



USO DE INSECTICIDAS Y LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: REVISIÓN DE
ALCANCE DE 2011 A 2021

Investigadores

JUAN DAVID OLARTE RAMIREZ
ANDREY ANTONIO PERILLA PLATA
LUIS FERNANDO SILVA GARCÍA

**Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de especialista en Seguridad y Salud en el Trabajo
Universidad del Rosario**

Bogotá, 2022

USO DE INSECTICIDAS Y LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: REVISIÓN DE
ALCANCE DE 2011 A 2021

Estudiantes:

JUAN DAVID OLARTE RAMIREZ
ANDREY ANTONIO PERILLA PLATA
LUIS FERNANDO SILVA GARCÍA

Asesor temático:

Dra. Marcela Varona MD, PhD

Asesor Metodológico:

Dra. Marcela Varona MD, PhD

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Especialización en Seguridad y Salud en el Trabajo
Universidad del Rosario

Bogotá, 2022

Resumen

Introducción: La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo frecuente y se ha asociado a la exposición ocupacional a plaguicidas. El inicio de los síntomas de esta enfermedad es típicamente insidioso, los modelos biológicos sugieren que la progresión de la enfermedad incluye un período presintomático largo. Se ha sugerido actualmente que el desarrollo de la enfermedad de Parkinson se debe a una interacción entre la susceptibilidad genética y la exposición a factores ambientales, siendo estos últimos los más representativos.

Objetivo: Determinar la relación entre el uso de insecticidas y el desarrollo de la enfermedad de Parkinson a través de una revisión de alcance de la literatura de los años 2011 a 2021.

Materiales y métodos: Se realizará una revisión de alcance de la literatura en las bases de datos PUBMED, COCHRANE Y GOOGLE SCHOLAR, en idioma inglés y español entre 2012 a 2022, usando palabras claves parkinson, insecticides, workers, occupational health

Resultados: se observó que las personas que trabajan principalmente en la agricultura presentaban una mayor prevalencia de enfermedad de Parkinson en las poblaciones con alta densidad de cultivos permanentes y con exposición directa, pero también se han descrito riesgos en el uso doméstico y con la ingesta de agua contaminada con dichas sustancias químicas. De igual manera se describe la aparición de signos clínicos correspondientes a la enfermedad de Parkinson a edades tempranas. Se evidencio que la intensidad y el tiempo de la exposición a insecticidas, se asoció con el aumento del riesgo de padecer de enfermedad de Parkinson.

Conclusiones: Teniendo en cuenta la literatura encontrada sobre el tema de esta revisión se sugiere la posibilidad de una relación del uso de plaguicidas y la enfermedad de Parkinson, sin embargo, el tamaño de las muestras y los tiempos de seguimiento en algunos estudios pueden ser restrictivos para llegar a esta conclusión; se necesitan de más investigaciones que evalúen poblaciones de mayor tamaño que den claridad sobre el tema.

Palabras Clave: Parkinson, Insecticides, Workers, Occupational Health

I. Introducción

El uso inapropiado de plaguicidas ha expuesto a la humanidad en todo el mundo a una serie de peligros para la salud. Aun así, su producción está aumentando a un ritmo del 11 % anual y ya superó los más de 5 millones de toneladas en 2000 (FAO 2017). Muchos datos disponibles revelan que la exposición a plaguicidas a través del uso agrícola y el consumo de residuos de conservantes de alimentos puede provocar trastornos neurodegenerativos como el Parkinson y el Alzheimer (Islam et al., 2021).

La incidencia y la prevalencia de la enfermedad de Parkinson (EP) aumenta con la edad, y se presenta en el 1 % de las personas mayores de 65 años. La enfermedad de Parkinson es dos veces más común en hombres que en mujeres en la mayoría de las poblaciones (Radhakrishnan & Goyal, 2018).

Las enfermedades neurológicas son la principal causa de discapacidad a nivel mundial, y el trastorno neurológico de más rápido crecimiento en el mundo es la enfermedad de Parkinson. De 1990 a 2015, el número de personas con enfermedad de Parkinson se duplicó a más de 6 millones. Impulsado principalmente por el envejecimiento, se prevé que este número se duplique nuevamente a más de 12 millones para 2040. Factores adicionales, como el aumento de la longevidad, la disminución de las tasas de tabaquismo y el aumento de la industrialización, podrían elevar la carga a más de 17 millones (Dorsey et al., 2018).

El riesgo de enfermedad de Parkinson se ha asociado a la exposición ocupacional a plaguicidas. Varias exposiciones ocupacionales pueden aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson. La exposición a plaguicidas es un conocido factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades. Fue descrita por primera vez en 1983 cuando la administración intravenosa de MPTP, una molécula estructuralmente similar al insecticida Paraquat, dio lugar a un síndrome parkinsoniano en adictos a drogas (Iknurov Mollov et al., 2017).

La exposición al herbicida Paraquat se asocia con un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson idiopática. Se descubrió que el Paraquat induce senescencia astrocítica. La exposición a ciertas toxinas ambientales promueve la acumulación de células senescentes en el cerebro que envejece, lo que puede contribuir a la neurodegeneración dopaminérgica (Chinta et al., 2018).

En Francia se encontró que las prácticas agrícolas y los plaguicidas utilizados en viñedos pueden desempeñar un papel en la enfermedad de parkinson (Perrin et al., 2021). De acuerdo con la Organización Internacional del Trabajo (OIT), existen alrededor de seis millones de sustancias químicas con fórmula conocida. De estas, cien mil son de uso corriente y se utilizan en todas las actividades y en la mayoría de los productos. Sin embargo, muchas no han sido estudiadas en profundidad para conocer los riesgos asociados (Rivera-Figueroa, 2016).

