

Toxicidad de plaguicidas y su asociación con la enfermedad de Parkinson

**Genaro Gabriel Ortiz^{1,2}, Fermín Paul Pacheco Moisés³, Miguel Ángel Macías-Islas⁴,
Francisco Javier Jiménez-Gil⁴, Alejandra G. Miranda-Díaz⁵, Luís J. Flores-Alvarado⁶,
José A. Cruz-Ramos¹, Eddic W. Morales-Sánchez¹, Viridiana Ramírez-Ramírez¹,
Moisés Alatorre-Jiménez¹, Oscar K Bitzer-Quintero⁷**

RESUMEN

En estudios epidemiológicos se ha encontrado un mayor riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson (EP) con la exposición ambiental a factores tales como sustancias derivadas de los procesos industriales, utilización de productos agroquímicos, o vivir en un medio rural. La hipótesis de que ciertos tóxicos ambientales pudieran ser el origen de la EP está apoyada por el descubrimiento de que compuestos químicos como los herbicidas paraquat, diquat y el fungicida maneb son selectivamente tóxicos en las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas. Asimismo, uno de los insecticidas producidos por plantas, como la rotenona y el producto secundario de la síntesis de heroína sintética (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) puede reproducir en modelos animales los hallazgos neuroquímicos, histopatológicos y clínicos propios de la EP. De manera interesante, existen similitudes en la estructura química del paraquat y del MPTP. Evidencia reciente muestra que la inflamación y el estrés oxidativo tienen un papel esencial en el desarrollo de la EP. Por lo que en el laboratorio, encontramos que en un modelo animal, la melatonina disminuye los incrementos en los productos de oxidación lipídica, de los metabolitos del óxido nítrico y la actividad de la ciclo-oxigenasa 2, que son inducidos por una inyección intraperitoneal de MPTP. Lo que sugiere que el efecto neuroprotector de la melatonina son parcialmente atribuidos a su acción antioxidante y anti-inflamatoria.

Palabras clave: parkinsonismo, Parkinson, MPTP, paraquat, neuronas dopaminérgicas, melatonina.

Toxicidad de plaguicidas y su asociación con la enfermedad de Parkinson

ABSTRACT

Epidemiological data in humans and studies in animal models of Parkinson's disease (PD) suggest that sporadic forms of the disorder are not strictly genetic in nature but most likely because of combined environmental exposures over the period of the life-span coupled with increased genetic susceptibilities. Exposure to agricultural chemicals such as paraquat, diquat, maneb, rotenone, and dieldrin has been separately suggested as potential risk factors for sporadic forms of the disease. In addition, exposure to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), a by-product of synthetic heroine causes a clinical condition almost identical to PD. Interestingly, paraquat and MPTP share striking structural similarities. There is a growing consensus that oxidative stress and inflammation plays a key role in PD. Using a rodent model we found that melatonin attenuates the increases in lipid peroxidation products, nitric oxide catabolites and ciclooxigenase 2 activity elicited by MPTP injection. These data suggest that neuroprotective effects of melatonin are partly attributed to its antioxidant and anti-inflammatory action.

Key words: parkinsonism, Parkinson, MPTP, dopaminergic neurons, paraquat melatonin.

Los plaguicidas son productos químicos utilizados en la agricultura para eliminar o detener el crecimiento de organismos no deseados y aunque su elección compete principalmente al ámbito agronómico, su uso tiene una fuerte repercusión ecológica, económica y sanitaria. Algunos de los herbicidas más usados y que tienen un efecto importante en el sistema nervioso central se discuten a continuación.

El glufosinato (4-(hidroxi(metil)fosfinoil)-DL-homoalaninato de amonio) es un compuesto natural aislado de dos especies de *Streptomyces fungi*, estructuralmente similar al ácido glutámico, por lo que inhibe la actividad de la enzima glutamina sintetasa, que es necesaria para la producción de glutamina y la detoxificación del amonio. La LD_{50} oral en ratón ratas y perros Beagle es 436, 1510 y 200 mg/kg, respectivamente. La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo clasifica como ligeramente peligroso. Después de la administración oral o dérmica del glufosinato a dosis letales, los animales muestran síntomas de daño neurológico, que incluyen convulsiones, salivación, hipersensibilidad, respiración irregular y temblor. A bajas dosis afecta el desarrollo del sistema nervioso central de ratas jóvenes. En humanos el envenenamiento con glufosinato se caracteriza por síntomas neurológicos severos tales como apnea, coma y convulsiones generalizadas que ocurren después de un periodo asintomático de varias horas¹.

