

Enfermedad de Parkinson

por exposición ocupacional a paraquat

Salud en el Trabajo, Unidad de Medicina Familiar 45, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

Comunicación con: Ángel Gilberto León-Verastegui
Correo electrónico: angel.leon@imss.gob.mx

Resumen

La enfermedad de Parkinson es una patología neurodegenerativa en cuya etiología intervienen factores ambientales como los agentes químicos con efectos neuromoleculares, entre los cuales destacan el MPTP (1-metil-4-fenil-1, 2, 3, 6 tetrahidropiridina), el MPP (1-metil-4-fenil hidropiridínico) y el paraquat; este último es utilizado como herbicida en los campos agrícolas de México. En estudios epidemiológicos y experimentales se ha documentado la asociación de exposición ocupacional al paraquat y la enfermedad de Parkinson. El objetivo del presente artículo es describir un caso clínico de enfermedad de Parkinson en un trabajador expuesto ocupacionalmente al paraquat y destacar la importancia de la historia clínica laboral.

Palabras clave

enfermedad de Parkinson
paraquat
exposición ocupacional

Summary

Parkinson's disease is considered a neurodegenerative disorder, which involves environmental factors in the etiology of the disease. Such as chemical agents with neuromolecular effect among which is the MPTP (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6 tetrahydropyridine), MPP (1-methyl-4-phenyl hypridinium), paraquat, the latter used as a herbicide in the agricultural fields of our country. It has been documented in epidemiological and experimental studies the association of occupational exposure to paraquat and Parkinson's disease. The aim of this paper is to describe a clinical case of occupational medicine in Parkinson's disease in occupationally exposed workers to paraquat, elevating the importance of medical history work, which was the key to the clinical case study.

Key words

Parkinson disease
paraquat
occupational exposure

La enfermedad de Parkinson es un desorden neurodegenerativo, progresivo, de curso prolongado, que se manifiesta en la edad adulta y que clínicamente se caracteriza por temblor rítmico involuntario, rigidez, pérdida de la expresión facial, salivación y manifestaciones psiquiátricas, particularmente de tipo depresivo.¹ En la mayoría de los casos el padecimiento es esporádico, pero en cerca de 5 % se identifican antecedentes familiares. Además de las manifestaciones clínicas, la enfermedad de Parkinson se caracteriza por depósitos de material proteico en el citoplasma de las neuronas, que se conocen como cuerpos de Lewy; el hallazgo más notable es una pérdida selectiva de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra y el *locus ceruleus*.¹ Afecta a personas mayores de 60 años de edad.²

Entre los factores ambientales desencadenantes de la enfermedad se ha documentado la intoxicación por la metil-fenil-

tetrahidropiridona (MPTP por sus siglas en inglés).¹ Esta sustancia, así como algunos pesticidas, pueden inhibir el primer complejo enzimático de la cadena transportadora de electrones en la mitocondria.¹ Los pesticidas están destinados a eliminar animales, vegetales, microorganismos y virus o a prevenir su acción.³ Se distinguen cinco grupos principales:^{3,4}

- Insecticidas y acaricidas.
- Rodenticidas
- Herbicidas.
- Fungicidas.
- Helicitas.

El caso clínico que se describe trata de piretrinoides, que pertenecen al grupo de los herbicidas y cuya toxicidad para los mamíferos es escasa y se metabolizan rápidamente en el

organismo. Las piretrinas de origen natural se extraen del *Chrysanthemum cinaerifolium*. Este grupo de compuestos afecta esencialmente ganglios basales del sistema nervioso central y provoca una excitación nerviosa repetida, al prolongar la permeabilidad para el ion sodio durante la fase de reconstitución del potencial de acción de las neuronas.^{3,4}

De acuerdo con la Organización Internacional del Trabajo, estimaciones de enfermedades ocupacionales hechas en 1994 indican que hubo entre dos y cinco millones de casos de envenenamiento por plaguicidas en 40 000 instalaciones.⁵ En algunos países, los plaguicidas causan 14 % de las enfermedades ocupacionales en la agricultura y 10 % de los decesos.⁵

En México, en 1995 llegaron al país 50 millones de kilogramos de plaguicidas agrícolas, más de 5 millones de kilogramos de plaguicidas urbanos, medio millón de plaguicidas de uso pecuario, así como 22 millones de kilogramos de fertilizantes. Fueron clasificados de la siguiente manera: 57 % ligeramente tóxico, 25 % moderadamente tóxico y 9 % extremadamente tóxico.⁶

La intoxicación por plaguicidas se reporta dentro de la notificación semanal de casos nuevos; en 2004 fueron 3898 casos, para una tasa nacional de 3.7 por 100 000 habitantes. Los cinco estados con las tasa más altas fueron Nayarit con 36.02, Sinaloa con 13.83, Jalisco con 12.74, Colima con 8.05 y Chiapas con 6.79, con tendencia a la alza de casos nuevos. El grupo de edad más afectado fue el de 25 a 44 años.⁶