La prevalencia de enfermedad de Parkinson en Colombia es de 207,12 por 100.000 (Orozco et al., 2020). Sudamérica es una alta consumidora de fertilizantes y plaguicidas. El consumo de plaguicidas por unidad de área por Surinam, Colombia y Chile es bastante elevada con respecto a las de sus vecinos de la región (Eduardo Héctor Ardisana et al., 2018).

El sector agrícola en Colombia posee características sociales y demográficas que hace que esta población tenga mayor riesgo de toxicidad por el uso de plaguicidas; esta población trabaja de manera informal, con salario a destajo, sin ningún tipo de seguridad social y con alta tasa de analfabetismo (42.8% lo cual es importante ya que esto disminuye ampliamente, la probabilidad que estos trabajadores tengan un manejo adecuado de los plaguicidas y del cuidado de su salud al no saber leer o comprender las indicaciones de las etiquetas) (Amador et al., 2017). En un estudio realizado en el municipio de Barcelona del departamento del Quindío, determinaron altos niveles de residuos de plaguicidas en sangre en trabajadores agrícolas (Mélida

Zárate et al., 2014). En Montería, Córdoba muestras de leche pasteurizada presentaron residuos residuales de pesticidas organoclorados por encima del límite máximo residual establecidos por el Codex Alimentarius, indicando un riesgo para la salud pública (Lans-Ceballos et al., 2018).

Por lo anterior, esta revisión de alcance busca demostrar la importancia a largo plazo de la relación entre el desarrollo de la enfermedad de Parkinson con la exposición a plaguicidas. La importancia de implementar mecanismos de capacitación a la población rural sobre el uso adecuado, la disposición final de los residuos, el uso adecuado y correcto de protección personal con el uso de agroquímicos.

II. Metodología

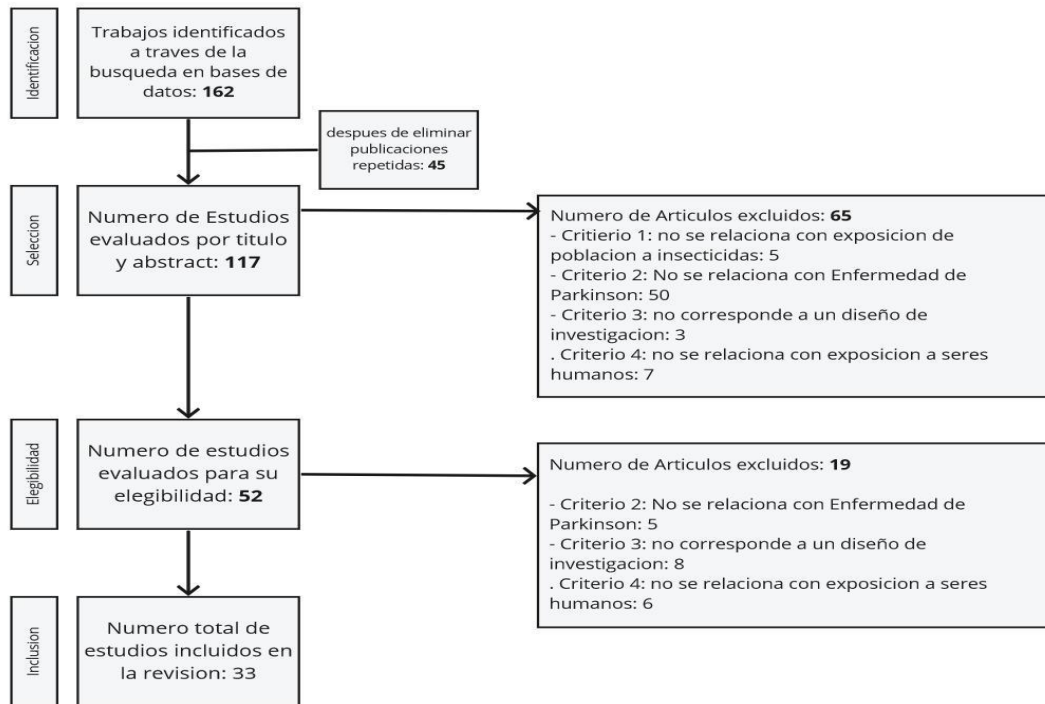
En esta revisión de alcance se analizaron estudios originales primarios empleando los lineamientos metodológicos dados en la declaración PRISMA.

La búsqueda de los artículos se realizó en las bases de datos Web of Science, Pubmed, Scopus, Dimensions, Research life, Oxford Academic y JAMA. La revisión de alcance incluyó artículos en idioma inglés y español, de los últimos 10 años. La ecuación de búsqueda que se utilizó con diferentes términos y combinaciones que reflejan el uso de Insecticidas y desarrollo de la enfermedad de Parkinson fue: Parkinson OR Parkinson disease AND Insecticides AND Occupational Health.

Las variables que se tuvieron en cuenta fueron las características socio demográficas (edad y género), los factores relacionados por la exposición a insecticidas (actividad laboral, tiempo en el oficio, duración de la exposición y otras exposiciones) y factores de riesgo para desarrollar la enfermedad de Parkinson.