Los herbicidas más usados en el mundo, solo después del glifosato son compuestos bupiridílicos, tales como el paraquat (1,1'-dimetil-4,4' bupiridinio) y el diquat (9,10-dihidro-8a,10a-diazoniafenantreno dibromuro). Ambos compuestos dañan extensamente las membranas celulares. La DL_{50} del paraquat en humanos es de 3 a 5 mg/kg, lo cual se traduce a tan sólo 10 a 15 ml en una solución al 20%². Aunque el paraquat se considera como moderadamente peligroso y la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos de Norteamérica lo clasifica como posible carcinógeno humano y débilmente genotóxico, el potencial tóxico de este herbicida es muy elevado. En nuestro grupo de investigación se ha estudiado el potencial genotóxico del paraquat mediante la formación inducida de micronúcleos en eritrocitos y médula ósea. Lo anterior como un índice del daño inducido a los cromosomas. En el modelo de estudio usado el paraquat fue administrado intraperitonealmente a ratones en dos inyecciones a las dosis de 15 mg/kg o 20 mg/kg, con un intervalo de 24 hs después a intervalos de 6 hs hasta la conclusión del estudio (72 hs). Los datos encontrados muestran que el tratamiento con paraquat incrementó el número de eritrocitos policromáticos micronucleados y de micronúcleos en células de la médula ósea. Además, se encontró que la administración de melatonina, un atrapador eficiente de radicales libres (a las dosis de 2 o 10 mg/kg, 30 min antes de la inyección de paraquat) revierte parcialmente la formación de micronúcleos³.

Por otra parte, el uso generalizado del paraquat conlleva riesgos por el mal uso y envenenamientos accidentales e intencionales. Por lo general la intoxicación accidental se adquiere en primera instancia a través de la piel al estar prácticamente en contacto directo con la mochila de aspersión del herbicida. Los efectos tóxicos incluyen irritación leve, ampollas, descamación, necrosis, dermatitis de las manos. Las salpicaduras en los ojos pueden provocar irritación e inflamación en los párpados y una disminución de la agudeza visual. Aunque la piel humana intacta es relativamente impermeable al paraquat, se han documentado algunas víctimas mortales como consecuencia de la exposición cutánea. La presencia de rasguños, cortes, heridas o dermatitis severa pueden aumentar sustancialmente los riesgos⁴. La intoxicación en los pulmones representa la manifestación más letal y menos tratable. El mecanismo principal del daño celular es la generación de radicales libres que oxidan el tejido pulmonar. Aunque el edema pulmonar agudo y daño a los pulmones pueden ocurrir pocas horas después de exposiciones agudas severas, la lesión tóxica retrasada de la fibrosis pulmonar es la causa usual de muerte, que ocurre comúnmente de 7 a 14 días después de la ingestión. En algunos pacientes que ingirieron una gran cantidad de forma concentrada de paraquat (20%), murieron con rapidez debido a la insuficiencia circulatoria (dentro de 48 hs). Las células pulmonares parecen acumular el paraquat selectivamente y lo biotransforman generando radicales libres, lo que trae como resultado la peroxidación de lípidos y daño a las células. La hemorragia, fluidos del edema y leucocitos infiltran los espacios

Recibido: 4 octubre 2010. Aceptado: 14 octubre 2010.

¹Laboratorio de Estrés Oxidativo y Patología. División de Neurociencias. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jalisco. México.

²División Ciencias de la Salud. Escuela de Medicina. Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey-Campus Guadalajara. Zapopan, Jalisco. México. ³Departamento de Química. Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías. Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco. México. ⁴Departamento de Neurología, UMAE-Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente-IMSS. Guadalajara, Jalisco. México. ⁵Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco. México. ⁶Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco. México.