La contaminación causada por plaguicida o herbicida aparece a mediano o largo plazo de su uso constante y las manifestaciones adversas no son evidentes de inmediato,

lo que impide su detección oportuna; además, lo anterior limita el registro de los eventos nocivos para la salud. Se establece que las personas expuestas a pesticidas tienen 70 % de riesgo de padecer Parkinson.⁷

Del grupo de los herbicidas derivados del bipiridilo, los dos principales son el diquat (dibromuro de 1,1'-etilen-2,2'-dipiridilio) y el paraquat (dicloruro de 1,1'-dimetil-4,4'-dipiridinio). El paraquat es una sustancia muy tóxica que puede ser absorbida por todas las vías, sin embargo, las intoxicaciones suelen producirse por ingestión voluntaria o más raramente por contacto cutáneo.^{3,4} Los trabajadores expuestos a aerosoles de paraquat pueden padecer epistaxis.³ El paraquat se comporta como un radical libre y puede producir una lipoperoxidación como consecuencia de la transformación del oxígeno molecular en radical superóxido.^{3,4} La lipoperoxidación es un mecanismo importante en la acción tóxica del paraquat, como lo corrobora la acción sinérgica de una deficiencia de antioxidantes (vitamina E y selenio).³

Historia clínica laboral

Hombre de 43 años de edad sin carga genética para enfermedad de Parkinson ni antecedentes de importancia para el padecimiento que aquí se describe. Inició su relación obrero-patronal con la empresa fabricante de pesticidas para la que labora en la década de 1980, con el puesto de ayudante general de las líneas de producción de insecticidas, donde sus actividades rutinarias consistían en surtir de botellas contenedoras de pesticidas a la máquina envasadora, que tiene como equipo de seguridad un extractor con carbón activado; además, tenía que vigilar los derrames de pesticidas; si esto ocurría, tenía que abrir la puerta de la envasadora y limpiar el derrame del pesticida con una franela seca, operación que se repetía ocho a 10 veces al día en promedio. Si el derrame era mayor sobre la máquina, también tenía que limpiar la máquina con una franela seca. No se disponía de equipo de protección colectiva para exposición inhalatoria y cutánea a herbicidas e insecticidas, solo se usaba ventilación natural; en ese puesto, el trabajador generó una antigüedad de tres meses.

El siguiente puesto de trabajo que desempeñó fue el de supervisor de producción; donde sus actividades rutinarias consistían en organizar al personal del área, inspeccionaba los tanques de almacenamiento de los insecticidas y herbicidas y los transfería a la envasadora para trabajar en las distintas líneas de producción. Realizaba la función de inspector de calidad para supervisar el llenado de los contenedores y botellas, así como el sellado y el etiquetado. Tenía bajo su responsabilidad tres a cuatro líneas de producción y entre 14 y 20 personas. Cuando había fugas del producto, principalmente por mal sellado de los herbicidas, él tenía que limpiar con ayuda de otros trabajadores. En promedio realizaba esta actividad dos veces al

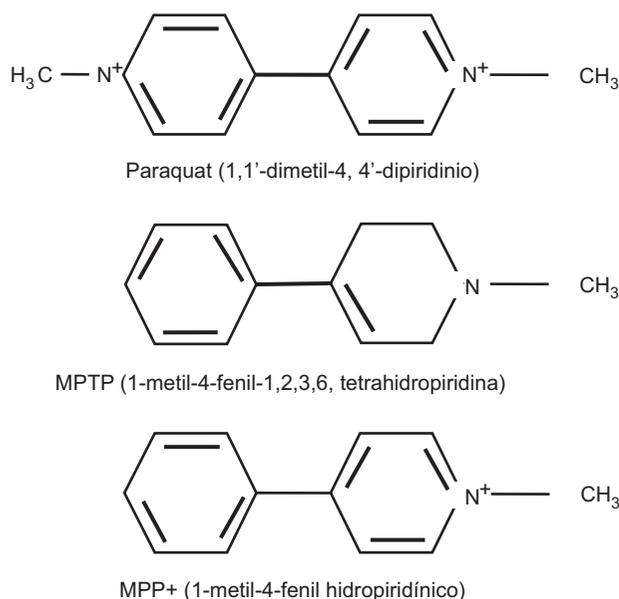


Figura 1 | Estructura química de paraquat MPTP y MPP+

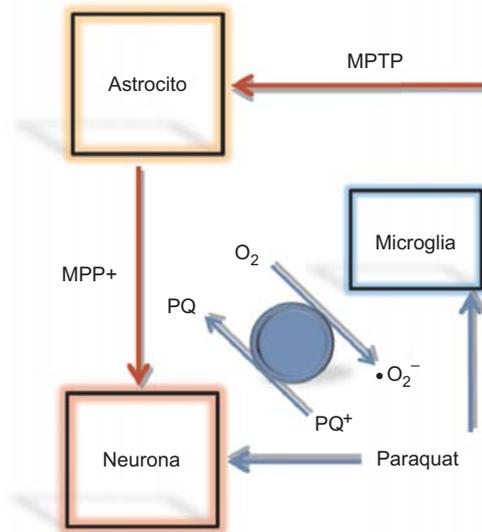


Figura 2 Esquema del mecanismo de toxicidad del paraquat y el MPTP. El MPTP es convertido a su metabolito tóxico MPP+ y promueve estrés oxidativo y daño mitocondrial. •O₂⁻ = anión superóxido, PQ+ = paraquat con radical monovalente

