

PARKINSON Y PESTICIDAS.

**CRISTINA GARCÍA MARTÍNEZ.
UNIVERSIDAD DE ALMERIA.
MÁSTER EN SALUD MENTAL.**



UNIVERSIDAD DE ALMERÍA

Trabajo dirigido por: Diana Cardona.

ÍNDICE:

INTRODUCCIÓN..... PÁG 3.

ENFERMEDAD DE PARKINSON..... PÁG 4.

RELACIÓN ENTRE PARKINSON Y PESTICIDAS..... PÁG18.

CONCLUSIOES Y FUTURAS CONSIDERACIONES..... PÁG 24.

PROPUESTA DE INVESTIGACIÓN..... PÁG 27.

BIBLIOGRAFIA..... PÁG 30.

INTRODUCCIÓN.

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común, después de la enfermedad de Alzheimer. Las enfermedades neurodegenerativas son la consecuencia de anormalidades en el proceso de ciertas proteínas que intervienen en el ciclo celular, lo que da lugar al acúmulo de las mismas en las neuronas o en sus proximidades, disminuyendo o anulando sus funciones. Es decir, las proteínas defectuosas se acumulan cuando los mecanismos celulares para su eliminación son ineficaces, entonces, cuando las proteínas específicas de cada circuito celular son procesadas de forma inadecuada se produce el mal funcionamiento de las diferentes clases de neuronas y las consiguientes manifestaciones de la enfermedad. Por tanto, las enfermedades neurodegenerativas son procesos crónicos y progresivos y están caracterizadas por pérdidas selectivas y simétricas de neuronas en los sistemas motor, sensorial y cognitivo. Además de la enfermedad de Parkinson, algunas enfermedades neurodegenerativas son el Alzheimer, Esclerosis lateral amiotrófica y la Enfermedad de Huntington, entre otras. (1)

El objetivo principal de este trabajo de fin de máster es realizar una revisión teórica para indagar en las relaciones existentes entre Parkinson y pesticidas. Trata por tanto, de una revisión bibliográfica que parte de la hipótesis de que los pesticidas son un factor de riesgo que puede crear degeneración de las neuronas dopaminérgicas creando un síndrome parquinsoniano crónico.

Este trabajo va a constar de 4 partes, una parte en la que explicaré todo lo relacionado con el Parkinson, una segunda parte en la que indagaré en los pesticidas y su relación con el Parkinson, una tercera parte en la que incluiré una revisión de artículos de investigación sobre esta temática y una cuarta parte que sería una propuesta de investigación futura.

Conviene destacar que la exposición a los pesticidas es sólo uno más de los factores de riesgo de la enfermedad de Parkinson, ya que la causa de la enfermedad de Parkinson es multifactorial e implica factores de riesgo genético, ambientales y sensibilidad a agentes, etc. No obstante, entre las exposiciones ambientales, existe una asociación epidemiológica entre pesticidas y Parkinson, fuertemente apoyadas por datos experimentales y epidemiológicos que describiré en el presente trabajo.

ENFERMEDAD DE PARKINSON.

La enfermedad de Parkinson fue descrita originalmente en 1817 por James Parkinson en el Clásico “Ensayo sobre la Parálisis que Tiembla”. Todos los signos cardinales de la enfermedad de Parkinson están relacionados con la disfunción y temblor motor en descanso, bradiquinesia, rigidez y reflejo de daño postural. Otras de las manifestaciones incluyen síntomas psiquiátricos como la ansiedad y depresión, hipotensión, estreñimiento, parestesia, calambres, disfunción olfativa y dermatitis serborreico. Conforme la enfermedad va progresando, la capacidad de las habilidades cognitivas puede aparecer disminuida. (2) Los síntomas descritos en el Parkinson por lo general, también pueden ser componentes de los síntomas de otras patologías.

El término “parkinsonismo” es típicamente usado para síndromes con etiología sabida, como parkinsonismo debido a heridas isquémicas, exposición a toxinas o medicaciones neurolépticas. La principal razón asociada al déficit motor de la enfermedad de Parkinson es la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la Sustancia Negra que conduce a la pérdida de dopamina en el núcleo Estriado. Los síntomas no se desarrollan hasta que aproximadamente el 50-60% de las neuronas de la sustancia Negra se hayan perdido y sobre el 80-85% del contenido de dopamina del núcleo Estriado esté agotado. En el Parkinson las neuronas catecolaminérgicas y serotoninérgicas también pueden degenerarse. Por otro lado, en el Parkinson encontramos los cuerpos de Lewy, son cuerpos de inclusión que contienen muchas proteínas diferentes y están presentes principalmente en las neuronas que sobreviven (3,4). La identificación de varios genes relacionados con la enfermedad de Parkinson también ha proporcionado pistas sobre los complicados mecanismos moleculares de su patogénesis. Todo esto lo detallaré más a fondo a continuación.

INICIO Y DATOS CLÍNICOS.

Se calcula que en España hay unos 70.000 enfermos, si se estima una incidencia de 16/100.000 personas y una prevalencia de 1000/1000000 personas. La edad media de comienzo es en torno a los 55 años y la mayoría de los enfermos tienen entre 50 y 80 años de edad. Su curso es progresivo y el proceso aumenta la mortalidad.(1)

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por una lenta aparición de modo asimétrico(clínicamente su inicio es focal afectando una extremidad) de cuatro elementos

principales: temblor en reposo, bradicinesia, rigidez y alteraciones de los reflejos posturales. Además, hay numerosas manifestaciones tanto motoras como cognitivas, autonómicas y sensoriales. A continuación describiré brevemente estos síntomas característicos (2, 3, 4):

1.- **Temblor:** Presente a menudo en estadios precoces de la enfermedad. Se caracteriza por ser un temblor de reposo asimétrico de las manos, que sin embargo, disminuye al mantener una postura. Afecta principalmente a manos y pies, aunque también afecta con frecuencia a cara (labios, mueca de conejo), la mandíbula y los músculos de la lengua. El temblor de las manos produce la característica “cuenta de monedas” que se produce por la postura de la mano, con la muñeca flexionada, dedos extendidos, pulgar aducido. Suele comenzar por un brazo y posteriormente afectar al brazo contralateral o a la pierna.

2.- **Bradicinesia:** Es el componente más incapacitante de la enfermedad, afectando principalmente a la cara y los músculos axiales, lo cual, en combinación con el temblor y la rigidez, hace que tareas simples como escribir, vestirse o abrocharse botones se conviertan en imposibles. Se produce un enlentecimiento progresivo de los movimientos voluntarios, particularmente en la iniciación de determinados movimientos como pasear, girarse en la cama, y de la destreza manual, que conduce a la micrografía. Típicamente la marcha es “a pequeños pasos”. La última expresión de la bradicinesia es el llamado “Bloqueo o congelación”, donde el paciente repentinamente se queda enganchado en el sitio, incapaz de dar un paso adelante, como si los pies estuvieran pegados al suelo. Este hecho típicamente ocurre cuando el paciente se levanta de una silla, intenta cambiar de dirección mientras camina o cambia de una superficie a otra (atravesar puertas).

3.- **Rigidez (o hipertonía parkinsoniana):** en la enfermedad de Parkinson están rígidos todos los músculos de las extremidades afectadas, produciendo aumento de tono a lo largo de todo el movimiento pasivo de la extremidad, por lo que se ha comparado con la sensación que se tiene al doblar una barra de plomo (rigidez plástica). En la mayoría de pacientes hay una disminución fásica del tono, produciendo una rigidez en rueda dentada, que se nota mejor cuando se flexiona y se extiende pasivamente , o supinando y pronando la muñeca del paciente.

4.- **Alteración de reflejos posturales:** con la progresión de la enfermedad los pacientes se sienten inestables, y se dan cuenta de los constantes ajustes posturales

imperceptibles, y que normalmente ocurren. Tienen dificultad para mantenerse de pie en posición recta, y cuando intentan caminar hacia delante, la cabeza y el tronco se mueven desacompañados con los pies, que son incapaces de seguirlos para evitar la caída, que puede ser grave al caer los pacientes a plomo al inicial, y volver a repetir el proceso completo. Las tareas sencillas como volverse en el aseo para alcanzar la toalla acaban en caídas. Cualquier maniobra en espacios reducidos pueden terminar en problemas. Entrar y salir de la bañera, a menos que haya algo en lo que apoyarse, puede ser completamente imposible.

Otros síntomas de la Enfermedad de Parkinson (5):

– **Trastornos del habla:** la disartria del paciente parkinsoniano es hipocinética y se combina con una hipofonía.

– **Alteraciones autonómicas:** la hipotensión ortostática (caída de la presión arterial sanguínea que viene como resultado después de que una persona haya estado de pie un tiempo prolongado o cuando se pone de pie después de haber estado sentado o acostado), impotencia, estreñimiento, seborrea y alteraciones de la regulación térmica son también datos tardíos de esta enfermedad y que además indica claramente la extensión del proceso patológico fuera de los límites de los ganglios basales y del sistema motor.

– **Trastornos del sueño:** son muy frecuentes en la enfermedad de Parkinson. Consisten inicialmente en una alteración del ritmo, pero posteriormente es un insomnio que se debe a diferentes causas; falta de movilidad, depresión, acatisia (incapacidad para mantenerse quieto, acompañado de una sensación de intranquilidad nivel corporal, sin llegar a la angustia), mioclonus nocturno (contracción muscular que produce sacudidas repetidas de las extremidades durante el sueño), síndrome de piernas inquietas (trastorno neurológico que afecta a la calidad del sueño al experimentar sensaciones desagradables en las piernas como si un insecto caminara por las piernas, hormigueo, sensaciones distérmicas de quemazón y frío, tirantez, dolor, etc). Otros problemas son sueños vividos, vocalizaciones nocturnas, excesiva somnolencia diurna. A veces estos problemas se relacionan con la medicación, sobre todo los sueños vividos y pesadillas.