⁷Laboratorio de Neuroinmunomodulación. División de Neurociencias. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jalisco. México. Correspondencia: Fermín Paul Pacheco Moisés. Departamento de Química. Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías. Universidad de Guadalajara. Blvd. Marcelino García Barragán # 1421, esq. Calzada Olímpica. Sector Reforma. Guadalajara, Jalisco. México. 44430. E-mail: ferminpacheco@hotmail.com

alveolares, después de lo cual hay proliferación de los fibroblastos. Existe un descenso progresivo de la tensión del oxígeno arterial y en la capacidad de difusión del CO_2 . El deterioro en el intercambio de gases causa la proliferación progresiva de tejido conectivo fibroso en los alvéolos causando finalmente la muerte por asfixia y anoxia tisular⁵.

En el tracto gastrointestinal ocurre la primera fase de la toxicidad de las capas mucosas después del paraquat. Esta provoca hinchazón, edema y ulceración dolorosa de la boca, faringe, esófago, estómago e intestino. A dosis altas de paraquat se presenta el daño hepatocelular, lo que se manifiesta por un incremento de las enzimas hepáticas en suero. Además el deterioro de la función renal podría jugar un papel importante en la determinación del resultado del envenenamiento con paraquat. Las células tubulares normales secretan paraquat en la orina con rapidez, eliminándolo de forma eficiente de la sangre. Sin embargo, las altas concentraciones sanguíneas dañan el mecanismo secretor y pueden destruir las células.

La ingestión accidental o deliberada del paraquat ha sido responsable de un gran número de muertes. Un estudio hecho en 1989 en Sri Lanka mostró que de 669 casos de envenenamiento, los productos agroquímicos son responsables de 59% de los casos y el paraquat es el agente más común con una tasa de letalidad del 68%. Incluso en el Reino Unido, en 1990 y 1991 hubo 44 muertes con paraquat⁶. Pese a que en Suecia, Dinamarca, Finlandia y Austria está prohibido el uso del paraquat, la compañía Syngenta logró en el 2003 que el Comité Permanente sobre la Cadena Alimentaria y la Salud Animal de la Comisión Europea lo incluyera en la directiva de autorización de plaguicidas de la Unión Europea. Posteriormente, en agosto del 2005, Austria, Finlandia y Dinamarca se opusieron al uso del paraquat, debido a que se cuenta con suficiente evidencia que relaciona el uso crónico del paraquat con la enfermedad de Parkinson (EP) como se describe posteriormente. Aunque se ha expresado gran preocupación debido a los efectos de fumar marihuana contaminada con paraquat, en este caso los efectos tóxicos son raros o no existen. La mayor parte del paraquat que contamina la marihuana es pirolizado durante la combustión del cigarrillo convirtiéndose en bipiridilo, que presenta muy poco peligro tóxico.

En humanos el diquat absorbido sistémicamente no se concentra de manera selectiva en el tejido pulmonar, como lo hace el paraquat, por lo que la lesión pulmonar causada por el diquat es menos grave. Sin embargo, el diquat tiene efectos tóxicos severos en el sistema nervioso central que no son típicos del envenenamiento por paraquat. En muchos casos de envenenamiento por diquat entre humanos, los signos y síntomas de toxicidad neurológica son los más importantes. Éstos incluyen nerviosismo, irritabilidad, inquietud, combatividad, desorientación, declaraciones sin sentido, incapacidad de reconocer a ami-

gos o miembros de la familia y disminución de los reflejos. Los efectos neurológicos pueden progresar hasta el coma e ir acompañados de convulsiones tónico-clónicas resultando en la muerte del paciente. También se ha informado el Parkinsonismo después de una exposición dérmica al diquat⁷.