día, sin equipo de protección personal; en ocasiones, el contenido de las botellas con fuga se derramaba sobre sus manos. Entre los principales productos que se envasaban durante el periodo que laboró en este puesto de trabajo estaban paraquat, diquat y piretroides; al aspirar paraquat presentaba sangrado nasal, al igual que otros trabajadores que estaban en la línea, sobre todo cuando limpiaban el área. En ese puesto tuvo exposición inhalatoria y cutánea a herbicidas e insecticidas.

La empresa, por el tipo de giro industrial, cuenta con un edificio especial dividido en área blanca y área gris, donde se lleva a cabo un protocolo de seguridad: al llegar los trabajadores de su domicilio entran al área blanca donde se retiran la ropa y se colocan el uniforme y el equipo de protección personal; posteriormente, se trasladan a las áreas de producción. Al término de la jornada laboral, los trabajadores deben ir al área gris para quitarse el equipo de protección personal, el cual es lavado dentro de la empresa. Los trabajadores se bañan y se colocan la ropa con la que llegaron de su domicilio, para posteriormente retirarse de la empresa.

El trabajador aquí descrito posteriormente ascendió al puesto de supervisor de calidad. Como su categoría era de confianza, por iniciativa propia modificó el protocolo de seguridad: ya llevaba puesto su uniforme al llegar de su domicilio y en su trabajo solo se colocaba los zapatos de seguridad, los lentes y el casco. Sus funciones consistían en realizar las actividades de inspector de calidad en las siguientes áreas:

- En el laboratorio realizaba el análisis de muestras, tanto de herbicidas como insecticidas, para conocer sus ca-

racterísticas físico-químicas; realizaba esta operación en la campana extractora pero no usaba mascarilla, solo portaba guantes.

- En el almacén, revisaba la materia prima y los ingredientes activos; cada vez que llegaban los muestreaba. De forma ocasional no usaba mascarilla y en muchas ocasiones se impregnaba el uniforme con los ingredientes activos.
- En la línea de producción, verificaba el peso, sellado y etiquetado de las botellas. Con frecuencia se presentaban derrames sobre la banda transportadora y máquinas; a diario, el trabajador se humedecía el uniforme y su piel permanecía por periodos prolongados en contacto con los herbicidas.
- Trataba con químicos las aguas residuales del proceso de producción; utilizaba hidróxido, polímero y sulfato de aluminio. Durante estas actividades se salpicaba de agua no tratada. La exposición era inhalatoria y cutánea.

Al final del turno, se retiraba a su domicilio con el uniforme con el que había llegado a la empresa. El trabajador refiere que las prendas se impregnaban de un color verde y de un olor fuerte y picante. En su casa lavaba el uniforme.

Padecimiento

Se inició seis años antes del momento que aquí se describe, con rigidez e hipocinesia de la extremidad superior izquierda. Un año después se agregó rigidez en la pierna izquierda, temblor en reposo de la mano izquierda y desviación de la comisura bucal; se intensificó el temblor y comenzó a arrastrar la pierna izquierda al deambular. El trabajador acudió al médico familiar y por falta de respuesta al tratamiento fue derivado al servicio de neurología, donde se le diagnosticó enfermedad de Parkinson. Continuó laborando con la sintomatología; al tratamiento se agregó biperideno. A cuatro años de los síntomas iniciales, se agregó apraxia al vestirse, al pararse desde una posición sedente, al subir o bajar escaleras; así como dolor de cintura escapular y rigidez de los hombros y cuello. Un año después se añadió disgrafía.