– **Depresión:** aproximadamente un 40% de los pacientes con enfermedad de Parkinson sufren depresión, inherente a la enfermedad de Parkinson, o reactiva. Desde los primeros momentos puede existir una depresión, a veces ansiedad y ocasionalmente una sensación de intranquilidad interior, junto con deseo de moverse sin poder estar quieto, es decir, una acatisia.

– **Demencia:** se produce en un 15-25% de los pacientes con enfermedad de Parkinson.

– **Alteraciones cognitivas:** es importante señalar la aparición de alteraciones cognitivas y de complicaciones psiquiátricas, en forma de estado confusional, alucinaciones y delirios, prácticamente siempre asociadas a los fármacos dopaminérgicos, pero también la demencia cortical afecta al menos a un 30% de los pacientes de larga evolución.

Por otra parte hay que hablar del progreso de la enfermedad de Parkinson el cual es un progreso neurodegenerativo lento. Los estudios calculan un empeoramiento de 5 puntos por cada año de enfermedad en la Escala Unificada de Valoración Clínica de esta enfermedad (VPDRS= Unified Parkinson Disease Rating Scale). Por ello, con independencia de la forma de comienzo, la inmensa mayoría de los pacientes presentan características clínicas muy similares, si se les examina completamente deprivados de medicación, al cabo de diez o 15 años de evolución de la enfermedad (5).

El carácter progresivo de la enfermedad de Parkinson se manifiesta, no sólo en la generalización de los signos cardinales de la enfermedad como son temblor en reposo, rigidez o acinesa, sino también en la aparición de fluctuaciones motoras y disquinesias en respuesta al tratamiento farmacológico, con la concomitante dificultad en encontrar un equilibrio terapéutico, y la aparición, al cabo de 5 – 10 años de evolución de otras manifestaciones neurológicas, entre las que destacan los trastornos de la marcha con desequilibrio, hipotonía y ronquera, sialorrea, estado depresivo, deterioro cognitivo, etc (5, 6, 7).

Para hablar del progreso y evolución de esta enfermedad es imprescindible mencionar que existe una enfermedad de Parkinson de inicio joven, esta es definida, como aquella enfermedad cuyos sistemas comienzan antes de los 45 años, los pacientes tienen algunas peculiaridades con respecto a otros (7):

- Predomina el Síndrome Rígido- Acinético con baja frecuencia del temblor como sistema inicial.
- Los síntomas sensitivos tempranos en miembros o en la espalda.
- Los síntomas autosómicos son frecuentes.
- También se presenta la distonía focal de inicio y la difusión de los síntomas de un hemicuerpo al otro es más rápida por lo que la asimetría de los signos motores es menor al cabo de pocos años.
- La incidencia de deterioro cognitivo es menor y la demencia sólo se observa en etapas tardías de la enfermedad.
- Por otra parte, el desarrollo de fluctuaciones motoras y discinesias tardías

(movimientos anormales e involuntarios como por ejemplo masticación repetida movimiento oscilatorio de la mandíbula o gesticulación facial, tanto la musculatura lisa como la estriada) más frecuentes y precoz inducido tras el inicio del tratamiento con Levodopa, (L-dopa) es el precursor metabólico de la dopamina y constituye uno de los medicamentos más eficaces de la enfermedad de Parkinson, del que hablaré posteriormente.

De otra manera, hay que tratar la Enfermedad de Parkinson desde una perspectiva etiológica. En este aspecto podemos diferenciar que desde la perspectiva clínica, la enfermedad de Parkinson se inicia como consecuencia de un déficit dopaminérgico relativamente focal, responsable de los síntomas de inicio de la enfermedad, extendiéndose el proceso neurodegenerativo del sistema dopaminérgico hasta su generalización. Pero desde un punto de vista más cuantitativo, este proceso podría resumirse en una pérdida progresiva de la síntesis y disponibilidad de la dopamina, cifrada en un 60% al inicio de la enfermedad, llegando hasta un 95% en los estadios finales (6).

Además, en los últimos años se ha reconocido que una alta proporción de pacientes con Enfermedad de Parkinson de inicio joven tienen la mutación del *gen parkina* (8), y recientemente se ha encontrado un nuevo locus en el cromosoma 1p35-36 (9), conocido como *parkina-6*, en familias con enfermedad de Parkinson de comienzo también joven (edad media de inicio 38 años). En ambos casos, el patrón hereditario es autosómico recesivo, pero el fenómeno es muy similar al de pacientes sin componente hereditario.

El mismo planteamiento se puede hacer para la forma dominante asociada al gen de la *alfa sinucleína* (9), cuya edad media de comienzo (46 años) está también claramente por debajo de la media de enfermedad de Parkinson esporádica.

Por tanto, la edad de comienzo de la enfermedad de Parkinson se convierte en una variable de gran importancia en la aparición y evolución del proceso degenerativo, ya que dependiendo de la edad sabremos si es debido al gen parkina-6 o al gen de la alfa sinucleína y por lo tanto un fuerte componente hereditario, con lo cual tenemos un factor indispensable para una posible detección precoz y actuación correspondiente. Por otro lado la aparición temprana del Parkinson también puede ser debido a la exposición aguda o crónica a agentes externos tóxicos como pueden ser los pesticidas, que más adelante desarrollaré. Por lo tanto, la Enfermedad de Parkinson no tiene causa única, existiendo casos familiares con anomalías genéticas conocidas anteriormente mencionadas y otros casos en los que una conjunción de factores genéticos y ambientales serían los responsables de la muerte celular. No obstante, e independientemente de la causa de origen la enfermedad progresa muy lentamente en algunos casos y en otros el curso es mucho más rápido. La

expectativa de vida promedio de un paciente con Parkinson de detección precoz, generalmente es la misma que para las personas que padecen la enfermedad de inicio tardío. Sin embargo, en las etapas tardías, la enfermedad puede causar complicaciones como ahogos, neumonías y caídas que pueden llevar a la muerte. La evolución de los síntomas de la enfermedad puede llevar 20 años o más. Sin embargo, en algunas personas la enfermedad evoluciona más rápidamente, pero no hay manera de predecir qué cursos seguirá en una persona u otra en particular. (9)

SUSTRATO ANATOMOPATOLÓGICO.

La lesión fundamental de la enfermedad de Parkinson recae en la parte compacta de la Sustancia Negra, situada en el mesencéfalo, y también está relacionada con los Ganglios Basales. Estos están formado por el Cuerpo Estriado (constituido por el Caudado y Putamen, que son contiguos), Globo Pálido, Sustancia Negra, Nucleo Subtalámico de Luys, y Tálamo Óptico, que no se incluye estrictamente como Ganglios Basales, pero tiene íntimas conexiones con estas estructuras. El Globo Pálido y el Putamen forman el Núcleo Lenticular. En la enfermedad de Parkinson se produce una desaparición progresiva de las neuronas dopaminérgicas del sistema nigroestriado(este sistema está formado por las neuronas que van desde la Sustancia Negra hasta el Cuerpo Estriado, pasando por todos los núcleos anteriormente mencionados), con despigmentación y consecuente gliosis, mientras que en las neuronas supervivientes se ven los cuerpos de Lewy, que posteriormente explicare más detenidamente. La degeneración axonal de las células dopaminérgicas procedentes del sistema nigroestriado, al llegar al Cuerpo Estriado explica la disminución de la dopamina en el Estriado y en el fallo de la transmisión dopaminérgica. Los Ganglios Basales tienen como función el mantenimiento de la postura del cuerpo y de las extremidades, la producción de movimiento espontáneo (como parpadeo) y automáticos que acompañan a un acto motor voluntario (como el balanceo de brazos al andar). Se sabe que existen fibras de la corteza motora que van a estos Ganglios Basales y fibras desde los Ganglios Basales a la Corteza motora (10).

Resumiendo la enfermedad de Parkinson, se caracteriza por una pérdida neuronal en la Sustancia Negra cerebral y por la presencia de los Cuerpos de Lewy en las neuronas todavía existentes.

A continuación describiré brevemente los signos histopatológicos de la enfermedad:

1.- A nivel de microscopio, se observa una **despigmentación de la Sustancia Negra Cerebral**. Se puede observar la pérdida de la Sustancia Negra de hasta al menos un 50 % con respecto al cerebro normal (10).



Figura 1: Disminución sustancia negra, debido a la destrucción de las neuronas dopaminérgicas en las fibras de la Sustancia Negra. Luc Jasmic, MD, PhD. Department of Neurosurgery at Cedars-Sinai Medical Center, Los Ángeles, Department of Anatomy at UCSF, San Francisco, CA. ADAM.

- La pérdida neuronal es preponderante a nivel de la región lateral y ventral de la Sustancia Negra, este patrón relativamente selectivo es diferente al observado durante el envejecimiento, donde se aprecia una pérdida preferente de las neuronas situadas en la zona medial. Por tanto, el proceso de muerte la población neuronal en la enfermedad de Parkinson no puede considerarse simplemente una acentuación de la pérdida neuronal asociada al envejecimiento normal (10).

2.- Por otra parte, los **Cuerpos de Lewy** constituyen el principal marcador histopatológico de la enfermedad de Parkinson, aunque, en realidad es también característico de otras tres enfermedades: la Demencia de cuerpos de Lewy, Enfermedad de Shy-Drager y la Disfagia por cuerpos de Lewy, relacionadas respectivamente por la presencia de estas inclusiones neuronales a nivel de la corteza, neuronas simpáticas de la médula espinal y núcleo dorsal motor del vago.

Concretamente en la enfermedad de Parkinson, los cuerpos de Lewy aparecen diseminados en muchas estructuras del sistema nervioso, tales como los núcleos catecolaminérgicos del tronco encefálico (locus ceruleus y Núcleo del Rafé), Núcleo Basal de Meynert (colinérgicos), núcleo pedúnculo pontino, hipotálamo, núcleo intermedio lateral

de la médula espinal, etc (10).