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es la primera alteración neurodegenerativa del movimiento que afecta a cerca del 1-2% de la población mayor de 65 años. Sus síntomas principales fueron descritos en 1817 por James Parkinson en un ensayo sobre lo que él llamó la *parálisis temblorosa*. Desde el punto de vista clínico la EP se caracteriza por: **1.** Rigidez de la musculatura en áreas extensas del cuerpo o en áreas aisladas; **2.** Temblor en reposo en las áreas comprometidas, en la mayoría pero no en todos los casos; **3.** Una seria incapacidad para iniciar el movimiento, denominada acinesia; **4.** Inestabilidad de la postura; **5.** Inexpresividad o expresión máscara. La EP es la forma más común de parkinsonismo, el nombre de un grupo de alteraciones que comparten las manifestaciones clínicas descritas. La rigidez parkinsoniana es de tipo *plástico*, el movimiento brusco habitualmente no encuentra resistencia a partir de los reflejos de estiramiento; los músculos tanto sinérgicos como antagonistas permanecen fuertemente contraídos a lo largo del movimiento. Por lo general se produce temblor con una frecuencia de cuatro a seis ciclos por segundo. Aunque la rigidez muscular y temblor son angustiantes para el paciente parkinsoniano, es más seria la acinesia que se produce en los estadios finales de la enfermedad. Para efectuar los movimientos más simples el paciente debe ejercer el grado más alto de concentración y esfuerzo mental para iniciar el movimiento y este está a menudo más allá de la fuerza de su voluntad⁸.

La EP se manifiesta cuando hay muerte celular patológica en la conexión neural entre dos regiones cerebrales esenciales en mantener la función motora: la parte compacta de la sustancia negra (SNPC) y cuerpo estriado. Las proyecciones celulares de la SNPC liberan el neurotransmisor dopamina (DA) 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 EP. Durante el envejecimiento normal sucede cierta pérdida neuronal, pero si dicha pérdida sobrepasa el 80% de las neuronas de la SNPC, puede desarrollarse la EP. Otro hallazgo importante de la EP es la presencia de inclusiones citoplásmicas que contienen ubiquitina y α -sinucleína, conocidas como cuerpos de Lewy en la SNPC y otras regiones cerebrales⁹. La elevada vulnerabilidad de las neuronas de la SNPC

comparada con neuronas de otras regiones, a los agentes oxidativos pueden ser debidos por una actividad antioxidante reducida, alto contenido de hierro, alto contenido de DA susceptible de oxidación y disminución en la actividad enzimática del complejo I mitocondrial (NADH oxido-reductasa)¹⁰.

Aunque los síntomas y aspectos neuropatológicos de la EP se conocen con suficiente detalle, las causas y mecanismos subyacentes de esta enfermedad son complejos y no se han aclarado completamente. Algunos casos de la EP familiar se atribuyen claramente a mutaciones en los genes de la α -sinucleína, parkina, hidrolasa L-1 del C-terminal de ubiquitina y DJ-1¹¹. En contraste, la mayoría de los casos son idiopáticos, es decir, no presenta antecedentes familiares obvios y pueden representar el resultado final de una serie compleja de interacciones entre la vulnerabilidad innata de las neuronas de la SNPC, la predisposición genética, exposición a plaguicidas y otras sustancias tóxicas, entre otros. Esto es, los mecanismos involucrados en la degeneración de las neuronas dopaminérgicas nigroestriales incluyen mecanismos como estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, excitotoxicidad, factores neurotróficos, neuroinflamación, infección viral, disfunción proteosomal y apoptosis¹².

El MPTP y la enfermedad de Parkinson

En 1982 un grupo de drogadictos jóvenes residentes de California, Estados Unidos de Norteamérica 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 de 2.5 a 2.9 % por peso, de acuerdo con el análisis efectuado a muestras proporcionadas por el vendedor. De este grupo de personas, se sabe con certeza que dos hermanos se inyectaron cada uno, cerca de 20 g de la droga sintética en el curso de una semana. Los síntomas clínicos iniciales que mostraron estos pacientes fueron tratados con carbidopa/L-dopa. En los 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 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 nerviosas¹³.

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 al MPTP. El se inyectó aproximadamente 45 g 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 su sintomatología. Durante los 3.5 años siguientes el paciente respondió menos al tratamiento con carbidopa/L-dopa y bromocriptina 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 extraneuronal. Lo que indica una muerte progresiva de las células nerviosas en respuesta a una agresión temporal breve al sistema nigroestriatal. 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^{14,15}.