En la última valoración física por el Servicio de Neurología del Hospital General de Zona 1, San Luis Potosí, se registraron los siguientes datos: paciente con rigidez significativa de hemicuerpo izquierdo, con repercusión en las actividades de la vida diaria y laboral. Talla de 1.71 m, peso de 78 kg, tensión arterial de 130/80 mm Hg, frecuencia cardiaca de 80 por minuto, frecuencia respiratoria de 20 por minuto. El paciente presentaba facies en "máscara", estaba tranquilo, consciente, cooperador al interrogatorio y a la exploración física. Cara simétrica, boca simétrica, mucosas bien hidratadas y normocrómicas, faringe normal, sistema cardiorrespiratorio sin compromiso, abdomen globoso a expensas de pániculo adiposo, blando depresible, extremidades superiores con temblor fino en reposo de predominio izquierdo, rigidez de

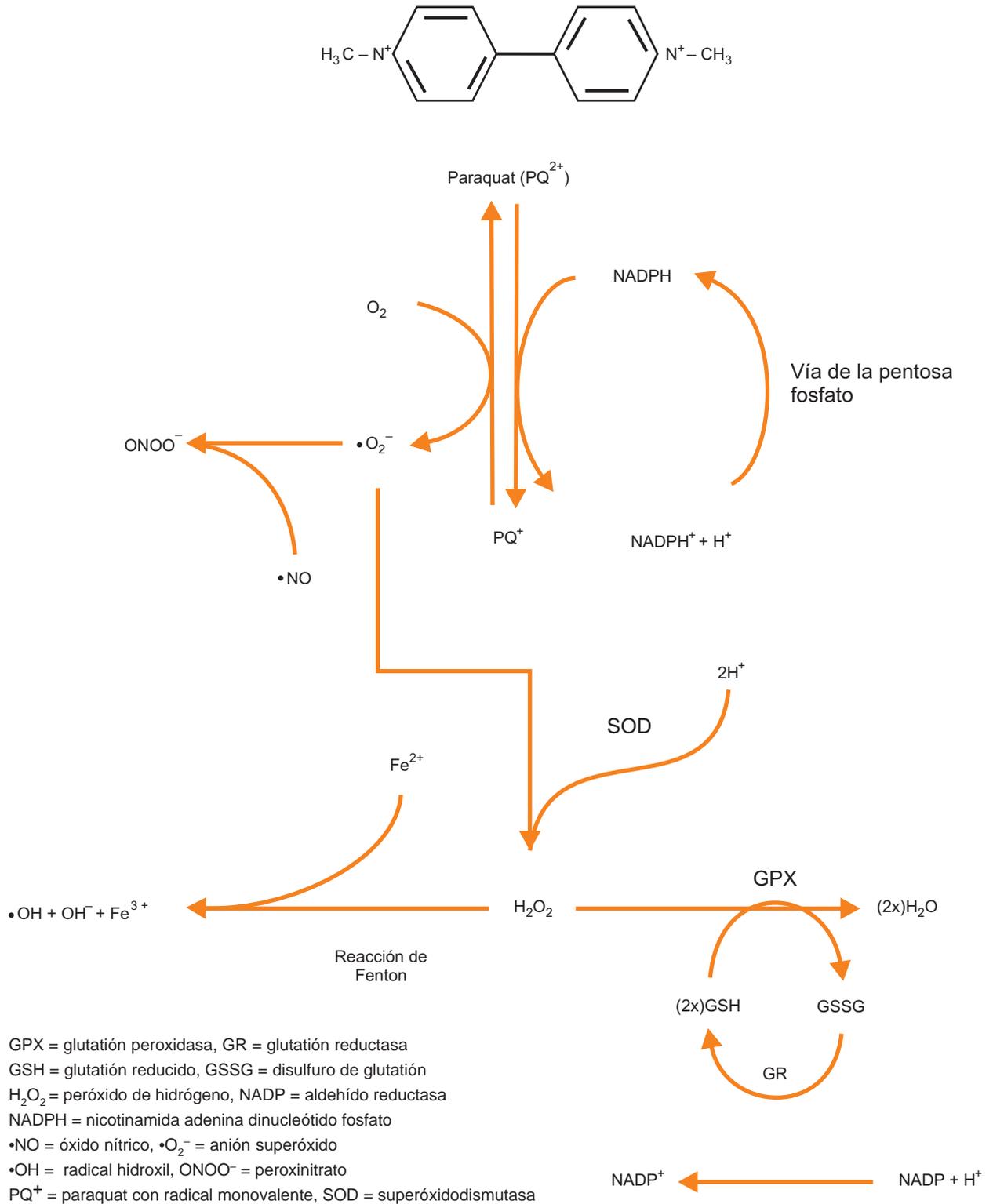


Figura 3 | Ciclo de redox por paraquat. Paraquat es un herbicida cuaternario de nitrógeno altamente tóxico que induce ciclo de redox en algunos tipos de células. Cortesía de Rodrigo Franco. Chem Biol Interact 2010 Nov 5;188 (2):289-300. Epub 2010 Jun 11

predominio izquierdo de toda la cintura escapular, signo de la rueda dentada en hombro, muñeca y codo izquierdos, signo de Froment positivo izquierdo, disgrafía, dificultad para realizar pinza fina, fuerza 4/5 bilateral, extremidades inferiores con rigidez izquierda. Logró la sedestación autónoma pero en forma lenta; bipedestación en postura "desgravada", marcha festinante. Romberg positivo con ojos abiertos, disdiadocinesia bilateral, control de esfínteres.