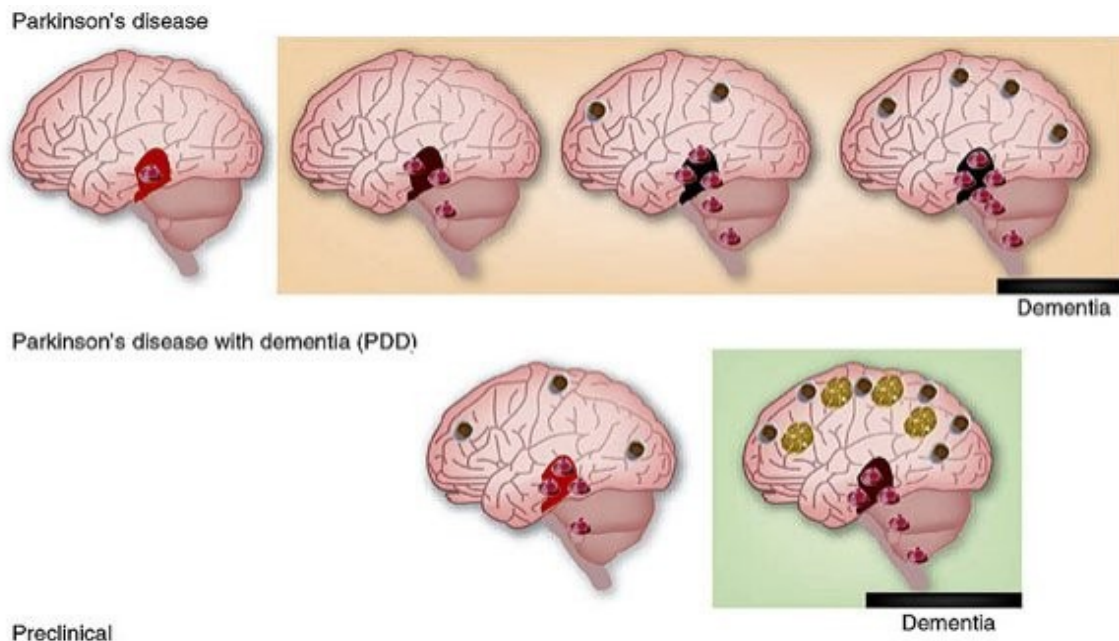


Figura 2: En esta imagen podemos observar la distribución de los Cuerpos de Lewy en la Enfermedad de Parkinson, podemos observar que se sitúan en la corteza, Médula espinal, núcleo dorsal motor del Vago, núcleo pedúnculo pontino, hipotálamo, núcleo intermedio lateral de la médula espinal, etc. Aarsland. D, Perry. R, Brown. A, et al. *Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study*. *Annals of Neurology*. 2005; 58: 773-776.

Los cuerpos de Lewy están compuestos por un elevado número de proteínas, entre las que destaca la alfa-sinucleína. El hecho de que la mayor parte de las proteínas que forman los cuerpos de Lewy se encuentran fosforilada y que la enzima superóxido dismutasa se encuentre presente dentro de los cuerpos, sugiere la implicación de mecanismos oxidativos en su formación. La ausencia de la proteína TAU en los cuerpos de Lewy aumenta la especificidad de estas inclusiones en relación con el origen de la enfermedad de Parkinson, dada la importancia de la proteína TAU en otras enfermedades neurodegenerativas, este factor está muy estrechamente relacionado con la aparición del Parkinson debido a la exposición de pesticidas.

También es importante destacar que la importancia etiopatogénica de los cuerpos de Lewy no está aclarada. En concreto, no se ha definido si representa neuronas en proceso de degeneración o si se trata de una respuesta reactiva a un proceso tóxico, siendo por tanto un mecanismo de defensa intracelular.(10)

ALTERACIONES BIOQUÍMICAS, APOPTOSIS, CAMBIOS METABÓLICOS Y EXOTOXICIDAD .

Como acabo de señalar, el proceso degenerativo de la enfermedad Parkinson se inicia aparentemente por la pérdida neuronal en la Sustancia Negra y la consecuente reducción en la concentración dopaminérgica en la región dorsolateral del Putamen. A continuación, voy a hablar de las alteraciones bioquímicas que van apareciendo a lo largo de la enfermedad de Parkinson.

Por una parte a medida que la enfermedad progresa, el déficit dopaminérgico abarca el Cuerpo estriado y la degeneración neuronal se extiende a otros núcleos y áreas cerebrales. El déficit inicial de dopamina conduce como consecuencia, a un aumento compensatorio en la síntesis dopaminérgica en las neuronas remanentes, reflejado en el incremento del cociente *ácido homovanílico/dopamina*, es decir, el ácido homovanílico es el principal metabolito terminal de la vía dopaminérgica, por lo que a través de un análisis de orina si encontramos un aumento del ácido homovanílico, lo que nos sugiere que existe un desequilibrio de este neurotransmisor, de esta manera un análisis de orina, puede ser una de las pruebas diagnósticas a realizar (11).

Paralelamente, concordando con la hipótesis de oxidación, el metabolismo de la dopamina genera radicales libres y *especies reactivas oxigenadas ("ROS")*, lo cual, unido a la reducción en la Sustancia Negra de varias enzimas peroxidativas, provoca un aumento en el estrés oxidativo y un exceso en la producción de radicales libres. En este sentido, cabe destacar la marcada reducción en los niveles de expresión de las principales enzimas antioxidantes, las *enzimas glutatión y superóxido dismutasa*, así como un aumento en la concentración de hierro y de la peroxidación lipídica (11).

Estos hallazgos pueden tener mayor importancia en el contexto de la probable existencia de déficit mitocondrial en la enfermedad, por lo tanto a continuación tratare la hipótesis mitocondrial de la enfermedad. Desde esta hipótesis se constata una reducción media del 37% en la actividad del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial en la Sustancia Negra, alteración relativamente específica y no presente en otros procesos neurodegenerativos frecuentes (12).

Una de las alteraciones principales es la puesta en marcha de la apoptosis durante la fase efectora es la reducción del potencial de membrana mitocondrial, fenómeno que ocurre unas 3-6 horas antes de la fragmentación de DNA nuclear y en paralelo ocurre con un aumento en la concentración de calcio intramitocondrial (12).

El potencial de membrana mitocondrial (-150mV) se mantiene dentro del rango

normal gracias a la actividad de los complejos I, III y IV de la cadena mitocondrial que activan la bomba de protones hacia el citoplasma generando un gradiente iónico. Pero un defecto en la producción energética conduce secundariamente a una caída del potencial de membrana que, cuando alcanza valores de aproximadamente -60mV , provoca la apertura del “poro de permeabilidad transicional (PTP)” y, en consecuencia, la liberación hacia el citoplasma de un alto número de moléculas de pequeño tamaño que actúan como señales proapoptóticas (12).

Paralelamente, dicho aumento en la permeabilidad de la membrana o apertura del poro mitocondrial da lugar a la salida hacia el citoplasma de agentes oxidativos (ROS), que aceleran la generalización de radicales libres y la peroxidación lipídica, provocando finalmente la condensación cromática. Por lo tanto, el problema principal de la enfermedad derivado de la apoptosis y el proceso neurodegenerativo de la enfermedad de Parkinson parece probable que no sea el principal mecanismo de muerte neuronal, por lo que su papel sería secundario a otros cambios metabólicos y un proceso llamado excitotoxicidad (13).

Hay que decir que el déficit dopaminérgico anteriormente definido, provoca una serie de modificaciones en los procesos de excitación-inhibición de los Ganglios Basales, lo que produce un aumento excesivo en la actividad del núcleo subtalámico (NST) y su proyección glutamatérgica excitadora, principalmente la del Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Sustancia Negra Reticulada y Sustancia Negra Compacta (13).

La característica fisiopatológica principal de la enfermedad de Parkinson es la hiperactividad del núcleo subtalámico y el consecuente aumento en la actividad inhibitoria eferente desde el Globo pálido interno y Sustancia Negra reticulada, que provoca una hipoactividad de las proyecciones motoras tálamo-cortical y del tronco-encefálico. Esta afirmación, está fundada en numerosos hallazgos experimentales, la existencia del aumento en la actividad mitocondrial y enzimática del Núcleo Subtalámico como consecuencia del déficit dopaminérgico no están del todo aclarado (14).

El modelo original de la organización funcional y fisiopatología de los Ganglios Basales (15), sugirió que la pérdida del tono dopaminérgico sobre todo en el núcleo estriado, provocaba un estado de hipoactividad del globo pálido externo, que, a su vez, conllevaba a la desinhibición del Núcleo Subtalámico. Recientemente, sin embargo, se ha mostrado que la hiperactividad del núcleo subtalámico precede la pérdida de terminales dopaminérgicas en el estriado y sobre todo, los cambios en la actividad neuronal del Globo Pálido Externo. Por ello, está cobrando creciente interés el estudio del control dopaminérgico directo del Globo Pálido y del Núcleo Subtalámico, así como otras fuentes de excitación a dicho núcleo, tales como el complejo parafascicular-centro mediano del Tálamo o el Núcleo Pedúnculo pontino

del tronco encefálico (16). La importancia del estado de hiperactividad del núcleo subtalámico radica principalmente en la presencia de una proyección glutamatérgica a la Sustancia Negra, así como el Área Ventrotesgmental que podría contribuir o de hecho jugar un importante papel en el proceso neurodegenerativo de la enfermedad de Parkinson.

A diferencia de otras enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Parkinson es la única entidad en la cual existe una hiperactividad glutamatérgica y una base anatomofuncional que sustente la alta posibilidad de un papel etiopatogénico de este mecanismo. Si así fuese, sería posible reducir la evolución progresiva de la enfermedad de Parkinson bloqueando el exceso de actividad glutamatérgica del núcleo subtalámico, bien por métodos farmacológicos o quirúrgicos (17).