Desde un punto de vista neuroquímico existe una gran similitud entre el parkinsonismo inducido por el MPTP y la EP. La acción neurotóxica del MPTP produce una gran variedad de cambios neuroquímicos, que a nivel de la transmisión dopaminérgica se caracteriza por: **1.** Disminución de la concentración de dopamina y de sus metabolitos ácido 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 dopamina¹⁶. A partir del descubrimiento del efecto del MPTP en humanos se inicio 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 Squirrel, perros Beagle. El MPTP en una gran variedad de primates no humanos ocasiona una disminución muy importante de la actividad espontánea, rigidez, bradicinesia y temblor de actitud. Muy pocos animales desarrollan el temblor de reposo característico de la EP. 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 cobayos no muestran deficiencias permanentes de DA en el estriado, ni presentan desordenes del movimiento como los primates. En ratones de la cepa C57BL/6 el MPTP induce cambios tóxicos, pero a concentraciones mayores.

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

primates. Sin embargo, los niveles de diferentes neuropeptidos, sustancia P, dinorfina y encefalina en el estriado, sustancia negra y globo pálido están reducidos en animales tratados crónicamente con MPTP. Estas mismas alteraciones han sido descritas en pacientes con EP. 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.

La susceptibilidad de las distintas especies animales al MPTP puede relacionarse con diferencias en el metabolismo del MPTP y en la distribución y retención cerebral de su metabolito final.

Metabolismo del MPTP

El metabolismo del MPTP es un proceso complejo después de su administración sistémica. Debido a su carácter lipofílico atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica y una vez en el cerebro, es transformado extraneuronamente en los astrocitos, unas células ricas en monoamino oxidasa B, en el intermediario 1-metil-4-fenil-2,3-dihidropiridinio (MPDP⁺). Éste ión es un radical muy reactivo que experimenta autooxidación a 1-metil-4-fenil-piridinio (MPP⁺) con la formación del anión superóxido ($O_2^{\cdot -}$). Además el MPDP⁺ fácilmente atraviesa la membrana celular y en el espacio extracelular se auto-oxida para formar MPP⁺ y $O_2^{\cdot -}$. El MPP⁺ extracelular y el que se fuga de los astrocitos es usado por el sistema de captación presináptico de DA, lo que resulta en una concentración dependiente de energía en las neuronas dopaminérgicas¹⁷.

La concentración intraneuronal del MPP⁺ es aumentada por su unión a la neuromelanina y de allí es llevado a la matriz mitocondrial por un sistema de transporte activo, donde actúa como un inhibidor potente del complejo I del sistema de fosforilación oxidativa. Este efecto es debido la unión del MPP⁺ al complejo I en un sitio distal del núcleo fierro-azufre y cercano del sitio de unión de la ubiquinona Q10. Esto conduce a que cese la fosforilación oxidativa, se agote el nivel de ATP y disminuya la concentración del antioxidante celular principal; el glutatión reducido¹⁸. Lo que conlleva a cambios en el contenido celular de calcio, alteración de los potenciales transmembranales, por último muerte neuronal. La inhibición del complejo I mitocondrial puede incrementar el estrés oxidativo inducido por el MPP⁺, pues los electrones en el interior de la mitocondria pueden contribuir a la acción tóxica del MPTP. Por ejemplo, se ha demostrado que el MPP⁺ induce peroxidación lipídica en cultivos de células DA y ésta es bloqueada por inhibidores específicos de la peroxidación lipídica¹⁹ (figura 1).

Otro aspecto interesante es el reconocimiento del papel de la inflamación y del estrés oxidativo en la patogénesis de la EP. Por ejemplo, en estudios *posmortem* de algunos pacientes que estuvieron expuestos al MPTP mostró