Estudio de puesto de trabajo

Como resultado del análisis del puesto de trabajo, se corroboró la exposición a los siguientes herbicidas: paraquat, en diferentes concentraciones, de 8.7 % a 27.6 %; diquat a 20 % y a insecticidas piretroides. Por las características del proceso, existió exposición cutánea e inhalatoria a los ingredientes activos de los insecticidas y herbicidas; la cutánea fue la más importante.

Asimismo, el protocolo de seguridad sobre el uso del uniforme y el equipo de protección personal era llevado a cabo por el personal sindicalizado.

Diagnóstico

- *Nosológico*: enfermedad de Parkinson estadio III de la escala de Hoehn y Yahr.
- *Etiológico*: exposición cutánea e inhalatoria a herbicidas.
- *Anatomofuncional*: intoxicación crónica por herbicidas, con afección de la sustancia negra a nivel del mesencéfalo, que comprometía la síntesis de dopamina con afección sistémica, rigidez de las extremidades, bradicinesia y temblor en reposo con limitación funcional.

Discusión

El trabajador, quien seis años atrás presentó un cuadro de hipocinesia que afectaba la cintura escapular izquierda, evolucionó a cuadro clínico que corresponde a enfermedad de Parkinson. De acuerdo con los antecedentes laborales, en su puesto de trabajo se documentó la exposición durante 14 años a agentes químicos como el paraquat, el diquat e insecticidas piretroides. El tipo de contacto fue inhalatorio y cutáneo, debido al no apego a las medidas de seguridad. Otros trabajadores de la línea de producción presentaban epistaxis.

De acuerdo con la literatura médica, el paraquat es una sustancia capaz de generar este tipo de cuadros por sus características fisicoquímicas que dañan mucosas. El trabajador estaba en contacto cutáneo continuo y no seguía las medidas de seguridad una vez que ascendió al puesto de control de calidad: llegaba a la empresa y se retiraba a su casa con el uniforme puesto y no se bañaba en la empresa. Este tipo de riesgo fue descrito por Richard Isenring y sus colaboradores.⁸

El principal agente químico al que estuvo expuesto el trabajador y que está ampliamente relacionado con neurotoxicidad es el paraquat.⁹ Este herbicida es un derivado del biperidilo y es considerado con un riesgo inaceptable por sus efectos adversos en la salud; sus formas de exposición más frecuentes son la inhalatoria y la cutánea.⁸ En múltiples estudios epidemiológicos se ha encontrado relación entre la manipulación de paraquat y la enfermedad de Parkinson.⁸ Este pesticida es ampliamente empleado en actividades agrícolas.

Se ha demostrado claramente que la toxicidad provocada por plaguicidas modifica una amplia variedad de funciones neurológicas.⁹ En particular, existe fuerte evidencia de que la exposición a plaguicidas predispone a enfermedades neurodegenerativas. Los datos epidemiológicos han sugerido una relación entre la exposición a plaguicidas y la neurotoxicidad, con riesgo relativo de 1.7 (IC 95 % = 1.2-2.3).¹⁰

Se ha suscitado un creciente debate respecto a este tema y existen numerosos artículos que señalan la relación entre la enfermedad de Parkinson y la exposición a paraquat, como por ejemplo los de Isenring,⁸ Ascherio,¹⁰ Thrash,¹¹ Dinis Oliveira,¹² McCormack,¹³ Han,¹⁴ Costello,¹⁵ Dhillon,¹⁶ Hatcher,¹⁷ Brooks¹⁸ y Dick.¹⁹ Para el estudio del mecanismo por el que el paraquat ejerce su efecto neurotóxico en la sustancia negra del mesencéfalo, se usa el modelo de la analogía de la estructura química del paraquat, MPTP y MPP+, de acuerdo con Broussolle²⁰ y Dinis Oliveira y sus colaboradores¹² (figura 1).

Se tiene como antecedente que desde la década de 1970, el MPP+ es utilizado como herbicida bajo el nombre comercial de cyperquat.²¹ En 1982, algunos drogadictos en el Norte de California desarrollaron síntomas de Parkinson debido a la contaminación de heroína sintética con MPTP, este descubrimiento aportó el primer indicio de que toxinas exógenas están involucradas en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson; a diferencia de los pacientes con enfermedad de Parkinson, quienes presentan daño de la sustancia negra en las autopsias, en esos individuos con intoxicación no se encontraron cuerpos de Lewy.²²

El MPTP es un molécula lipofílica que cruza rápidamente la barrera hematoencefálica; este compuesto, aparentemente no daña a la neuronas dopaminérgicas, pero es metabolizado: en los astrocitos, por la monooxidasa tipo B se convierte de MPTP a MPDP (figura 2), el cual entra a un último proceso de oxidación y genera MPP+. Este metabolito polar es liberado de los astrocitos y es captado por las neuronas dopaminérgicas. El MPP+ se une a los transportistas dopaminérgico con alta afinidad y se acumulan altos niveles en la mitocondrias, donde inhibe el transporte de electrones (figuras 3 y 4); a su vez, produce especies reactivas de oxígeno en la mitocondrias.²²⁻²⁵ Las especies reactivas de oxígeno sintetizadas son aniones superóxidos, peróxido hidrógeno, radicales hidroxilo y radicales peroxi. El óxido nítrico genera estrés oxidativo de las células debido al exceso de producción de especies reactivas de oxígeno.