ORIGEN DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

Durante décadas, desde el descubrimiento de la base patológica y neurológica de la enfermedad de Parkinson, se ha intentado entender su etiopatogenia a través de un único mecanismo, un origen infeccioso, metabólico, tóxico o genético dependiendo de las ideas imperantes en cada momento. Sin embargo, es mucho más probable y acertado decir que *el origen de la enfermedad de Parkinson sea multifactorial*, ya que el amplio espectro experimental y clínico de factores y causas que provocan degeneración de la Sustancia Negra así lo indican (18).

En la actualidad, se involucran un amplio número de *factores etiopatogénicos* en la enfermedad de Parkinson, entre éstos destacan (18):

- La susceptibilidad genética.
- Difusión mitocondrial.
- Alteraciones de la glía y su capacidad neuroprotectora.
- Aumento del estrés oxidativo.
- Acumulación de hierro.
- Aumento en la formación de productos glicosilados terminales.
- Excitotoxicidad.
- Tóxicos ambientales (pesticidas, contaminación ambientales, etc).

El reto de máxima importancia y urgencia en la actualidad es entender cuáles de estos

y otros muchos factores y mecanismos son primarios al inicio de la enfermedad o secundarios al proceso de muerte neuronal.

Por otra parte, conviene señalar la importancia de los *factores genéticos* (18) en el origen de la enfermedad de Parkinson, que en los últimos años ha aumentado espectacularmente, principalmente a partir de la descripción de **dos mutaciones** de las que hablé anteriormente:

- Gen de la proteína *alfa-sinucleína en el cromosoma 4* (18), estas mutaciones están asociadas a la enfermedad de Parkinson de presentación familiar con transmisión autosómica dominante, con inicio precoz en la segunda década de la vida y rápida progresión.

- Gen *parkin*, que es el encargado de codificar una proteína semejante a la ubiquitina (proteína reguladora, encargada del reciclaje de proteínas), este gen está localizado en el cromosoma 6 en familias con parkinsonismo juvenil autosómico recesivo en Japón (8) y más recientemente, en el cromosoma 1 en Italia (9).

- Además, otras mutaciones han sido asociadas con la enfermedad de Parkinson familiar han dado lugar a la localización en el cromosoma 2 (parkin 3) y en el cromosoma 4 (parkin 4) también en familias con predisposición autosómica dominante (19).

Algunas de estas familias presentan un cuadro clínico que sobrepasa los límites clínicos de la enfermedad de Parkinson, pero existen otras en las que el fenotipo de los pacientes es indistinguible de una enfermedad de Parkinson ideopática, por lo que hay que evaluar exhaustivamente a cada paciente (19, 20).

En este momento, es imprescindible concluir que es altamente probable que se sigan descubriendo mutaciones asociadas a la enfermedad de Parkinson con claro componente familiar, pero el verdadero reto en este sentido consiste en concretar y entender cuáles son los factores de susceptibilidad genética presentes en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson (21) y cómo se transmite. En este sentido, debe destacarse la posibilidad de que la mayor parte de mutaciones estén probablemente relacionadas con el sistema de degradación proteica asociada a la ubiquitina (22). En esta línea, se han realizado y se están realizando muchos trabajos de investigación dirigidos a demostrar que defectos en este sistema conducen a la agregación proteica que da lugar a los cuerpos de Lewy y , consecuentemente, a la muerte neuronal. Trabajos recientes, han demostrado la presencia de cuerpos de Lewy en un paciente con una nueva delección del gen parkin, apoya la posibilidad (23).

Por otro lado, para entender el origen de la enfermedad de Parkinson en la mayoría de pacientes, en quienes el componente genético probablemente es un factor predisponente pero no desencadenante, considero importante retomar el papel de los *mecanismos excitotóxicos*. En el estado Parkinsoniano hay un aumento en la generación de radicales libres que inicialmente se explicó en relación con los mecanismos dopaminérgicos. Sin embargo, un factor más determinante de esta situación de estrés oxidativo incrementado consiste en el exceso de actividad excitatoria glutamatérgica procedente del núcleo subtalámico que caracteriza el estado parkinsoniano (13, 15). Así, existe una correlación lineal entre actividad glutamatérgica y consumo de glucosa celular, por lo que es fácil predecir que en la enfermedad de Parkinson el déficit de dopamina produce, mediante el incremento en la excitación glutamatérgica, un estado de mayor demanda energética en las neuronas de la Sustancia Negra central. Es posible postular que la combinación de déficit en la producción de energía, secundario a la disfunción mitocondrial probablemente heredada y de hiperactividad glutamatérgica vía núcleo subtalámico, se combina para provocar una serie de anormalidades, tales como aumento del estrés oxidativo, fallo en la bomba de protones mitocondrial, incremento de la entrada de calcio intracelular, etc., que provocaría finalmente la muerte neuronal probablemente por apoptosis (15).

Varios trabajos apoyan los aspectos fundamentales de esta hipótesis. Así, se ha demostrado que la administración de las toxinas mitocondriales rotenone o 3-NPP (ácido 3-nitropropiónico) provocan daño selectivo de la Sustancia Negra central, que es significativamente reducida cuando la administración está precedida por una lesión o bloqueo de la actividad glutamatérgica del núcleo subtalámico (24, 25).

También se ha descrito un aumento en la expresión de derivados nitrogenados unidos a la alfa-sinucleína dentro de los cuerpos de Lewy de pacientes con enfermedad de Parkinson (26). Esto supone un nexo directo entre el aumento en el estrés oxidativo y la formación de cuerpos de inclusión intraneuronal, por lo que resulta de capital importancia en el esquema etiopatogénico aquí descrito.

Por último señalar, un estudio epidemiológico que sugiere un componente maternal muy importante en el origen de la enfermedad de Parkinson que podría explicarse a través de alteraciones ambientales que causaran secundariamente modificaciones en el genoma mitocondrial materno (27).

Respecto a los *factores ambientales*, varios estudios epidemiológicos han descrito algunos factores que se creen asociados con mayor riesgo de padecer enfermedad de Parkinson (28):

Entre las toxinas capaces de inducir un cuadro parkinsoniano, aunque este no sea totalmente superponible al de la enfermedad:

- Cianuro.
- Cobre.
- Manganeso.
- Aluminio.
- Monóxido de Carbono.

La ingestión de un pesticida llamado 1-Metil-4-fenil-1,2,3,6,tetrahidropiridina (MPTP), que más adelante desarrollare con profundidad, es un derivado heroínico utilizado por un grupo de drogadictos en California en los años ochenta, produce un cuadro clínico y una lesión de la Sustancia Negra central similar al de la enfermedad de Parkinson, salvo por la ausencia de cuerpos de Lewy (29). Por el contrario, a los agentes tóxicos capaces de producir lesión neuronal relativamente específica de la Sustancia Negra central, es importante el dato actualmente contrastado de la menor incidencia de enfermedad de Parkinson entre la población de fumadores (30), debido a algún efecto protector del tabaco.

TRATAMIENTO.

El perfil clínico de la Enfermedad de Parkinson ha cambiado en las últimas décadas con la introducción de la L-dopa, L-3,4 dihidroxihenilalanina, LEVODOPA (31). Es un precursor metabólico de la dopamina, es el medicamento aislado más eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, en general los efectos terapéuticos y adversos de la Levodopa resultan de su descarboxilación en dopamina por medio de la enzima descarboxilasa.

Las características de este medicamento son (31):

- Absorción rápida en el intestino delgado a través del sistema de transporte para aminoácidos aromáticos, por lo que los aminoácidos de la dieta pueden alterar su absorción.
- Su concentración máxima en plasma suele ocurrir entre $\frac{1}{2}$ y 2h después de la dosis y la vida media en plasma es de 1 a 3h.
- El transportador de membrana de aminoácidos aromáticos facilita la entrada del fármaco en el Sistema Nervioso Central. Una vez en el encéfalo, la Levodopa es convertida en dopamina, principalmente dentro de terminales presinápticas de neuronas dopaminérgicas en el estriado. Después de liberarse, la dopamina se transporta al interior de terminales dopaminérgicas o células postsinápticas, en donde puede almacenarse de nuevo en gránulos (neuronas) o metabolizarse por MAO o COMT (células neuronales y no neuronales).

- La Levodopa suele administrarse con un inhibidor de la descarboxilasa de L-aminiácidos aromáticos (AAD) de acción periférica o inhibidores COMT, que evitan que la Levodopa se descomponga antes de llegar al cerebro. Esta combinación, permite reducir la dosis de Levodopa necesaria y por tanto evitar los efectos secundarios desagradables.

Cuando no se inhibe esta enzima, la Levodopa se descarboxila en la periferia, y menos del 1% penetra en el Sistema Nervioso Central, con la inhibición periférica de la descarboxilasa aumenta notablemente la fracción de Levodopa que permanece sin metabolizarse y disponible para cruzar la barrera hematoencefálica.

- Beneficios: evita la lentitud de movimientos y la rigidez, especialmente en las primeras fases de la Enfermedad de Parkinson. Reduce los temblores.

- Efectos secundarios: causa náuseas, vómitos, presión arterial baja al ponerse de pie (hipotensión ortostática), insomnio, alucinaciones, sueños extraños, discinesias (movimientos involuntarios).

Otros fármacos de acción dopaminérgicos, mejoran los signos cardinales de la enfermedad y normalizan la esperanza de vida. Sin embargo, la progresión de la enfermedad acaba provocando una respuesta farmacológica insatisfactoria y un deterioro del estado físico y mental en una elevada proporción de pacientes (6).

RELACIÓN ENTRE PARKINSON Y PESTICIDAS.