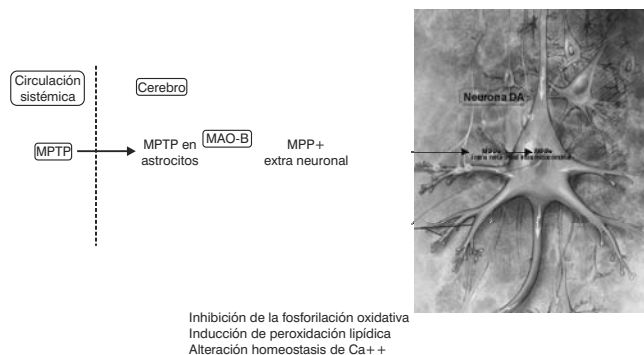


Figura 1. Mecanismo propuesto del daño inducido por el MPTP

microglía activa alrededor de las neuronas²⁰. Por lo que en nuestro laboratorio, utilizando a los ratones de la cepa C57/BL6 investigamos el efecto del MPTP en la actividad de la ciclo-oxigenasa 2 (COX-2). Nuestros datos indican que una dosis única del MPTP en los ratones tuvo los siguientes efectos: **1.** Un aumento significativo de la actividad de peroxidasa de la COX-2 en mesencéfalo, en comparación con los controles y un aumento en los niveles de nitritos y lipoperoxidos en suero. Estos efectos tuvieron un máximo a las 24 hs del tratamiento. Además encontramos que la melatonina revierte parcialmente los efectos que tiene el MPTP en la actividad de COX-2, niveles de nitritos y lipoperoxidos. El estrés oxidativo que induce el MPTP en el mesencéfalo de ratón, también se refleja en el suero, lo que sugiere un daño sistémico del MPTP, que es revertido por la melatonina, por su acción antioxidante²¹. La acción de la melatonina puede atribuirse a que disminuye las especies oxidantes de dopamina-quinonas. Adicionalmente se ha sugerido que la citotoxicidad neuronal de la COX-2 puede provenir de la formación de especies reactivas de oxígeno generadas durante la catálisis de la actividad de peroxidasa de la enzima²².

Herbicidas y la enfermedad de Parkinson

La semejanza estructural del paraquat con el MPP⁺ sugirió que este herbicida pudiera ser un tóxico dopaminérgico (figura 2). En 1985 se encontró que el paraquat produjo un comportamiento parkinsoniano en ranas leopardo (*Rana pipiens*). En tanto que en los ratones de la cepa C57BL/6 la administración sistémica 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 EP con la exposición a los plaguicidas, incluyendo el paraquat, en pacientes de algunas regiones de Canadá, Taiwán y en otras partes del mundo.

La neurotoxicidad del paraquat se asocia con su ha-

bilidad de inducir la formación de radicales libres, facilitar la fibrilación de la α -sinucleína e inducir la muerte celular por apoptosis.

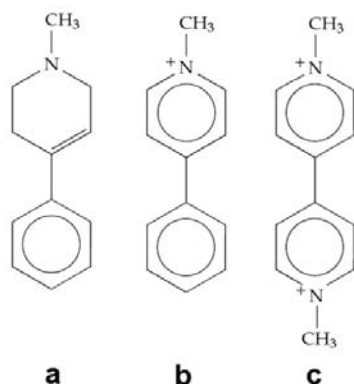


Figura 2. Semejanza estructural del MPTP (a), MPP (b) y Paraquat (c).

Otros plaguicidas y la enfermedad de Parkinson

Otra clase de agroquímicos asociados con la EP en humanos son los fungicidas que tienen como sustancia activa ditiocarbamatos, como el maneb (Etilenbis (ditiocarbamato) de manganeso)²³. 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 sistémica del paraquat y maneb inducen una disminución sinérgica del contenido de DA en el estriado, degeneración de la SNPC y anormalidades motoras²⁴. Por otra parte, la exposición neonatal de ambos plaguicidas incrementan la susceptibilidad del sistema dopaminérgico nigroestriatal en la madurez²⁵.

Varias plantas (*Derris 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 EP. En ratas la administración sistémica continua de rotenona reproduce los aspectos clave de la EP que incluyen la degeneración selectiva del sistema dopaminérgico nigroestriatal, la formación de inclusiones citoplásmicas 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 $O_2 \cdot$ ^{20,26}.

También insecticidas organoclorados como el dieldrin (3, 4, 5, 6, 9-Hexacloro-1a, 2, 2a, 3, 6, 6a, 7 7a-octahidro-2,7:3,6-dimetanonaftena[2,3-b]oxirena) se asocian a desórdenes motores observados en patos, palomas y ratas. Además se han detectado residuos de dieldrin en cerebros de pacientes con la EP. En cultivos de células *in vitro*, el dieldrin muestra neurotoxicidad dopaminérgica selectiva, lo que esta mediada por la formación de radica-

les libres de oxígeno, lipoperoxidación y formación de fibrillas de α -sinucleína. También algunos insecticidas organofosforados se asocian con la EP en humanos²⁷.