Durante la primera búsqueda se identificaron 162 artículos en las diferentes bases de datos y en búsqueda manual utilizando los términos establecidos, se encontraron 45 artículos repetidos, por lo que se realizó la exclusión de los duplicados. Posteriormente, se llevó a cabo un análisis basado en los títulos y resúmenes de cada artículo, para seleccionar aquellos que cumplan con los criterios de selección propuestos, de este análisis se realizó una selección de 33 artículos, que fueron sometidos a una lectura y análisis completo, donde se tuvo en cuenta el diseño, metodología y los resultados de cada uno de ellos.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos



Consideraciones Éticas: Los proyectos de investigación en el campo de la salud humana deberán ajustarse a las “Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”, establecidas en la resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, considerando de manera especial la categoría de riesgo para los humanos que pueda generar la propuesta. Igualmente, es necesario mencionar la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, en donde se explican los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Esta revisión de alcance de la literatura se clasifica como sin riesgo.

III. Resultados

Se encontraron un total de 162 artículos resultado de una cadena de búsqueda, los resultados por bases de datos arrojaron un total de 77 estudios en Science Direct, 14 en Pubmed, 2 en Scopus, 6 en Dimensions, 16 en Research Life, 3 en JAMA, 24 en ClinicalKey y 20 en Oxford Academic. Se eliminan duplicados (45), quedando un total de 117 artículos para lectura de título y abstract, aplicando los criterios de inclusión mencionados anteriormente, quedaron un total de 33 artículos para análisis de lectura completa. En cuanto a los artículos revisados por año, se encontró que el mayor número de ellos fue en el año 2011 (n= 6), seguido por los del año 2013 (n=5) y 2017 (n=5).

Los resultados se presentan de acuerdo con los objetivos específicos del estudio: (1) caracterizar las condiciones sociodemográficas y laborales de los trabajadores expuestos a insecticidas que desarrollan enfermedad de Parkinson, (2) identificar los de plaguicidas del grupo de los insecticidas relacionados con el desarrollo de la enfermedad de Parkinson, (3) establecer los factores relacionados con la exposición a insecticidas y el desarrollo de enfermedad de Parkinson

En los estudios encontrados se observó una relevancia entre la exposición a la actividad laboral de predominio agrícola y la aparición de enfermedad de Parkinson. A continuación, se dan a conocer algunos de los resultados más relevantes encontrados en los estudios encontrados en el periodo de 2011 a 2021.

Condiciones sociodemográficas y laborales de los trabajadores expuestos a insecticidas que desarrollan enfermedad de Parkinson

En un estudio de casos y controles de 2015 en Francia por Moisan, F et al., indicó que la población estudiada comenzó a aplicar plaguicidas en la adolescencia (edad promedio, 17 años) y usándolos en promedio por 39 años; los herbicidas fueron la clase más utilizada (88 % casos, 88 % controles), seguidos de insecticidas (87 % casos, 86 % controles) y fungicidas (80 % casos, 77 % controles). Se encontró que aquellos que tenían más alto número acumulado de aplicaciones (OR = 2,31; IC del 95 %: 1,09, 4,90; $p = 0,01$) y número promedio de aplicaciones por año (OR = 2,68; 95 % IC: 1,21, 5,93; $p = 0,04$) tenían un mayor riesgo de Enfermedad de Parkinson. Se compararon los agricultores varones con exposición de corta duración y baja intensidad con aquellos con larga duración y alta intensidad quienes tuvieron un riesgo más alto (OR = 3,08; IC del 95 %: 1,51, 6,27). El OR correspondiente para la exposición de corta duración-alta intensidad fue (OR = 1,47; IC del 95 %: 0,72, 3,00), mientras que el OR para la exposición de larga duración y baja intensidad fue (OR = 0,75; IC del 95 %: 0,37, 1.53). La intensidad de la exposición a plaguicidas se asoció con la enfermedad de Parkinson.

Moisan., et al., en un estudio previo donde buscaban la relación entre el tipo de agricultura y la prevalencia de la enfermedad de Parkinson entre los trabajadores agrícolas en cinco distritos franceses observaron que entre las personas que trabajan principalmente en la agricultura, se hallaba una mayor prevalencia de enfermedad de Parkinson en las poblaciones con alta densidad de cultivos permanentes (Moisan et al., 2015).

En un estudio realizado por Searles S., Shu-Ching H., et al., en su estudio transversal publicado en 2014, en el cual examinaron las asociaciones entre la exposición a plaguicidas y los signos o síntomas de parkinsonismo, se encontró que los participantes tenían entre 35 y 65 años de edad (mediana 43,5; media 45,3, DE 7,7 años). Todos eran hombres hispanos caucásicos nacidos en México, habían llegado a Estados Unidos a un promedio de edad de 20 años. Solo ocho (21%) de los participantes habían consumido tabaco con regularidad mientras que la mayoría (89%) bebía café, té o cola con cafeína. Ninguno de los participantes tenía antecedentes familiares de enfermedad de Parkinson. Los participantes habían trabajado en una granja durante 4 a 41 años (promedio de 21 años) y habían utilizado plaguicidas agrícolas hasta por 41 años (mediana de 11 años). Todos menos un trabajador, habían usado plaguicidas agrícolas durante al menos una temporada de fumigación anterior. Sólo tres trabajadores habían alguna vez aplicado plaguicidas fuera de los Estados Unidos, y el 86 % de los trabajadores informaron que usualmente o siempre usaban elementos de protección personal (EPP). La mayoría trabajaba en huertos de manzanos, algunos en combinación con peras, cerezas o melocotones. Solo seis (16%) de los participantes vivían en o cerca de una granja. El resto vivía a más de una milla de una granja, la mayoría (73%) en la ciudad (Searles Nielsen et al., 2017).