Como he dicho anteriormente la enfermedad de Parkinson se manifiesta cuando hay muerte celular patológica en la conexión neuronal entre 2 regiones cerebrales esenciales en mantener la función motora, en este caso la parte compacta de la *Sustancia Negra y el Cuerpo Estriado*. Las proyecciones celulares de la Sustancia Negra compacta liberan el neurotransmisor Dopamina en el cuerpo estriado. Cuando esta vía dopaminérgica degenera, disminuye progresivamente el nivel de dopamina en el cuerpo estriado, lo que ocasiona cambios complejos en el circuito motor del cerebro y aparecen las deficiencias motoras características de la Enfermedad de Parkinson.

Otro hallazgo importante en este campo es la presencia de inclusiones citoplasmáticas que contienen ubiquitina y alfa-sinucleína, conocidas como cuerpos de Lewy en la Sustancia Negra de la parte compacta, y otras regiones cerebrales.

Una vez introducido esto es importante empezar a hablar de la relación del Parkinson

y los pesticidas. Esto es debido a (32):

1.- Una elevada vulnerabilidad de las neuronas de la Sustancia Negra de la parte compactada comparada con neuronas de otras regiones.

2.- A los agentes oxidativos, que pueden ser debidos a una actividad antioxidante reducida, alto contenido de hierro, alto contenido de Dopamina susceptible de oxidación y disminución en la actividad enzimática del complejo I mitocondrial (NADH oxido-reductasa).

Los pesticidas son productos químicos que nos ayudan a combatir los daños causados por las plagas (hierbas, insectos, roedores, bacterias, hongos, etc.) en la producción de los alimentos. Pero como ya he mencionado, los pesticidas tienen sus riesgos porque son sustancias tóxicas, y su uso excesivo e inapropiado puede causar contaminación, tanto ambiental como de los mismos alimentos y, en algunos casos, daños en la salud tanto de agricultores, como de otras personas. Los pesticidas se dividen entre varios tipos, según donde se utilicen, estos son (33):

- Alguicidas: se utilizan para matar y/o disminuir el crecimiento de algas.
- Antimicrobianos: controlan gérmenes y microbios tales como las bacterias y los virus.
- Desecantes: son utilizados para secar los tejidos vivos de plantas.
- Defoliantes: hacen que las plantas pierdan sus hojas.
- Desinfectantes: controlan gérmenes y microbios tales como las bacterias y los virus.
- Fungicidas: controlan problemas de hongos como el moho/verdín y óxido. Algunos de los más estudiados son el maneb o etileno de manganesio y ditiocarbamato.
- Herbicidas: matan o inhiben el crecimiento de plantas no deseadas, también conocidas como malas hierbas. Existen 12 familias de compuestos químicos, más selectivos para un tipo de planta y otros no selectivos, que matan toda la vegetación. Alguno de estos compuestos son el glifosato o Paraquat.
- Insecticidas: son sustancias que controlan las plagas de insectos, entre ellos se encuentran sustancias como los organoclorados (DDT, Aldrin, Endrin, etc), los organofosfatos (malation, paration, etc), son más tóxicos que los anteriores y los carbamatos (carbaril, propoxur, etc), estos son los insecticidas menos tóxicos para el hombre y menos utilizados en la agricultura, ya que se utilizan como insecticidas de uso doméstico.
- Acaricidas: controlan ácaros que se alimentan de plantas y animales.

- Ovicidas: son utilizados para controlar los huevos de insectos y ácaros.
- Rodenticidas o raticidas: para matar roedores como ratones, ratas, etc.
- Molusquicidas: controlar babosas, caracoles y otros moluscos.

Sabiendo la gran cantidad de pesticidas y sus variedades, tenemos que tener en cuenta que son sustancias tóxicas y tras algunos estudios, sabemos que algunas de estas sustancias anteriormente mencionadas tienen una estrecha relación con la aparición de la Enfermedad de Parkinson que a continuación desarrollo con más detenimiento.

EL MPTP Y ENFERMEDAD DE PARQUINSON:

Es interesante la relación entre pesticidas y Parkinson que fue percibida en 1982, cuando fue descubierto la exposición a 1- methyl-4-phenyl-1,2,3,6, tetrahydropyridine (MPTP), una sustancia estructuralmente similar al herbicida, que crea como resultado un parkinsonismo crónico , debido a la degeneración de las neuronas dopaminérgica en humanos (33).

Un grupo de drogadictos jóvenes residentes de California (EEUU), desarrollaron un síndrome parkinsoniano severo unos días después de que se inyectaron una heroína sintética: el 1- metil-4-fenil-4-propionoxipiperidina (MPPP), que es un análogo de la Meperidina. Este análogo contenía como subproducto al 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) en una concentración 2,5 a 2,4%, de acuerdo con el análisis efectuado a muestras proporcionadas por el vendedor. De este grupo, se sabe con certeza que dos hermanos se inyectaron cada uno, cerca de 20g de la droga sintética en el curso de una semana (33).

Los síntomas clínicos iniciales que mostraron estos pacientes fueron tratados con carbidopa/L-dopa. En años siguientes el tratamiento clínico fue insuficiente para detener la progresión de la enfermedad y murieron 12 y 16 años, respectivamente después de la inyección.

El análisis patológico de sus cerebros mostró una disminución de moderada a severa de las neuronas de la Sustancia Negra, sin encontrarse los Cuerpos de Lewy, además de gliosis y aglutinamiento de la microglía alrededor de las células nerviosas (34).

En 1991, un individuo de 39 años, al intentar producir el MPPP siguiendo las instrucciones de un libro de texto de química también obtuvo, sin conocerlo, como subproducto el MPTP. Él se inyectó aproximadamente 45g de la droga en el curso de una semana. Al final de este período tuvo problemas de lenguaje, se mantuvo letárgico y con postura rígida. Esos síntomas empeoraron en la siguiente semana, por lo que tuvo ser admitido en un hospital. En las siguientes dos semanas fue tratado con selegilina y carbidopa/L-dopa, con lo que mejoró notablemente sin sintomatología.

Durante los tres años y medio siguientes el paciente respondió menos al tratamiento con carbidopa/L-dopa y bromoariptina y su parkinsonismo progresó hasta una inmovilidad severa y una notable hipofonía. El análisis neuropatológico de este paciente mostró hallazgos similares a los encontrados en los cerebros de los pacientes de California estudiados. Además de grandes cantidades de melanina extra-neuronales, lo que indica una muerte progresiva de las células nerviosas nigroestriatal (33).

Los datos anteriores muestran que la fase aguda del síndrome parkinsoniano se completa en unos días después de administración del MPTP, sin embargo, la neurodegeneración causada por el MPTP puede continuar silenciosamente durante varios años e incluso décadas (35, 36).

Desde el punto de vista neuroquímico existe una gran similitud entre el parkinsonismo inducido por el MPTP y la Enfermedad de Parkinson. La acción neurotóxica del MPTP produce una gran variedad de cambios neuroquímicos, que a nivel de la transmisión dopaminérgica se caracteriza por (37):

- 1.- Disminución de concentración de dopamina y de sus metabolito ácidos 3,4 dihidroxifenilacético y ácido homovanílico.
- 2.- Disminución de la actividad de la enzima tirosina hidroxilasa.
- 3.- Alteración en la densidad de los receptores de dopamina.

A partir del descubrimiento del efecto del MPTP en humanos se inició una investigación extensa en modelos animales, células en cultivo, entre otros, para caracterizar con mayor detalle los efectos de esta toxina. El MPTP produce muerte selectiva de las neuronas dopaminérgicas y un síndrome parkinsoniano en varias especies, incluyendo monos Rhesus, monos Squinel, perros Beagle. El MPTP es una gran variedad de primates no humanos ocasiona una disminución muy importante de la actividad espontánea, rigidez, bradicinesia y temblor de la actitud. Muy pocos animales desarrollan el temblor de reposo característico de la Enfermedad de Parkinson. Los síntomas parkinsonianos son inicialmente transitorios, pero se hacen permanentes con la administración repetida de la toxina. Los mecanismos implicados en la recuperación espontánea que experimentan estos animales no se conocen, pero pueden estar relacionados con una alteración transitoria de otros sistemas de neurotransmisión, diferentes al nigroestriado.

En cambio, ratas y cobayas no muestran deficiencias permanentes de la Dopamina en el Estriado ni presentan desordenes del movimiento como los primates; mientras que en ratones de la cepa C57BL/6 el MPTP induce cambios tóxicos pero a concentraciones mayores. (37)

No existe evidencia de que el MPTP induzca alteraciones en los sistemas colinérgico, GABAérgico, o glutamatérgico en primates.

En cambio, los niveles de diferentes neuropéptidos, como la sustancia P, dinorfina y encefalina en el estriado, SN y Globo Pálido están reducidos en animales tratados crónicamente con MPTP. Estas mismas alteraciones han sido descritas en pacientes con Enfermedad de Parkinson. Sin embargo, no se conoce si son consecuencia de la degeneración de neuronas que contienen estos péptidos o representan cambios adaptativos a la denervación nigroestriada (37).

HERBICIDAS Y LA ENFERMEDAD DE PARQUINSON.

Los herbicidas representan unos productos químicos cuyo objetivo es eliminar plantas indeseables pero a veces carecen de especificidad. Estos incluyen compuestos como glifosato, alachlor, el bupiridilo, paraquat y atrazine (38).

La semejanza estructural del PARAQUAT(herbicida, ampliamente usado, de rápida acción, no selectiva, mata hierbas, maleza y tejido al contacto) con el MPP+ P sugirió que este herbicida pudiera ser un tóxico dopaminérgico (38). En 1985 se encontró que el paraquat produjo un comportamiento parkinsoniano en ranas leopardo (Ranas pipiens). En tanto que en los ratones de la cepa C57BL/6 la administración sistemática de paraquat les ocasionó una pérdida de las neuronas dopaminérgicas, degeneración de las fibras dopaminérgicas del estriado y una disminución en la actividad ambulatoria.