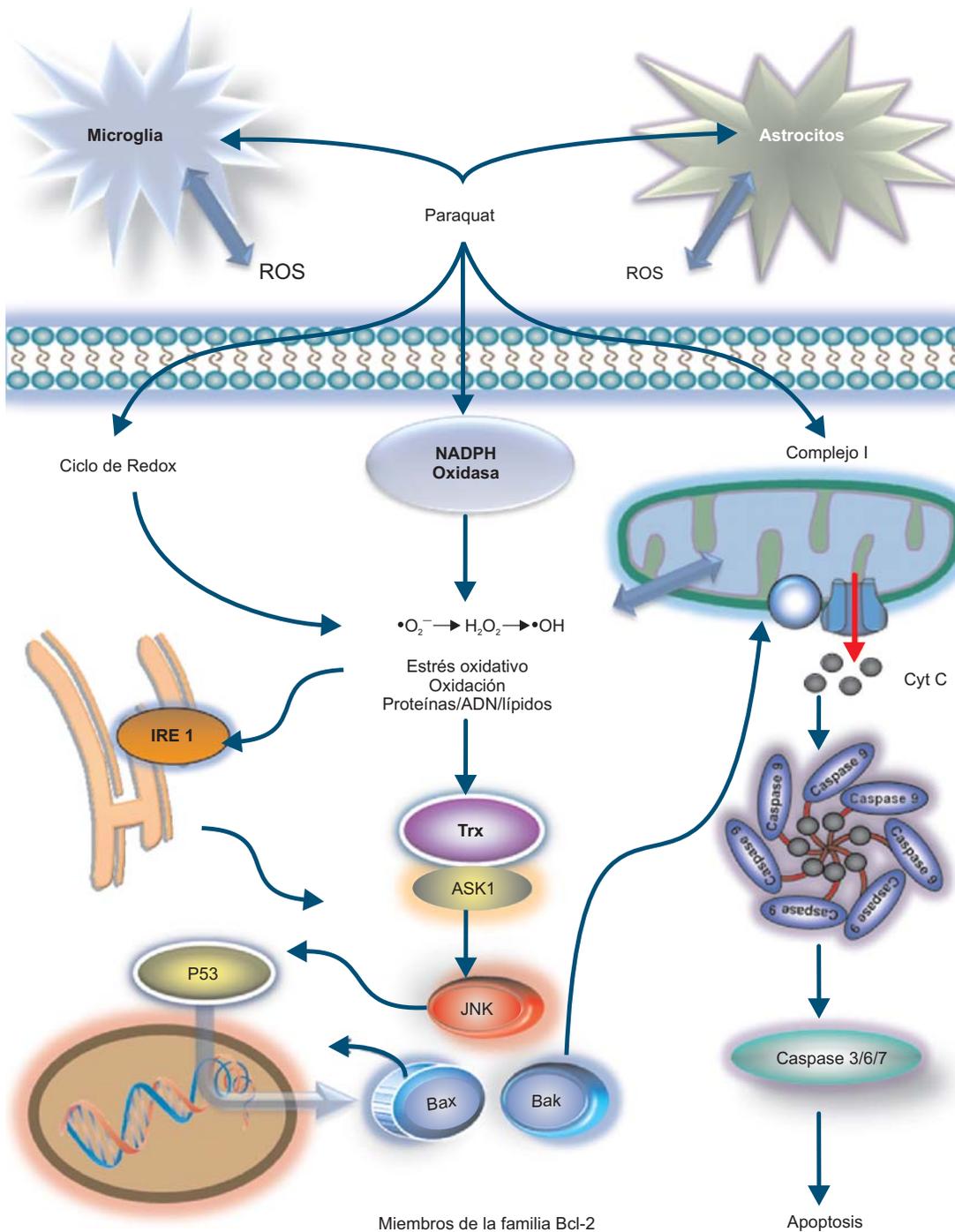


Figura 4 | Mecanismo molecular que involucra la inducción de neurotoxicidad por paraquat. El paraquat puede promover la generación de ROS en el citoplasma por tres distintos mecanismos: 1. Ciclo de Redox. 2. Inhibición de la cadena de transporte de electrones en la mitocondria. 3. Inducción/activación de enzimas generadoras de ROS como NADPH oxidasas. ASK1 = quinasa reguladora de señal de apoptosis 1, Bak = proteína destructora del antagonista homólogo bcl-2, Bax = proteína X asociada a bcl-2, Caspase = cisteína aspartato proteasa, Cyt C = citocromo C, H_2O_2 = peróxido de hidrógeno, IRE 1 = enzima que requiere de inositol 1, JNK = quinasa c-Jun N-terminal, NADPH = nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, $\cdot\text{O}_2^-$ = anión superóxido, $\cdot\text{OH}$ = radical hidroxil, Redox = óxido reducción, P53 = gen p53, ROS = especies reactivas de oxígeno, Trx = tioredoxina. Cortesía de Rodrigo Franco. Chem Biol Interact 2010 Nov 5;188(2):289-300. Epub 2010 Jun 11