Wang A., Cockburn M., et. al., en Estados Unidos en 2014, realizaron un estudio de casos y controles examinando el riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson asociado a organofosforados, los participantes del estudio eran predominantemente caucásicos, mayores de edad de 60 años y una minoría refería antecedentes familiares de enfermedad de Parkinson. Los casos eran un poco mayores que los controles, más a menudo hombres y habían completado menos años de educación formal. Fue más probable que nunca haya fumado cigarrillos o que haya dejado de fumar. Generalmente, las exposiciones en el lugar de trabajo o tanto en la residencia como en el lugar de trabajo, confieren un mayor riesgo que las exposiciones en las residencias solamente (Wang et al., 2014).

Van der Mark M., Vermeulen R., et. al., en Países Bajos en 2014, en donde estudiaron la asociación de la enfermedad de Parkinson con exposición ocupacional a plaguicidas, específicamente de los grupos químicos insecticidas, herbicidas y fungicidas y endotoxinas transportadas por el aire, encontraron que, de los pacientes con enfermedad de Parkinson, el 63,3% eran hombres con una mediana de edad al diagnóstico, de 67 años. Los casos tenían más a menudo trabajos administrativos altamente calificados que los controles, fumaban menos y consumían menos café. La prevalencia de exposición a plaguicidas fue del 19,3% para casos y 19,1% para controles. La mayoría de los participantes que tenían un trabajo con alta exposición a endotoxinas fueron individuos que trabajaban en una finca con ganado. Los trabajos más reportados con baja exposición a endotoxinas fueron otros trabajos agrícolas y trabajos de limpieza (van der Mark et al., 2014).

Shrestha S., Parks C., et. al, en su estudio de cohorte en Estados Unidos publicado en el año 2014, en donde se evaluó el uso de plaguicidas y la incidencia de enfermedad de Parkinson en aplicadores y sus cónyuges durante 20 años, encontraron que las características de los participantes en el momento de la inscripción difieren según el estado de la enfermedad de Parkinson, a mayor edad de los participantes, los aplicadores, los hombres y los de Carolina del Norte tenían más probabilidades de desarrollar enfermedad de Parkinson, mientras que los fumadores y bebedores de alcohol actuales tenían menos probabilidades de desarrollar esta patología. El uso de guantes resistentes y antecedentes de lesiones en la cabeza que requirieron atención médica fueron similares entre los dos grupos, aunque cuando se ajusta por edad, sexo, estado, educación y tabaquismo, se evidenció una asociación inversa entre tener una lesión en la cabeza y la aparición de enfermedad de Parkinson (HR: 0,71, IC 95%: 0,46, 1,09) (Shrestha et al., 2020).

Identificación de plaguicidas del grupo de los Insecticidas relacionados con el desarrollo de la enfermedad de Parkinson

Un estudio realizado por Tanner C., Kamel F., et. al., en Estados Unidos en 2011, determinaron si los plaguicidas que causan disfunción mitocondrial o el estrés oxidativo estaban asociados con la enfermedad de Parkinson o a las características clínicas del parkinsonismo en humanos, encontrando que el uso de paraquat (OR = 2,5; IC 95 %, 1,4–4,7) o cualquiera del grupo de estresores oxidativos (OR = 2,0; IC del 95 %, 1,2–3,6) se asoció con enfermedad de Parkinson. De manera similar, el uso de rotenona (insecticida) (OR = 2,5; IC del 95 %, 1,3–4,7) o cualquiera del grupo de

inhibidores del complejo I (OR = 1,7; IC 95%, 1,0-2,8) se asoció con enfermedad de Parkinson. Las asociaciones entre el uso alguna vez de paraquat o rotenona y la enfermedad de Parkinson fueron similares cuando las exposiciones se truncaron en 5, 10 o 15 años antes del diagnóstico o fecha de referencia [paraquat: 5 años antes OR = 2.7 (95% IC, 1.4–4.9), 10 años OR = 2.9 (95% IC, 1,6–5,5), 15 años OR = 3,1 (IC 95%, 1.6–5.8); rotenona: 5 años antes OR = 2,3 (IC 95 %, 1,2–4,4), 10 años OR = 2,4 (95 % IC, 1,3–4,6), 15 años OR = 2,4 (IC 95%, 1.3–4.6)] (Tanner et al., 2011).

Searles S., Shu-Ching H., et. al, en Estados Unidos en 2014, examinaron las asociaciones entre la exposición a plaguicidas y los signos o síntomas de parkinsonismo, en un análisis combinado de aplicadores de insecticidas y cónyuges, se encontraron asociaciones positivas para el insecticida organofosforado terbufos (HR:1.30, 95% CI: 1.02, 1.68) y herbicidas trifluralina (HR:1.29, 95% CI: 0.99, 1.70) y 2,4,5-T (2,4,5-ácido triclorofenoxiacético) (HR: 1.57, 95% IC: 1.21, 2.04), y asociación inversa para el uso permanente del insecticida organofosforado diazinón (HR: 0,73, IC del 95 %: 0,58, 0,94), el fumigante dibromuro de etileno (HR: 0,35, IC 95%: 0,14, 0,84), y el herbicida 2,4,5-TP [2,4,5-T,P, 2-ácido propiónico (2,4,5-triclorofenoxi)] (HR: 0,39, IC del 95 %: 0,25, 0,62). Estas asociaciones se mantuvieron cuando los análisis se realizaron por separado para aplicadores masculinos (Searles Nielsen et al., 2017).

Van der Mark M., Vermeulen R., et. al., en Países Bajos en 2014, en donde estudiaron la asociación de la enfermedad de Parkinson con exposición ocupacional a plaguicidas encontraron que en cuanto a los resultados para ingredientes activos específicos en base a cultivos autoinformados, el uso real de insecticidas y del ingrediente activo benomilo (un fungicida de benzimidazol), se encontró una asociación positiva con la enfermedad de Parkinson, observando para los individuos más expuestos (OR=2.46; 95% IC 1,16 a 5,22), que se mantuvo estadísticamente significativo después del ajuste por posibles factores de confusión (van der Mark et al., 2014).