Posteriormente, en humanos, se correlacionó de forma positiva la incidencia de la Enfermedad de Parkinson con la exposición a diversos plaguicidas, incluyendo el paraquat, en pacientes de algunas regiones de Cánada, Taiwan y en otras partes del mundo.

La neurotoxicidad del paraquat se asocia con su habilidad de inducir la formación de radicales libres, facilitar la fibrilación de alfa-sinucleína e inducir la muerte celular por apoptosis (38).

OTROS PLAGUICIDAS Y LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

Otra clase de agroquímicos asociados con la Enfermedad de Parkinson en humanos son los fungicidas que tienen como sustancias activas los ditiocarbamatos, como el maneb (Etilenbis (ditiocarbamato) de manganeso) (39). Estudios in vitro muestran que la neurotoxicidad del maneb se relaciona con la inhibición de la actividad enzimática del complejo III mitocondrial y con la oxidación de las catecolaminas. La administración

sistemática del paraquat y maneb inducen una disminución sinérgica del contenido de Dopamina en el estriado, degeneración de la Sustancia Negra parte compacta y anomalías motoras (40). Por otra parte, la exposición neonatal de ambos plaguicidas incrementan la susceptibilidad del sistema dopaminérgico nigroestriatal en la madurez (41).

Varias plantas (*Demis elliptica*, *Lonchocarpus* y *Tephrosia*) contienen el insecticida rotenona, que es un inhibidor específico del complejo I mitocondrial. La exposición al insecticida rotenona en humanos se ha asociado a la Enfermedad de Parkinson. En ratas la administración sistemática continua de rotenona reproduce los aspectos claves de la Enfermedad de Parkinson que incluyen la degeneración selectiva del sistema dopaminérgico nigroestriatal, la formación de inclusiones citoplasmáticas semejantes a los cuerpos de Lewy y desórdenes del movimiento. El efecto de la rotenona es mediado por la inhibición de la actividad enzimática del complejo I mitocondrial, que es una fuente principal del radical O₂ (42, 43).

También existen insecticidas organoclorados como el dieldrin (3,4,5,6,9,9-Hexacloro-2,7,3,6-dimetamonaftena (2,3 -oxirena) que se asocian a desordenes motores observados en patos, palomas y ratas. Además se han detectado residuos de dieldrin en cerebros de pacientes con la Enfermedad de Parkinson. En cultivos de células in vitro con dieldrin, se observa neurotoxicidad dopaminérgica selectiva, lo que esta mediada por la formación de radicales libres de oxígeno, lipoperoxidación y formación de fibrillas de alfa-sinucleína (44).

También algunos insecticidas organofosforados se asocian con la Enfermedad de Parkinson en humanos. Estudio. Casos clínicos han demostrado que una intoxicación aguda crea una crisis colinérgica que con frecuencia es continuada con un cuadro de debilidad muscular. La creación de este cuadro está relacionada con la inactividad de la acetilcolinesterasa por el insecticida. Mecanismos diferentes dan lugar a polineuropatías y síndromes extrapiramidales tardíos. En estos casos clínicos, se describen que después de tres semanas de una intoxicación aguda con organofosforados, se pudo ver en los pacientes, un daño cognitivo de aparición frontal y se apreció una progresiva hipomimia, rigidez generalizada, bradicinesia (dificultad o lentitud para ejecutar movimientos automáticos como caminar o escribir) y temblor que configuraron un Síndrome de Parkinson. Esta condición se mantuvo durante dos semanas, siendo seguida de manera espontánea por una progresiva y completa mejoría del cuadro extrapiramidal y cognitivo. Aunque la patogenia del cuadro parkinsoniano no está completamente establecida, existen evidencias experimentales que demuestran que estos compuestos producen modificaciones en el transporte y en la recaptación de la dopamina (44).

Después de relacionar la toxicidad de algunos pesticidas con la aparición de la

Enfermedad de Parkinson nos confirman la hipótesis, de que lo que la causa de que los pesticidas generen esta enfermedad es el mecanismo oxidativo anteriormente mencionado y la alta vulnerabilidad y especificidad de las neuronas dopaminérgicas de la Sustancia Negra. A modo de resumen creo que es conveniente recordar que en este caso, el compuesto químico al ponerse en contacto con el encéfalo y al llegar a la Sustancia Negra, produce una disminución de la dopamina, consecuentemente, aumenta la dopamina de las neuronas remanentes y dicho aumento genera radicales libres y especies reactivas oxigenadas (ROS), que unida a la reducción de varias enzimas peroxidativas (enzimas glutatión y superóxido dismutasa) en la Sustancia Negra, aumenta el estrés oxidativo y un exceso de radicales libres que puede llegar a producir la muerte de la célula por apoptosis. Como consecuencia aumenta la actividad excitatoria glutamatérgica procedente del núcleo subtalámico, que caracteriza el estado parkinsoniano.

Como hemos visto, todos los estudios empiezan por un mecanismo oxidativo, este puede ser el punto en común que une a todos los pesticidas y a la enfermedad de Parkinson.

Por otro lado estudios epidemiológicos declaran que la exposición a pesticidas es realmente un factor de riesgo para la Enfermedad de Parkinson. Sin embargo, los compuestos específicos o las clases responsables de esta asociación aún están por ser identificadas (45).

Por ello para realizar un examen de las clases de un compuesto toxicológico, hay que tener en cuenta la persistencia ambiental, la probabilidad de exposición humana y los mecanismos potenciales de acción, y así podría llegarse a reducir el número de candidatos para el estudio, que en estos casos, los estudios no han tenido muy en cuenta.

CONCLUSIONES Y FUTURAS CONSIDERACIONES.

La Enfermedad de Parkinson ha existido durante siglos y los pesticidas no son obviamente la causa exclusiva de la enfermedad. Sin embargo, podemos considerar estos compuestos como aceleradores o promotores de la patogénesis del Parkinson, lo consideramos por lo tanto, es que los pesticidas actúan como un acelerador cuando se expone en algún punto durante la patogénesis. Esto es lo que se ha sido sugerido durante años, es decir, que estas sustancias podría acelerar el proceso subyacente neurodegenerativo

de la enfermedad de Parkinson. Por otro lado, estos compuestos no podrían iniciar el proceso de la enfermedad sin otros factores de riesgo genético o metabólico. Pero como hemos visto si pueden producir el mecanismo oxidativo que subyace de esta enfermedad, por eso hay que seguir investigando por este nexo de unión, ya que, aunque la exposición a pesticidas no produzca una enfermedad de Parkinson típica ya que no genera Cuerpos de Lewy, sí que se observa en los estudios, que la neurodegeneración dopaminérgica de la vía que conduce de la Sustancia Negra al Cuerpo Estriado, si está deteriorada por estrés oxidativo y como consecuencia obtenemos un Síndrome Parkinsoniano, con la peculiaridad de no tener Cuerpos de Lewy en las neuronas que están sanas, como anteriormente he mencionado (13-15).

Por otra parte, hay que tener en cuenta que los compuestos que se asocian con la Enfermedad de Parkinson tienen mucho tiempo de vida en el entorno y en el cuerpo. Esto permite a que se vayan acumulando y vayan ejerciendo efectos adversos durante los periodos muy amplios de tiempo. Una vez acoplado el neurotóxico, crea un riesgo mecánico en el sistema dopaminérgico nigroestriatal (como ya he mencionado antes), pero tales compuestos podrían producir efectos más severos cuando la exposición es durante décadas, estos efectos acumulativos podrían conducir a un curso acelerado de una enfermedad progresiva. Por otro lado, estos compuestos individualmente y en conjunto podría aumentar la probabilidad de muerte de células dopaminérgicas y aumenta el riesgo de alcanzar el umbral crítico patofisiológico de los síntomas del Parkinson que se hacen clínicamente visible. O bien, puede ocurrir que la exposición aguda a los compuestos sumamente tóxicos que dañan las mitocondrias o inducen daño oxidativo significativo, podría causar una herencia que inicia el daño infinito, como procesos de neuroinflamación, que podrían persistir muchos años. Por ejemplo, lo que puede ocurrir es que la exposición inicial podría expresar un daño en un componente celular, que sale como consecuencia una cascada inflamatoria que conduce a más daños en células colindantes, igual que lo ocurrido en los estudios de la exposición a MPTP (33, 34).

Por otro lado, hablando en concreto de los *raticidas*, *Paraquat* y *maneb*, estos compuestos parecen inducir rasgos de Enfermedad de Parkinson en modelos animales. Sin embargo, ninguno de ellos posee las propiedades físicas químicas y el modo de empleo necesario que conduzca a una exposición extendida en humanos, debido a la corta o media vida ambiental de los compuestos o la afinidad alta al suelo. Por ejemplo, los estudios con *rotenone* han sido muy provechosos, ya que han demostrado una inhibición en el complejo I mitocondrial y una disfunción en la patogénesis en la Enfermedad de Parkinson, mientras que el *Paraquat* proporciona una tensión oxidativa en la enfermedad. El *cyclodienes* ha sido

encontrado en diversos estudios, elevado en las autopsias de cerebros con Parkinson. *Dieldrin*, que ha sido usado durante varias décadas y persiste en el entorno, se encuentra que puede dañar varios componentes del sistema dopaminérgico. Sin embargo, estos compuestos no reproducen pérdidas de neuronas de dopamina de déficit conductual en el modelo animal (39, 40, 41, 42, 43, 44).

Por lo tanto, la diversidad en estructuras químicas entre las clases de pesticidas conduce a preguntarse si hay cualquier rasgo común estructural que es asociado con neurotoxicidad. Esto podíamos interpretarlo de manera que múltiples objetivos moleculares que pueden o matar o aumentar la vulnerabilidad de neuronas de dopamina. Si consideramos un conjunto de objetivos moleculares (componentes mitocondrial, componentes de neuronas dopaminérgica, mecanismos oxidativos asynuclein y el proteasome), se podría relacionar la actividad estructural con el sitio en particular de la acción, pero cuando miramos los resultados de la muerte de las neuronas dopaminérgicas, allí probablemente no será identificable el rasgo estructural que une los compuestos asociados con la incidencia de Enfermedad de Parkinson (46).