no y la insuficiente defensa de antioxidantes puede dañar las proteínas celulares, lípidos y ADN, con estimulación de la cascada de la apoptosis clásica.²²⁻²⁶

Existe información que indica que el paraquat tiene más efectos citotóxicos que el MPP+; el paraquat es selectivo en las terminales de las neuronas dopaminérgicas que contienen melanina en la sustancia negra a través del transportador de dopamina, provocando pérdida de neuronas dopaminérgicas. Esta toxicidad es selectiva ya que las células GABAérgicas en la misma región no se ven afectadas.^{22,23}

En las neuronas, el paraquat puede producir intracelularmente una síntesis elevada de especies reactivas de oxígeno como lo hace el MPP+ con la oxidación de lípidos, proteínas y ADN; como vía final común está la estimulación de la apoptosis celular (figura 4). Al producirse daño neuromolecular de la sustancia negra del mesencefalo, los pacientes presentan un cuadro típico de enfermedad de Parkinson.²³⁻²⁵ Se afirma que las metaloporfirinas y la porfirina de magnesio, con potencial preventivo del estrés oxidativo celular inducido por paraquat, son una posible estrategia terapéutica para estos desórdenes neurodegenerativos.²⁷

Por lo anterior, en el trabajador existió una amplia asociación entre la exposición inhalatoria y cutánea del paraquat en sus actividades laborales y la enfermedad de Parkinson, por lo que se determina que esta es una enfermedad de trabajo.

Con este caso clínico se refuerza la necesidad de fomentar la seguridad y la prevención en el trabajo, derivada del principio 15 de la Declaración Río sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo, que resalta la necesidad de prevenir e impedir actividades humanas nocivas antes de que la ciencia proporcione pruebas irrefutables de que hay un problema. Existen numerosos ejemplos de qué sucede cuando no se presta aten-

ción a los probables efectos adversos que puede generar una sustancia o un proceso, bajo el argumento de que no existen pruebas de que sean nocivos. Una vez que se obtienen dichas pruebas, miles de personas pueden haber muerto o sufrido daños irreversibles para su salud.²⁸

De aquí la importancia de la Declaración de Seúl de 2006 sobre la seguridad y salud en el trabajo, la cual establece el “derecho humano fundamental” a un medio ambiente de trabajo seguro y saludable, y que la globalización debe ir acompañada de medidas preventivas para garantizar la seguridad y salud de todos en el trabajo.²⁹ Este espíritu está implícito en el Convenio 187 sobre el marco promocional para la seguridad y salud en el trabajo 2006, de la Organización Internacional del Trabajo.²⁹

Conclusiones

La historia clínica laboral fue la piedra angular en el caso descrito. Con los elementos coadyuvantes como el análisis específico del puesto de trabajo y la literatura médica revisada, se estableció que la exposición a paraquat generó la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, se trató de una enfermedad de trabajo.

Agradecimiento

A Rodrigo Franco, de *Redox Biology Center School of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences, University of Nebraska-Lincoln*, por su gran apoyo. Así como a Rafael Huerta Aldama.