Wang A., Cockburn M., et. al., en Estados Unidos en 2014, realizaron un estudio de casos y controles examinado el riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson asociado a organofosforados, documentaron que el acefato, etefón, forato, naled, malatión, merfos, clorpirifos, disulfotón, dimetoato y monocrotofos fueron los únicos organofosforados que estaban fuertemente asociados con mayores riesgos de desarrollar enfermedad de Parkinson solo en residencias, lugares de trabajo, así como en residencias y trabajo juntos. Todos los grupos de organofosforados clasificados por presunto mecanismo/toxicidad parecían estar asociados con un aumento similar en las probabilidades de desarrollar enfermedad de Parkinson, es decir, ninguno de los grupos parecía más importante que los demás. (Wang et al., 2014).

Richardson J., Roy A., et al., en Estados Unidos publicado en 2011, determinaron la asociación de niveles séricos elevados del insecticida organoclorado β -hexaclorociclohexano (β HCH) en pacientes con enfermedad de Parkinson, en este análisis y el metanálisis basado en el aumento por unidad de β -HCH fueron notablemente similares, incluso cuando se eliminaron los no detectados del análisis (OR= 1,06, IC del 95 %: 1.02–1.10). Se observó un significativo aumento del riesgo de enfermedad de Parkinson por unidad de aumento de β -HCH (OR = 1,06, IC del 95 %: 1,03–1,09; p = 0,0002). El hallazgo más fuerte fue para aquellos sujetos con

niveles séricos de β -HCH por encima del rango intercuartílico (39,08 ng/mg de b-hexaclorociclohexano), que tenían casi tres veces más probabilidades de ser diagnosticados de enfermedad de Parkinson (OR = 2,85, IC 95%: 1,8 – 4,48; $p < 0,0001$) (Richardson et al., 2011).

Breckenridge C., Berry C., Chang E., et al. en Estados Unidos en el 2016 realizaron un Meta-Análisis evaluando la evidencia de la asociación entre la Enfermedad de Parkinson y la vida rural, la agricultura y el uso de plaguicidas, evaluando 105 estudios epidemiológicos que determinaron la asociación entre estos diferentes factores y la EP. Se encontraron correlaciones positivas entre los RR para el uso de cualquier plaguicida y el uso de insecticidas y EP ($r = 0,82$; $p = 0,001$; 12 estudios) y paraquat ($r = 0,84$; $p = 0,005$; 9 estudios). El uso de insecticidas (RR = 1,32; IC 95 % = 1,14–1,52) se asoció con un aumento estadísticamente significativo del riesgo de EP (Breckenridge et al., 2016).

En el año 2013 en Italia, Pezzoli G. y Cereda E. por medio de un meta-análisis donde se evaluaron 104 estudios prospectivos de cohorte y de casos y controles evidenciaron que la exposición a plaguicidas y solventes parece ser un factor de riesgo para la enfermedad de Parkinson. En 5 estudios de cohortes, la asociación entre plaguicidas y enfermedad de Parkinson fue marginal (RR=1,26 [IC 95 % 0,89–1,78]; $z = 1,297$, $p = 0,194$; $I^2 = 52,9$ %, $p = 0,075$). En los análisis primarios incluyendo todos los estudios de casos y controles, la enfermedad de Parkinson se asoció con la exposición a cualquier tipo de plaguicidas del grupo de los herbicidas e insecticidas y solventes; el aumento del riesgo osciló entre el 33% y el 80% (PEZZOLI & CEREDA, 2013).

Dardiotis E., Aloizou A., et al. s en Grecia en el 2020 examinaron la relación entre concentraciones sanguíneas de organoclorados y la enfermedad de Parkinson en un estudio de casos y controles, evidenciando que los plaguicidas más frecuentemente detectados (por encima del nivel de cuantificación) fueron p,p'-DDE (n=214, 100 % de ambos grupos) y hexaclorobenceno, HCB, (n=189, casos 46,5 %, controles 53,5 %). También detectaron niveles más altos de DDE entre los pacientes con enfermedad de Parkinson en comparación con los controles [Odds Ratio, OR (95 % intervalo de confianza, C.I.)]: 2,592, (1,29–5,21)] (Dardiotis et al., 2020).

Rugbjerg K., Anne Harris M., et al. en Canadá en el 2011, estimaron el riesgo por subcategorías de plaguicidas donde encontraron que ninguno de los OR para las subcategorías de estos fue estadísticamente significativo excepto la exposición a insecticidas autoinformada. Las estimaciones de riesgo para las exposiciones a plaguicidas revisadas por higiene fueron ligeramente por encima de 1,0 en todas las categorías de plaguicidas, excepto los organofosforados, los organoclorados y el DDT (95% IC) (Rugbjerg et al., 2011).

En un estudio de cohorte prospectivo realizado en Suecia por Feldman A., et al en el año 2011 hallaron que la exposición al polvo inorgánico se asoció con un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson y trastornos parkinsonianos, HR 1,6 (IC del 95 %: 1,1–2,4) y 1,5 (1,0–2,2), respectivamente. No hubo asociación entre la enfermedad de Parkinson o los trastornos parkinsonianos y la exposición ocupacional a plaguicidas, humo de soldadura, polvo de metal, polvo de madera, manejo de animales, polvo de

piedra y concreto, polvo de cromo y níquel, polvo de cuarzo, polvo orgánico, aceite, asbesto, solventes orgánicos y gas irritante (Feldman et al., 2011).