Sin embargo, los rasgos estructurales que conducen a la persistencia ambiental y la respuesta biológica (por ejemplo, sumamente halogenante, lipolitico, etc), el modelo de empleo permite extenderlo a la exposición humana, es útil identificar las clases de compuestos más asociados a los efectos en la exposición humana que produzcan una respuesta cerebral y potencial de efectos neurotoxicológico. Además, porque parece haber múltiples objetivos moleculares que pueden promover neurodegeneración, esto es muy importante para considerar las mezclas de estos compuestos que ejercen acciones en diferentes sitios que podrían trabajar conjuntamente para dañar las neuronas. (46)

Por ello creo que se debe seguir buscando los compuestos para demostrar la plausibilidad biológica y mecánica que promueve la Enfermedad de Parkinson, pero sin dejar de lado ni olvidar la exposición humana. También es importante para futuros estudios, que es improbable que los individuos son expuestos a sólo un compuesto específico, por lo tanto hay que comenzar a desarrollar estrategias que evalúen las combinaciones de los compuestos que están basados en exposiciones realistas ambientales incluyendo el apropiado método de suministro y modelo de empleo.

Por supuesto por último y no menos importante, tales estudios deberían implicar la colaboración multidisciplinar, expertos en toxicología, epidemiología, neuropsicología, psicobiología, ciencias ambientales e ingeniería, evaluación de exposición y neurología. Hay que identificar los métodos para medir la exposición, como marcadores biológicos y detección más temprana de Enfermedad de Parkinson, que podría facilitar el progreso en el

campo. Además, la importancia ambiental de los pesticidas debe ser tomada en cuenta para evaluar su potencial para contribuir a la enfermedad.

PROPUESTA DE INVESTIGACIÓN.

Tras todo el progreso del trabajo, he podido comprobar que la exposición a pesticidas en modelos animales causa un proceso de neurodegeneración, similar a la enfermedad de Parkinson. Pero por otra parte, los datos en humanos son insuficientes e inespecíficos, por eso creo que un estudio epidemiológico longitudinal en sujetos humanos, sería una investigación muy acertada. En este caso, como sabemos las personas que están en contacto con los pesticidas diariamente son los agricultores y aquellas que viven cerca de los campos de cultivo (47).

Mi objetivo es evaluar en población humana la relación humana entre Parkinson y pesticidas, principalmente aquellos que la literatura animal ha relacionado con dicha patología como son el maneb y el paraquat. Este debe ser un estudio el cual englobe, la exposición a las dos sustancias en conjunto, debido a que como he mencionado antes, es imposible que una persona esté expuesta a una sustancia únicamente y de forma aislada.

Estudios animales demuestran que la exposición a los fungicidas maneb y a el herbicida paraquat, producen una patología de la Sustancia Negra neuronal y consecuentemente una degeneración de éstas neuronas, debida a la progresiva pérdida de la dopamina y la reducción de la tirosina hidrosilasa y el transportador inmunoreactivo de la dopamina (47).

Como he dicho antes, al respecto de estas sustancias y sobre todo de la confluencia de las dos sustancias en la aparición del Parkinson, la evidencia en humanos es insuficiente y la metodología está limitada. Por ello en un primer lugar habría que encontrar un lugar geográfico donde se utilizaran estos dos pesticidas en conjunto, detectando su concentración por aire, agua o suelo y si fuera necesario a través de una monitorización ambiental, la cual consiste en una toma de muestra ya sea de aire, agua o suelo, para evaluar directamente la contaminación por pesticidas, aunque los resultados son un poco difíciles de interpretar, debido a la confluencia de otras sustancias, tanto contaminantes como no.

Para poder restringir las zonas geográficas donde realizar el estudio, hay que mencionar que estos dos productos son utilizados sobre todo en cultivos de patatas, judías y tomates, por lo que las zonas de Almería, con sus grandes campos de invernaderos, creo que sería una de las zonas con más cantidad de pesticidas y por tanto donde comenzar a ponernos en contacto con nuestros sujetos experimentales.

Una vez delimitada la zona geográfica, al ser tan difícil determinar a qué compuestos, durante cuánto tiempo y a qué dosis han estado expuestos los sujetos, creo que es necesario determinar todo ello, para una correcta selección de sujetos experimentales, a través de una evaluación inicial.

Esta evaluación inicial estaría constituida por un análisis de sangre y orina, encuestas personales a los sujetos y a sus allegados, para poder crear una historia de exposición a estos compuestos (actividad, tipo de pesticidas, equipo utilizado, dispositivos de protección, higiene, etc). Este punto será uno de las principales críticas, ya que es muy difícil determinar la cuantificación y verificación de la exposición a estas sustancias

La hipótesis de la que partiría en este trabajo por lo tanto sería, que la combinación de maneb y paraquat aumenta el riesgo y la incidencia de padecer Parkinson en personas que están en contacto directo con ellos, tanto agricultores como personas que viven junto a campos de cultivo, en comparación a un grupo control que no lo está.

Material y Método:

En primer lugar hay que elegir una muestra representativa, que se compondrá de tres grupos:

- **Grupo 1: 50 Agricultores/as.** Personas que estén en contacto directo casi diario con dichas sustancias y mínimo lleven expuestas a ellas 10 años (para asegurarnos de una exposición crónica). 25 mujeres y 25 hombres, con edades comprendidas entre los 45 y los 55 años (el intervalo de edad elegido, es debido a la edad de inicio del Parkinson, a edad temprana 45 años y la edad media 55 a 60 años).

- **Grupo 2: 50 Personas que vivan junto a los campos de cultivo,** no más de 15km a la redonda. Que lleven más de 10 años viviendo en el mismo domicilio. 25 mujeres y 25 hombres, con edades comprendidas entre los 45 y los 55 años.

- **Grupo control:** 50 personas, que no vivan en el campo y no trabajen en el campo ni hayan trabajado ni vivido nunca. 25 mujeres y 25 hombres, con edades comprendidas entre los 45 y los 55 años.

Al ser un estudio longitudinal, mi intención sería realizar un seguimiento de los sujetos cada dos años en este caso el comienzo sería 2012- 2014- 2016- 2018- 2020. En el transcurso de este tiempo si mi hipótesis es acertada ya se habrá dado algún caso de Parkinson, siendo así pudiendo hacer un seguimiento más prolongado cada dos años si los sujetos lo desean.

Por otro lado, las pruebas que realizaría a cada uno de los pacientes sería:

- Análisis de sangre y de orina.
- Entrevista clínica.
- Historia de exposición (actividad agrícola, tipo de equipo, dispositivo de protección, higiene, etc).
- Evaluación neuropsicológica:
 - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), para seguir el curso longitudinal de la enfermedad, consta de tres partes, estado mental, conducta y humor. Actividad de la Vida Diaria (lenguaje, salivación, escritura, etc). Sección motora (temblor en reposo, temblor en acción postural, etc).
 - Batería multidimensional: Test Barcelona de Peña-Casanova.
 - Pruebas de demencia cortical: Mini Mental, MEC de Lobo.
 - Test del Reloj de Shulman.
 - Batería de Evaluación de las Funciones Frontales (FAB): detección del síndrome disejecutivo frontal.
 - Tarjeta de Wisconsin: razonamiento abstracto y flexibilidad cognitiva.
 - Tarea Stroop: interferencia de respuesta.
 - TAVEC: memoria verbal.
 - Rimervead: memoria procedimental.
 - Test del trazado (TMT AyB, Halstead-Reitan)
- Evaluación motora (con la ayuda de un fisioterapeuta):
 - Rigidez muscular (regiones corporales).
 - Postura (cifosis, desviación lateral, etc).
 - Equilibrio (estático, dinámico, etc).
 - Reacciones de enderezamiento/ Reflejos.
 - Movimientos involuntarios (temblor, discinesias, etc).
 - Marcha (longitud y altura del paso, braceo, giro, caídas, apoyos, etc)
 - Coordinación de movimientos.
 - Bradicinesia.
 - Actividades de la vida diaria (cambios posturales, habilidades manuales, etc).
 - Capacidad respiratoria.

Después de la recolección de datos realizaría los análisis estadísticos convenientes con el paquete estadístico SPSS, buscando correlaciones entre la exposición y la presencia de Parkinson, para comprobar si mi hipótesis se acepta o se rechaza.

Para concluir, mediante este trabajo he comprobado la relación existente entre el Parkinson y la exposición a pesticidas. Este efecto parece estar mediado por los mecanismos de estrés oxidativo, aunque creo que hay muchas incógnitas alrededor de este tema y que aún queda mucho por hacer, ya que hay muchos estudios animales con respecto a ello, pero pocos estudios en humanos, por lo tanto, la evidencia en humanos es insuficiente y la metodología es limitada. Por todo ello mi propuesta es un estudio con sujetos humanos, para poder así obtener más evidencias sobre la relación entre exposición a pesticidas e incidencia de enfermedad de Parkinson, ya que creo que queda una ardua y larga tarea en relación con este tema y sobre todo, muchas cosas que investigar sobre el Parkinson, para poder saber las causas definitivas y así poder evitar y terminar con esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA.

1 Segovia de Arana JM, Mora Teruel F. *Enfermedades neurodegenerativas*. Farmaindustria. Serie científica. Madrid, 2002.

2 Marsden CD, Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA. *Movement disorders*. Oxford textbook of medicine, vol. 3. New York: Oxford University Press Inc.; 1996. p. 3998-4022.

3 Gibb WR, Lees AJ. *The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51:745-52.

4 McNaught KS, Olanow CW. *Proteolytic stress: a unifying concept for the etiopathogenesis of Parkinson's disease*. Ann Neurol. 2003;53:S73-84.

