus mecanismos patológicos subyacentes. Dicho estudio se llevó a cabo en España, concretamente Andalucía, clasificando las zonas altas y bajas de exposición a plaguicidas del medio ambiente basadas en el número de hectáreas dedicadas a la agricultura intensiva. Un total de 17429 casos fueron obtenidos de los registros hospitalarios entre 1998-2005, la tasa de prevalencia y el riesgo de padecer Alzheimer fue mayor en aquellas áreas con mayor uso de plaguicidas. Por lo que concluyeron que la exposición a pesticidas medioambientales afecta a la salud humana mediante el aumento de ciertos desórdenes neurológicos.

Doherty (2006), en su estudio, hizo un seguimiento y test de diversos organofosforados, en los que detectó productos químicos fuertes inductores de neuropatogénesis. Estos organofosforados inducían a una neuropatía retardada, que es la única enfermedad neurodegenerativa humana asociada a plaguicidas. Aunque los datos han permitido sugerir que los plaguicidas podrían ser factores de riesgo para enfermedades como el Alzheimer, vieron que no existen aún protocolos específicos para evaluar este síndrome.

Finalmente, Nelson y sus colaboradores (2012) realizaron una revisión de numerosos estudios que han relacionado la neuropatología observada en la enfermedad de Alzheimer (como las placas de beta-amiloide y los ovillos neurofibrilares), con el deterioro cognitivo. Las conclusiones a las que llegaron fueron que las placas beta-amiloide juegan un papel fundamental en la patogénesis de la enfermedad, aunque la severidad de los síntomas depende los ovillos neurofibrilares. Por tanto, podríamos concluir que si la presencia de beta-amiloide se considera fundamental para el desarrollo de Alzheimer, que los organofosforados provoquen un aumento de estas placas (Ruiz-Muñoz et al., 2011), los sitúa como un factor de riesgo para el desarrollo de dicha enfermedad.

Durante el desarrollo del trabajo, hemos visto que diversos estudios, tanto en animales como en humanos, que muestran que los organofosforados están relacionados con enfermedades neurodegenerativas. El mecanismo por el cual se produce esta afectación es aún desconocido, aunque parece implicar un aumento del estrés oxidativo. Sin embargo, nos faltan muchos más estudios para llegar a esta conclusión de manera definitiva, relacionándolo con la enfermedad de Alzhéimer. Investigaciones futuras que resuelvan esta incógnita nos permitirá elaborar, como profesionales sanitarios, programas preventivos.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Alzhéimer, como hemos visto, es un trastorno neurodegenerativo relacionado con la edad, caracterizada clínicamente por la pérdida progresiva de la memoria y las funciones cognitivas, lo cual resulta una demencia severa; donde diferentes partes del cerebro se atrofian. La etiología aún es desconocida pero un factor importante de desarrollo de la enfermedad son los organofosforados, ya que inhiben a la acetilcolinesterasa y además un punto muy importante es que producen estrés oxidativo en el organismo, lo cual lleva a que se produzcan efectos tóxicos que conducen a una destrucción celular progresiva con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como el Alzhéimer.

Como profesionales sanitarios, tenemos que conocer en qué consiste la enfermedad de Alzhéimer, así como los factores que pueden causarla, la sintomatología que estos pacientes van a desarrollar; ya que somos nosotros los que pertenecemos al área de

salud, y por tanto uno de nuestros deberes es hacer una promoción de la salud y prevención de la enfermedad, así que tenemos que saber todas las causas para poder ayudar como profesionales de la mejor manera posible y holísticamente.

Dada la dependencia originada por el Alzheimer, la atención que como sanitarios tenemos que dar no es solo hacia el afectado, si no también hacia sus familiares y cuidador principal. Pero para poder reducir la incidencia de Alzheimer, tenemos que ser capaces de controlar los factores que la producen, como uno de ellos, los organofosforados. Vivimos en un país con la agricultura como principal medio donde trabaja una gran parte de la población, y por tanto, la exposición a plaguicidas, no es algo que podamos ocultar; si no que está ahí presente y la mayoría de la población trabaja sin tener conocimientos del grado de peligro a largo plazo, que la exposición a plaguicidas les puede suponer; aparte de no saber toda la información, también se trabaja sin un equipo de seguridad adecuado, con lo que volvemos al mismo problema, y si estamos apreciando que los compuestos organofosforados se relacionan directamente con problemas neurodegenerativos al aumentar el estrés oxidativo, pues nuestro trabajo profesional se tiene que basar en dar educación, por ejemplo, a través de cursos o programas de prevención de riesgos laborales, educación para la salud en el ámbito de la agricultura. Tenemos que proporcionar toda la información posible y captar a toda aquella población que trabaja en ese ámbito para reducir cualquier problema causado por plaguicidas, en este caso, el Alzheimer.

No obstante, en la actualidad, no hay una formación específica de profesionales de enfermería con respecto a los cuidados hacia personas con Alzheimer; por lo que sería también muy importante que además de intentar reducir los efectos que la puedan producir, también es necesario una formación continua a enfermeros que cuidan de ancianos con la enfermedad, y guían a los cuidadores y familiares. Como profesionales tenemos una gran importancia tanto desde la Atención primaria como la especializada.