Referencias

1. Salamanca-Gómez F. Los genes y la enfermedad de Parkinson. *Gac Med Mex* 2004;140(4):175-476. Disponible en <http://www.scielo.org.mx/pdf/gmm/v140n4/v140n4a20.pdf>
2. Rodríguez-Rey R. Fundamentos de neurología y neurocirugía. Argentina: Magna Publicaciones; 2002.
3. Lauwerys RR. Toxicología industrial e intoxicaciones profesionales. España: Masson; 1994.
4. LaDou J. Diagnóstico y tratamiento en medicina laboral y ambiental. Cuarta edición. México: Manual Moderno; 2007.
5. Madeley J. Paraquat. El controvertido herbicida de Syngenta. Costa Rica: Cosmovisiones; 2003.
6. Martínez-Mendoza MD. Intoxicación por plaguicidas. (Primera de dos partes). *Epidemiología (Sistema Único de Información)* 2006;23(14):1-4. Disponible en <http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2006/2006/sem14.pdf>
7. Martínez-Mendoza MD. Secuelas de la intoxicación por plaguicidas. (Primera de dos partes). *Epidemiología (Sistema Único de Información)* 2007;24(28):1-3. Disponible en <http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2007/2007/sem28.pdf>
8. Isenring R. Paraquat: riesgos inaceptables para los usuarios. Zurich, Suiza: Declaración de Berne; 2011. Disponible en <http://www.iret.una.ac.cr/Publicaciones/07-0013.pdf>
9. Franco R, Li S, Rodríguez-Rocha H, Burns M, Panayiotidis MI. Molecular mechanisms of pesticide-induced neurotoxicity: relevance to Parkinson's disease. *Chem Biol Interact* 2010;188(2):289-300. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2942983/>
10. Ascherio A, Chen H, Weisspf MG, O'Reilly E, McCollough ML, Calle EE, et al. Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006;60(2):197-203.
11. Thrash B, Uthayathas S, Karuppagounder SS, Suppiramaniam V, Dhanasekaran M. Paraquat and maneb induced neurotoxicity. *Proc West Pharmacol Soc* 2007;50:31-42.
12. Dinis-Oliveira RJ, Remião F, Carmo H, Duarte JA, Navarro AS, Bastos ML, et al. Paraquat exposure as an etiological

- factor of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2006;27(6):1110-1122.
13. McCormack AL, Thiruchelvam M, Manning-Bog AB, Thiffault C, Langston JW, Cory-Slechta DA, et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. *Neurobiol Dis* 2002;10(2):119-27.
 14. Han JF, Wang SL, He XY, Liu CY, Hong JY. Effect of genetic variation on human cytochrome P450 reductase-mediated paraquat cytotoxicity. *Toxicol Sci* 2006;91(1):42-48.
 15. Costello S, Cockburn M, Bronstein J, Zhang X, Ritz B. Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. *Am J Epidemiol* 2009;169(8):919-926. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2727231/>
 16. Dhillon AS, Tarbutton GL, Levin JL, Plotkin GM, Lowry LK, Nalbhone JT, et al. Pesticide/environmental exposures and Parkinson's disease in East Texas. *J Agromedicine* 2008; 13(1):37-48.
 17. Hatcher JM, Pennell KD, Miller GW. Parkinson's disease and pesticides: a toxicological perspective. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29(6):322-329.
 18. Brooks AI, Chadwick CA, Gelbard HA, Cory-Slechta DA, Federoff HJ. Paraquat elicited neurobehavioral syndrome caused by dopaminergic neuron loss. *Brain Res* 1999; 823(1-2):1-10.
 19. Dick S, Semple S, Dick F, Seaton A. Occupational titles as risk factors for Parkinson's disease. *Occup Mes* 2006; 57(1):50-56. Disponible en <http://ocmed.oxfordjournals.org/content/57/1/50.long>
 20. Broussolle E, Thobois S. Genetics and environmental factor of Parkinson disease. *Rev Neurol* 2002;158 Spec (1):S11-S23.
 21. Di Monte D, Sandy MS, Ekström G, Smith MT. Comparative studies on the mechanisms of paraquat and 1-methyl-4-phenylpyridine (MPP+) cytotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;137(1):303-309.
 22. Miller R, Kracke J, Sun GY, Sun GY, Sun AY. Oxidative and inflammatory pathways in Parkinson's disease. *Neurochem Res* 2009;34(1):55-65.
 23. Ayala A, Venero JL, Cano J, Macahdo A. Mitochondrial toxins and neurodegenerative diseases. *Front Biosci* 2007; 12:986-1007.
 24. Franco R, Li S, Rodríguez-Rocha H, Burns M, Panayiotidis MI. Molecular mechanisms of pesticide-induced neurotoxicity: relevance to Parkinson's disease. *Chem Biol Interact* 2010;188(2):289-300. Epub 2010 Jun 11. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2942983/>
 25. Berry C, La Vecchia C, Nicotera P. Paraquat and Parkinson's disease. *Cell Death Differ* 2010;17(7):1115-1125.
 26. Chinta SJ, Rane A, Poksay KS, Bresden DE, Andersen JK, Rao RV. Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program in dopaminergic cells: effect of paraquat. *Neuro Mol Med* 2008;10(4):333-342. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2818083/>
 27. Chen P, Chen Z, Li A, Lou XC, WU XK, Zhao CJ, et al. Catalytic metalloporphyrin protects against paraquat neurotoxicity in vivo. *Biomed Environ Sci* 2008;21(3):233-238.
 28. Alli OB. Principios fundamentales de salud y seguridad en el trabajo. Informes OIT. Segunda edición. España: Ministerio de Trabajo y Migración; 2009.
 29. Organización Internacional del Trabajo. [Sitio web]. C187 Convenio sobre el marco promocional para la seguridad y salud en el trabajo, 2006. Disponible en <http://www.ilo.org/ilolex/cgi-lex/pdconvs2.pl?host=status01&textbase=ilospa&document=193&chapter=1&query=%252>