Narayan S. et al. en Estados Unidos en el 2013 exploraron si las exposiciones a plaguicidas de uso doméstico, especialmente aquellos que contienen organofosforados aumentan las probabilidades de desarrollar enfermedad de Parkinson, observando que el uso frecuente de cualquier plaguicida doméstico aumentó las probabilidades de enfermedad de Parkinson en un 47 % [odds ratio (OR) = 1,47, (IC del 95 %: 1,13, 1,92)]; el uso frecuente de productos que contenían organofosforados aumentó las probabilidades de enfermedad de Parkinson con más fuerza en un 71% [OR = 1,71, (IC del 95 %: 1,21, 2,41) y el uso frecuente de organofosforados casi duplicó las probabilidades de enfermedad de Parkinson. En un estudio posterior de 2017 estudiaron la influencia del uso ocupacional de plaguicidas en la enfermedad de Parkinson en una población en el centro de California, utilizando entrevistas estructuradas para recopilar detalles del historial ocupacional, incluido el uso de plaguicidas en los trabajos, la duración del uso, los nombres de productos y el uso de equipos de protección personal. Con respecto a los grupos de plaguicidas, estimaron una fuerte asociación para el uso de carbamatos (OR = 3,45, IC del 95 %: 1,19, 10,02), pero no para el uso ocupacional de organofosforados y organoclorados. También vieron una asociación positiva para las tareas laborales de mezclar y cargar plaguicidas (OR = 1,62, IC del 95 %: 1,00, 2,60) (van der Mark et al., 2014) (Narayan et al., 2013b).

Factores relacionados con la exposición a insecticidas y el desarrollo de enfermedad de Parkinson

Norkaew S., et al. en 2015 en Tailandia en un estudio transversal analizaron 90 casos en personas mayores de áreas agrícolas y que en su mayoría aplicaba insecticidas en sus fincas, encontrando niveles anormales de AChE del 28,9 % (95 % IC = 19,81-39,40) y del 17,8 % de los niveles de PChE (95 % IC = 10,52-27,26). Para predecir el nivel de parkinsonismo, AChE y PChE, con una puntuación de corte de 5 o más, tenía que haber una sensibilidad de 0,31, una especificidad de 1,00, un valor predictivo positivo (VPP) de 1,00 y un valor predictivo negativo (VPN) de 0,78 para la AChE. Mientras que para PChE, el valor de puntuación de 5 o más tuvo una sensibilidad de 0,19, especificidad de 0,93, VPP de 0,38 y VPN de 0,84. A partir de estos resultados, parece probable que la exposición de las personas a los plaguicidas pudiera estar asociada con un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson o también de parkinsonismo (Norkaew et al., 2015).

Rune M., Hansen H., et. al., en su estudio transversal realizado en Bolivia y publicado en el año 2017, donde se investigó la posible asociación entre la exposición a piretroides y desempeño neuromotor, neurocognitivo y síntomas del sistema nervioso central, se documentó que las prácticas de seguridad de los trabajadores durante la fumigación no fueron las adecuadas. A pesar de que la mayoría de los participantes siempre o algunas veces usaban una forma de máscara al manipular plaguicidas, solo el 14% usaba guantes de goma y el 80% guantes de cuero. Alrededor del 44% de los participantes siempre o a veces comía o bebía durante la fumigación y el 48% soplaba en la boquilla de la bomba de plaguicida usando su boca. Aunque la mayoría de los participantes se lavaron las manos y sus cuerpos y cambiaron de ropa después de la fumigación, una proporción sustancial solo lo hizo algunas veces. Los participantes

no recibieron una formación óptima sobre el manejo de plaguicida, solo el 18% de los participantes habían tomado un curso en el último año, el 56% había tomado un curso hace más tiempo y el 26% nunca lo había hecho (Hansen et al., 2017).

El estudio transversal realizado por Searles S., Shu-Ching H., et al., publicado en 2014, en el cual examinaron las asociaciones entre la exposición a plaguicida y los signos o síntomas de parkinsonismo, encontraron que, entre la muestra de 38 trabajadores, la mala adherencia al uso de elementos de protección personal ($n = 5$) o el reingreso frecuente el mismo día a las áreas tratadas con plaguicida ($n = 9$) no fueron asociados positivamente con los síntomas o signos de parkinsonismo. Sin embargo, residencia en o cerca de una finca ($n = 6$) se asoció con cualquier signo de parkinsonismo observado por el neurólogo y con temblor de acción en particular ($p = 0,02$) (Searles Nielsen et al., 2017).

Tyurina Y., Winnica D., et. al., en su revisión de alcance publicada en el año 2013 en Estados Unidos, en donde se propuso que la rotenona es un tóxico que se cree que contribuye al desarrollo de la enfermedad de Parkinson, demostraron que la exposición de los linfocitos en sangre periférica de humanos a la rotenona, un insecticida, causa oxidación selectiva dependiente del tiempo y de la dosis de TLCL (tetra-linoleil-cardiolipina), la acumulación de sus productos de hidrólisis así como la generación de moléculas oxigenadas, se asocian con disfunción mitocondrial probablemente a través de reacciones enzimáticas catalizadas por la citocromo C, desencadenando tempranamente la apoptosis celular. Además, consideran que la caracterización de especies moleculares de cardiolipina modificadas, así como la identificación de sus productos de hidrólisis son importantes para una mejor comprensión de la patogenia de la enfermedad de Parkinson y puede conducir al desarrollo de nuevos biomarcadores de disfunción mitocondrial asociados con la enfermedad de Parkinson (Tyurina et al., 2013).