BIBLIOGRAFÍA

- Abou-Donia, M. B. (1992). Pesticides. En M. B. Abou-Donia: *Neurotoxicology*. CRC Press. Boca Raton. 437-478.
- Angoa-Pérez, M., & Rivas-Arancibia, S. (2007). Estrés oxidativo y neurodegeneración: ¿causa o consecuencia?. *Arch neurcién*, 12, 45-54.
- Bjorlig, M., Handersen, H. R., & Gradjean, P. (2008). Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe. *Environ Health*, 7, 1-22.
- Carod-Benedico, E. (2002). Insecticidas organofosforados. De la guerra química al riesgo laboral y doméstico. *Medifam*, 12. 333-340.
- Colosio, C., Vellere, & F., Moreto, A. (2010). Epidemiological studies of anticholinesterase pesticide poisoning: global impact. En T. Satoh; R. C. Gupta: *Anticholinesterase pesticides*. John Wiley & Sons. New Jersey. 343-355.
- Doherty, J. D. (2006). Screening pesticides for neurophatogenicity. *Journal of Biomedicine and biotechnology*, 10, 1-13.
- Gicobini, E., (2000). Cholinesterase inhibitors stabilize Alzheimer's disease. *Annals of the New-York academy of sciences*, 920, 321-7.
- González-Rodríguez, V. M., Marín-Ibáñez, A., Mateos-González, A., & Sánchez-Vázquez, R. (2009). Alzhéimer y otras demencias. *Guía de buena práctica clínica*, 2, 13-36.
- Hartman, D. E. (1995). Pesticides. *Neuropsychological toxicology, New-York & London*, 327-348.
- Hayden, K. M., Norton, M. C., Darcey, D., Ostbye, T., Zandi, P. P., Breitner, J. C. S., & Welsh-Bohmer, K. A. (2010). Occupational exposure to pesticides increases the risk of incident Alzheimer disease. *The cache county study, Neurology*, 74, 1524-1530.
- Litchfield, M. H. (2005). Estimates of acute pesticide poisoning in agricultural workers in less developed countries. *Toxicological Reviews*, 24, 271-278.
- López-Granero, C. (2013). Organofosforados: consecuencias moleculares y comportamentales a corto y a largo plazo. *Tesis doctoral*.
- Lukaszewicz-Hussain, A. (2008). Subchronic intoxication with chrolfenvinphos an organophosphate insecticide, affects rat brain antioxidative enzymes and glutathione level. *Departament of toxicology, medical university of Bialystok*, 46, 82-86.

- Martin, J. H. (2004). El sistema límbico. *Neuroanatomía* (pp. 447-476). Madrid: Prentice Hall.
- Nelson, T. P., Alafuzoff, I., Bigio, H. E., Bouras, C., Braak, H., Cairns, N. J., Castellani, R. J., Crain, B. J., Davies, P., Del Tredici, K., Duyckaerts, C., Frosch, M. P., Haroutunian, V., Hof, P. R., Hulette, C. M., Hyman, V. T., Iwatsubo, T., Jellinger, K. A., Jicha, G. A., Kövari, E., Kukull, W. A., Leverenz, J. B., Love, S., Mackenzie, I. R., Mann, D. M., Masliah, E., Mcke, A. C., Montine, T. J., Morris, J. C., Schneider, J. A., Sonnen, J. A., Thal, D. R., Trojanowski, J. Q., Troncoso, J. C., Wisniewski, T., Woltjer, R. L., & Beach, T. G. (2012). Correlation of Alzheimer disease Neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol*, 71, 362-381.
- Peinado, M. A., Del Moral, M. L., Esteban, F. J., Martínez-Lara, E., Siles, E., Jiménez, A., Hernández-Cobo, R., Blanco, S., Rodrigo, J., & Pedrosa, J. A. (2000). Envejecimiento y neurodegeneración: bases moleculares y celulares. *Rev neurol*, 31, 1054-1065.
- Parrón, T., Requena, M., Hernández, H. F., & Alarcón, R. (2011). Association between environmental exposure to pesticides and neurodegenerative diseases. *Toxicology and applied pharmacology*, 256, 379-385.
- Porta, M., Puigdoménech, E., Ballester, F., Selva, J., Ribas-Fitó, N., Domínguez-Boada, L., Martín-Olmedo, P., Olea, N., Llop, S., & Fernández, M. (2008). Estudios realizados en España sobre concentraciones en humanos de compuestos tóxicos persistentes. *Gaceta sanitaria*, 22, 248-266.
- Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2012). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 7, 137-152.
- Romano, M. F., Nissen, M. D., Del Huerto Paredes, N. M., & Parquet, C. A. (2007). Enfermedad de Alzhéimer. *Revista de postgrado de la Vía Cátedra de Medicina*, 75, 9-12.
- Ruíz-Muñoz, A. M., Nieto-Escamez, F. A., Aznar, S., Colomina, M. T., & Sánchez-Santed, F. (2011). Cognitive and histological disturbances after chlorpyrifos exposure and chronic AB(1-42) infusions in Wistar rats. *Neurotoxicology*, 32, 836-844.
- Slotkin, T., & Seidler, F. J. (2010). Oxidative stress from diverse developmental neurotoxicants: antioxidants protect against lipid peroxidation without preventing cell loss. *Neurotoxicol Teratol*, 32, 124-131.
- Williamson, J., Goldman, J., & Marder, K. S. (2009). Genetic aspects of Alzheimer disease. *Neurologist*, 15, 80-86.
- Selmes, M. A. (2012) Fundación Española de Alzhéimer.