5 Obeso J.A., Rodríguez-Oroz M.C., Lera G. *Evolución de la enfermedad de Parkinson. Problemas actuales*. En: "Muerte neuronal y enfermedad de Parkinson". J.A. Obeso, C.W. Olanow, A.H.V. Schapira, E. Tolosa (editores). Adis. Madrid, 1999; Cap. 2, pp. 21-38.

6 Obeso J.A., Rodríguez-Oroz M.C., Chana P., Lera G., Rodríguez M., Olanow C.W. *The Evolution and Origin of Motor Complications in Parkinson's Disease*. Neurology. Diciembre, 2000; Supl 4 (Vol.55):S13-S23..

7 Obeso J.A., Olanow C.W., Nutt J.G. *Levodopa motor complications in Parkinson's disease*. Trends in Neurosciences, 10. Octubre, 2000; (Vol. 23) (Suppl.):S2-S7.

8 Kitada T., Asakawa S., Hattori N., y cols. *Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism*. Nature, 1998; 392:605-608.

9 Valente E.M., Brancati F., Ferraris A., y cols. *Park 6-linked parkinsonism occurs in several european families*. Ann. Neurol., 2002; 51:14-18.

10 Muñoz D. *Sustrato estructural del síndrome parkinsoniano*. En: "Muerte neuronal y enfermedad de Parkinson". J.A. Obeso, C.W. Olanow, A.H.V. Schapira, E. Tolosa (editores). Adis. Madrid, 1999; pp. 51-74.

11 Olanow C.W., Tatton W.G. *Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease*. Ann. Rev. Neurosci., 1999; 22:123-144.

12 Schapira A.H.V. *Disfunción mitocondrial y enfermedad de Parkinson*. En: "Muerte neuronal y enfermedad de Parkinson". J.A. Obeso, C.W. Olanow, A.H.V. Schapira, E. Tolosa (editores). Adis. Madrid, 1999; pp. 107-120.

13 Obeso J.A., Rodríguez-Oroz M.C., Rodríguez M., Lanciego J.L., Artieda J., Gonzalo N., Olanow C.W. *Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease*. Trends in Neuroscien. 2000; 23 (Suppl.):8-19.

14 Hirsch E.C., Périer C., Orioux G., François Ch., Féger J., Yelnik J., Vila M., Levy R., Tolosa E.S., Marín C., Herrero M.T., Obeso J.A., Agid Y. *Metabolic effects of nigrostriatal denervation in basal ganglia*. Trends Neurosci., 2000; 23 (Suppl.):78-85.

15 DeLong M.R. *Primate models of movement disorders of basal ganglia origin*. Trends Neurosci., 1990; 13:281-285.

16 Vila M., Orioux G., Perier C., Féger J., Agid Y., Hirsch E. *Evolution of change in neuronal activity in the subthalamic nucleus of rats with unilateral lesion of the substantia nigra assessed by*

metabolic and electrophysiological measurements. Europ. J. Neurosci., 2000; 12:337-344.

17 Rodríguez M.C., Obeso J.A., Olanow W. *The subthalamo-nigral pathway in Parkinson's disease: A possible target for neuroprotection.* Annals of Neurology, 44. 1998; (Suppl. 1):175-188 .

18 Polymeoropoulos M.H., Lavedan C., Leroy E., y cols. *Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease.* Science, 1997; 276:2045-2047.

19 Bostantjopoulou S., Katsarou Z., Papadimitriou A., y cols. *Clinical features of parkinsonian patients with the alpha-synuclein (G209A) mutation.* Mov. Disord., 2001; 16:1007-1013.

20 Bentivoglio A.R., Cortelli P., Valente E.M., y cols. *Phenotypic characterization of autosomal recessive PARK6-linked parkinsonism in three unrelated italian families.* Mov. Disord., 2001; 16:999-1006.

21 Lucking C.B., Durr A., Bonifati V., y cols. *Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene.* N. Engl. J Med., 2000; 342:1560-1567.

22 Gwinn-Hardy K., Farrer M. *Parkinson's genetics: An embarrassment of riches.* Ann. Neurol. 2002; 51:7-8.

23 Farrer M., Chan P., Chen R., y cols. *Lewy bodies and parkinsonism in families with parkin mutation.* Ann. Neurol., 2001; 50:293-300.

24 Greenamyre J.T., Betarbet R., Sherer T., Mackenzie G. *Chronic systemic complex I inhibition by a pesticide causes selective nigrostriatal degeneration with cytoplasmic inclusions.* Neurosci. Abs., 2000; 26:1026.

25 Nakao N. *Ablation of the subthalamic nucleus supports survival of nigral dopaminergic neurons after nigrostriatal lesions induced by the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid.* Ann. Neurol., 1999; 45:640-651.

26 Giasson B.I., Duda J.E., Murray I.V., Chen Q., Souza J.M., Hurting H.I., Trojanowski J.G., Lee V.M. *Oxidative damage linked to neurodegeneration by selective alpha-synuclein nitration in synucleinopathy lesions.* Science, 2000; 290:985-989.

27 De la Fuente R. *Maternal effect on Parkinson's disease.* Ann. Neurol., 2000; 48:782-787.

28 Langston J.W. *Epidemiology versus genetics in Parkinson's disease.* Ann. Neurol., 1998; 44 (Suppl.):45-52.

29 Langston J.W., Ballard P.A., Tetrud J.W., Irwin I. *Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis.* Science, 1983; 219:979-980.

30 Hernan M.A., Zhang S.M., Rueda de Castro A.M., y cols. *Cigarette smoking and the incidence of Parkinson's disease in two prospective studies.* Ann. Neurol., 2001; 50:780-786.

31 Juri C C, Chaná P C. Levodopa for Parkinson's disease. Rev. Méd Chile. 2006; 134:893-901.

32 Gwinn-Hardy K. *Genetics of parkinsonism.* Mov Disord 2002; 17: 645-56.

33 Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. *Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis.* Science. 1983;219:979-80.

34 Davis GC, Williams AC, Markey SP, Ebert MH, Caine ED, Reichert CM, et al. *Chronic Parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues.* Psychiatry Res 1979;1:249-54.

35 Langston JW, Ballard P, Tetrud J, Irwin I. *Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis.* Science 1983;219:979-80.

36 Langston JW, Forno LS, Tetrud J, Reeves AG, Kaplan JA, Karluk D. *Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine exposure*. Ann Neurol 1999;46:598-605.

37 Przedborski S, Jackson-Lewis V. *Mechanisms of MPTP toxicity*. Mov Disord 1998;13 (Suppl. 1):35-8.

38 Gabriel Ortiz G, Pacheco Moisés FP, Macías- Islas M A, Jiménez-Gil FJ, etc. *Toxicidad de plaguicidas y su asociación con la enfermedad de Parkinson*. Arch Neurocienc 2011; Vol 16, No1: 33-39.

39 Ferraz HB, Bertolucci PH, Pereira JS, Lima JG, Andrade LA. *Chronic exposure to the fungicide maneb may produce symptoms and signs of CNS manganese intoxication*. Neurology 1988;38:550-3

40 Thiruchelvam M, Richfield EK, Goodman BM, Baggs RB, Cory-Slechta DA. *Developmental exposure to the pesticides paraquat and maneb and the Parkinson's disease phenotype*. Neurotoxicol 2002;23:621-33.

41 Cicchetti F, Lapointe N, Roberge-Tremblay A, Saint-Pierre M, Jimenez L, Ficke BW, et al. *Systemic exposure to paraquat and maneb models early Parkinson's disease in young adult rats*. Neurobiol Dis 2005; 20:360-71.

42 Gao HM, Hong JS, Zhang W, Liu B. *Distinct role for microglia in rotenone-induced degeneration of dopaminergic neurons*. J Neurosci 2002;22:782-90.

43 Alam M, Schmidt WJ. *Rotenone destroys dopaminergic neurons and induces parkinsonian symptoms in rats*. Behav Brain Res 2002;136:317-24.

44 Fleming L, Mann JB, Bean J, Briggles T, Sanchez-Ramos JR. *Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides*. Ann Neurol 1994;36:100-3.

45 Brown, T.P. et al. *Pesticides and Parkinson's disease is there a link*. Environ. Health Perspect. 2006; 114, 156–164.

46 Langston, J.W. et al. *Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure*. Ann Neuro. 1999; 46, 598–605.

47 Thiruchelvam M, Richfield EK, Goodman BM, et al. *Developmental exposure to the pesticides paraquat and maneb and the Parkinson's disease phenotype*. Neurotoxicology. 2002; 23(4-5):621–633.

FIGURAS:

Figura 1: Luc Jasmic, MD, PhD. Department of Neurosurgery at Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, Department of Anatomy at UCSF, San Francisco, CA. ADAM.

http://www.psicofarmacos.info/%3Fcontenido%3Dvarios2%26farma%3Dmemantina&docid=yqWVtJG_1lsZ9M&imgurl=http://www.psicofarmacos.info/images/graficos/parkinson.jpg&w=400&h=320&ei=_bS7TvHkKYap4gSgisG6CA&zoom=1&iact=rc&dur=0&sig=110852994760458688768&page=2&tbnh=160&tbnw=200&start=18&ndsp=8&ved=1t:429,r:7,s:18&tx=7&ty=125

Figura 2: Aarsland. D, Perry. R, Brown. A, et al. *Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study*. Annals of Neurology. 2005; 58: 773-776.

http://static.diariomedico.com/images/2010/05/21/dm_phot_2-25194413_1.jpg&w=614&h=346&ei=Wsi7TtCCC8-Uswaun43bBg&zoom=1&iact=rc&dur=400&sig=110852994760458688768&page=6&tbnh=137&tbnw=244&start=42&ndsp=8&ved=1t:429,r:1,s:42&tx=84&ty=49