Shrestha S., Parks C., et. al, en Estados Unidos publicado en el año 2020, en donde se examinaron las asociaciones entre la exposición a plaguicidas y los signos o síntomas de parkinsonismo, en un análisis combinado de aplicadores de insecticidas y sus cónyuges, encontraron un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson para los tres insecticidas organoclorados clordano, diclorodifeniltricloroetano (DDT) y toxafeno, dos insecticidas organofosforados diazinón y forato, el insecticida permetrina, el fumigante bromuro de metilo y los herbicidas paraquat y pendimetalina, entre los que informaron antecedentes de lesión en la cabeza en comparación con asociaciones reducidas o nulas entre los que no reportaron antecedentes de traumatismo craneoencefálico (p para heterogeneidad $\leq 0,10$). El HR para paraquat entre aquellos con antecedentes de lesión en la cabeza fue 3,20 (95 % IC: 1,38, 7,45) versus 1,00 (95 % IC: 0,71, 1,41) para aquellos sin antecedentes (p para heterogeneidad = 0,01) (Shrestha et al., 2020).

Biernacka J. Chung S., et al. en Estados Unidos en el 2016, proporcionaron evidencia sugestiva ($p < 5.0$) de que el efecto de la exposición a plaguicidas en el riesgo de enfermedad de parkinson puede ser modificado por polimorfismos de un solo nucleótido en el gen ERCC6L2 ($p = 2.4$) por medio de un estudio de casos y controles (Biernacka et al., 2016).

Pinhel M. Sado C. Longo G, et al. en Brasil en el 2013, observaron mayor frecuencia de nulidad para GSTT1 y GSTM1, variantes genéticas de la enzima glutatona S-transferasa la cual está involucrada en la neurotransmisión de dopamina, y contacto con plaguicidas (18%) en casos que con el grupo control (13%, $p=0,014$). Además, el grupo de casos mostró mayor frecuencia de nulidad de genotipos combinados con plaguicidas que GSTM1 (18 vs 6%; $p=0.010$). Por otro lado, los casos presentaron menor frecuencia de la combinación de nulidad genotípica y ausencia de uso de plaguicidas (4,2 %) en comparación con la presencia de GSTT1 (45 %, $p=0,0001$). Lo mismo ocurrió en relación a la presencia de ambos genotipos en casos con contacto previo a plaguicidas (GSTM1/GSTT1=48%), frente a la nulidad de ambos genotipos (4,2%; $p=0,016$) en casos sin exposición previa a plaguicidas (Marcela Augusta de Souza Pinhel et al., 2013).

Searles N., Checkoway H., Zhang J., et al. en el 2014 realizaron un estudio en el cual se evaluaban los niveles de α -sinucleína, proteína involucrada en la enfermedad de Parkinson como principal componente agregado de los cuerpos de Lewy, en asociación con aductos de butirilcolinesterasa-clorpirifos o la inhibición de la colinesterasa medida en sangre periférica en 63 casos. En el estudio no se encontró evidencia de que la exposición a clorpirifos medidos como aductos a clorpirifos–butirilcolinesterasa estuviera positivamente asociado a α -sinucleína en las células sanguíneas. Tampoco se encontró asociación entre α -sinucleína y exposición autoreportada de clorpirifos ni entre α -sinucleína en sangre e inhibición de butirilcolinesterasa. (Searles Nielsen et al., 2015)

Paul K., Sinsheimer J. Cockburn M., et al. en Estados Unidos en el 2017 a través de un estudio de cohorte longitudinal encontraron que la exposición prolongada a plaguicidas organofosforados y/o metabolizador lento PON1 L55M (gen que tiene directa influencia en la enzima hidrolizadora PON1) están asociados con la progresión de los síntomas de la enfermedad de Parkinson en tres dominios principales: disminución de los síntomas motores, cognitivos y relacionados con el estado de ánimo. Asimismo demostraron que el grupo de pacientes altamente expuestos a organofosforados se asoció con una disminución anual significativamente más rápida en examen Mini-Mental (alta exposición a Organofosforados * edad $\beta = -0.06$, IC del 95% = -0.11, -0.01), alta exposición a organofosforados se asoció con un deterioro motor más rápido en la UPDRS-III (escala de calificación de enfermedad de parkinson) (alta exposición a organofosforados * edad $\beta = 0,24$, IC del 95 % = - 0,01, 0,49) (Paul et al., 2016)

Furlong M., Tanner C., Goldman S., et al en Estados Unidos en el 2015, en un estudio de casos y controles mostraron una reducción del riesgo de enfermedad de Parkinson con el uso de guantes protectores y medidas de higiene en relación con los plaguicidas, por lo cual el uso de ellos y el uso de estas prácticas puede modificar y reducir el riesgo de enfermedad de Parkinson asociado al uso de paraquat y permetrina (Furlong et al., 2015). (42)