Queda por determinar si la exposición de plaguicidas explican la mayoría de casos de la EP. Una herramienta muy valiosa para ayudar a determinarlo han sido los estudios en los que se emplean dosis altas en períodos breves y la aplicación crónica de estos tóxicos en modelos animales. Aunque es posible que sean más relevantes los estudios en los que se ha probado los efectos sinérgicos, a bajas concentraciones, de varias neurotoxinas incluyendo rotenona y el lipopolisacárido de *Escherichia coli* o del paraquat y maneb.

REFERENCIAS

1. Watanabe T, Sano T. Neurological effects of glufosinate poisoning with a brief review. *Hum Exper Toxicol* 1998;17:35-39.
2. Pond SM. Manifestations and management of paraquat poisoning. *Med J Aust* 1990;152:256-9.
3. Ortiz GG, Reiter RJ, Zúñiga G, Melchiorri D, Sewerynek E, Pablos MI, et al. Genotoxicity of paraquat: micronuclei induced in bone marrow and peripheral blood are inhibited by melatonin. *Mutat Res Jan* 2000;24:464:239-45.
4. Vale JA, Meredith TJ, Buckley BM. Paraquat poisoning: Clinical features and immediate general management. *Hum Toxicol* 1987;6:41-7.
5. Smith P, Heath D. The pathology of the lung in paraquat poisoning. *J Clin Pathol Suppl* 1975;9:81-93.
6. Bismuth C, Garnier R, Baud FJ, Muszynski J, Keyes C. Paraquat poisoning. An overview of the current status. *Drug Safety* 1990;5:243-51.
7. Sechi GP, Agnelli V, Piredda M. Acute and persistent Parkinsonism after use of diquat. *Neurology* 1992;42:261-3.
8. Tanner CM. Is the cause of Parkinson's disease environmental or hereditary? Evidence from twin studies. *Adv Neurol* 2003;91:133-42.
9. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:259-72.
10. Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Jenner P, Clark JB, Marsden CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Lancet* 1989;1:1269.
11. Gwinn-Hardy K. Genetics of parkinsonism. *Mov Disord* 2002; 17: 645-56.
12. Dunnett SB, Bjorklund A. Prospects for new restorative and neuroprotective treatments in Parkinson's disease. *Nature* 1999; 399:A32-9.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Przedborski S, Jackson-Lewis V. Mechanisms of MPTP toxicity. *Mov Disord* 1998;13 (Suppl. 1):35-8.
17. Przedborski S, Teismann T, Tieu K, Choi DK, Wu DC, Naini A, et al. Cyclooxygenase-2 is instrumental in Parkinson's disease neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100: 5473-8.
18. Pearce RK, Owen A, Daniel S, Jenner P, Marsden CD. Alterations

- in the distribution of glutathione in the substantia nigra in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1997;104: 661-77.
19. Kass GEN, Wright JW, Nicotera P, Orrenius S. The mechanism of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine toxicity: role of intracellular calcium. *Arch Biochem Biophys* 1988;260:789-97.
 20. 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.
 21. Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Gómez V, Barba EA, Sánchez-González VJ, González RE, et al. Effects of melatonin, fish oil and vitamin e on the cyclooxygenase-2 activity and oxidative stress in middle brain of c57/bl6 mice after the administration of 1-methyl-4-phenyl-1, 2,3,6 - tetrahydropyridine (MPTP). I International Workshop of Immunopharmacology. 2008. Matanzas, Cuba.
 22. Melchiorri D, Ortiz GG, Reiter RJ, Sewerynek E, Daniels WMU, Pablos MI, et al. Melatonin reduces paraquat-induced genotoxicity in mice. *Toxicol Lett* 1998;95:103-8.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Alam M, Schmidt WJ. Rotenone destroys dopaminergic neurons and induces parkinsonian symptoms in rats. *Behav Brain Res* 2002;136:317-24.
 27. 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.