Tabla 1. Principales hallazgos de los artículos seleccionados en esta revisión

No°	Título del Artículo / Autores	País/Año	Tipo de Estudio	Tamaño de Muestra	Objetivo	Características/Población	Resultados
1.	The Relation Between Type of Farming and Prevalence of Parkinson's Disease Among Agricultural Workers in Five French Districts. Moisan, F; et al.	Francia / 2010	Estudio de casos y controles	320 casos, 509 controles	Investigar la relación entre enfermedad la prevalencia de enfermedad de Parkinson y tipo de trabajo en agricultura en 5 distritos de Francia.	Afiliados al MSA menores de 80 años en 5 distritos usando algún medicamento antiparkinsonianos en 2007 (n=1540) de los cuales se contactaron 723 trabajadores y se realizaron 702 entrevistas Se hallaron 320 casos y 98 sin EP, 119 con síndrome de piernas inquietas sin tratamiento para EP y 74 tratados para PEP pero sin verificación de criterios.	La prevalencia de EP era de 3.01/1000, mayor en sexo masculino y el cual incrementa con la edad y con la densidad de granjas especializadas en frutas y cultivos permanentes donde hayan trabajado (aumenta en un 20% para personas que viven en cantones con alta densidad de granjas especializadas en frutas y cultivos permanentes)
2.	Neurological Deficits After Long-term Pyrethroid Exposure: Hansen, M.R.H.; et al.	Dinamarca-Bolivia / 2017	Estudio transversal	120 trabajadores	Investigar posible asociación entre la exposición a piretroides y desempeño neuromotor, neurocognitivo y síntomas del SNC	Trabajadores de control de vectores de las ciudades Bolivianas de La Paz, Santa Cruz y Cochabamba (n=120)	Los trabajadores expuestos a más altos niveles de piretroides informaron significativamente más síntomas del SNC (OR ajustado por quintil de exposición acumulada = 2,01 [1.22-3.31]. No se observó asociación entre exposición a piretroides y rendimiento neuromotor. mayor intensidad de rociado se asoció con rendimiento neurocognitivo disminuido (β ajustado por quintil = -0,405 [-0,660 a -0,150]). Trabajadores expuestos solo a piretroides se desempeñaron peor que trabajadores expuestos también a otros plaguicidas (β ajustado = -1,344 [-2,224 a -0.464])

3.	Parkinsonism signs and symptoms in agricultural pesticide handlers in Washington State / Susan Searles Nielsena, et al.	Estados Unidos / 2014	Estudio transversal	38 trabajadores	Examinar las asociaciones entre la exposición a plaguicidas y los signos o síntomas de parkinsonismo	Se examinaron a 38 manipuladores activos de plaguicidas de edad entre 35-65 (media 43.5) que participaron en el monitoreo de colinesterasa del Estado de Washington, programa en el Valle de Yakima, donde se aplican insecticidas inhibidores de la colinesterasa en frutas de huertos.	Todos los participantes eran hombres hispanos nacidos en México que habían trabajado en la agricultura durante 4-43 años (promedio de 21 años). Diez participantes (26%) informaron dificultades con una o más actividades de la vida diaria UPDRS2 (máximo=2) y nueve (24%) tenían UPDRS3>0 (máximo=10). Los síntomas más comunes fueron exceso de saliva (n=6) y temblor de acción (n=5). UPDRS2 y UPDRS3 Las puntuaciones no estaban relacionadas con el número de años aplicando UPDRS, el temblor, se asoció positivamente con vivir en o cerca de una granja.
4.	Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. European journal of epidemiology, 26(7), 547-555. Wang, A., Costello, et al.	Estados Unidos / 2011	Estudio de cohorte retrospectivo	369 casos	Examinar de cerca el papel de los plaguicidas en el desarrollo de la enfermedad de Parkinson (EP).	Ingresaron personas con PD y controles de población de áreas agrícolas en el centro de California; que vivieron durante al menos 5 años antes del diagnóstico	En los lugares de trabajo, la exposición combinada a ziram, maneb y paraquat aumentó tres veces el riesgo de EP (OR: 3,09; IC del 95 %: 1,69, 5,64) y la exposición combinada a ziram y paraquat, excluyendo la exposición a maneb, se asoció con un aumento del riesgo del 80 % (OR: 1,82; IC del 95 %: 1,03, 3,21).
5.	Household organophosphorus pesticide use and Parkinson's disease. International journal of epidemiology, 42(5), 1476-1485. Narayan, S., et al.	Estados Unidos / 2013	Estudio de casos y controles	357 casos y 807 controles	Se exploró si las exposiciones a plaguicidas de uso doméstico, especialmente aquellos que contienen OP, afectan las probabilidades de desarrollar EP. Además, también evaluamos si nuestros resultados son consistentes con la susceptibilidad genética esperada entre los portadores de las variantes 192QQ y 55MM en el gen que codifica la enzima xenobiótica paraoxonasa (PON1), conocida por desintoxicar varios OP comunes.	Ingresaron 357 casos y 807 controles y se evaluó el uso de plaguicidas domésticos.	El uso frecuente de cualquier plaguicida doméstico aumentó las probabilidades de EP en un 47 % [(OR) = 1,47, (IC) del 95 %: 1,13, 1,92]; el uso frecuente de productos que contenían OP aumentó las probabilidades de EP con más fuerza en un 71 % [OR = 1,71, (IC del 95 %: 1,21, 2,41)] y el uso frecuente de organofosfatos casi duplicó las probabilidades de EP.

6.	Organophosphate pesticides and PON1 L55M in Parkinson's disease progression. Paul, Kimberly C.; et al.	Estados Unidos / 2017	Estudio de cohorte longitudinal	246 individuos	Investigar si la exposición a organofosforados agrícolas ambientales y el fenotipo PON1 L55M influyen en la tasa de progresión de síntomas motores cognitivos y anímicos en la enfermedad de Parkinson	Pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática, diagnosticados dentro de los 3 años del reclutamiento, a quienes se les hizo seguimiento de progresión de la enfermedad.	La exposición prolongada a plaguicidas organofosforados y/o metabolizador lento PON1 L55M están asociados con la progresión de los síntomas de la EP en tres dominios principales: disminución de los síntomas motores, cognitivos y relacionados con el estado de ánimo. El grupo de pacientes altamente expuestos a organofosforados se asoció con una disminución anual significativamente más rápida en examen Mini-Mental (alta exposición a Organofosforados * edad $\beta = -0.06$, IC del 95% = -0.11, -0.01), alta exposición a organofosforados se asoció con un deterioro motor más rápido en la UPDRS-III (escala de calificación de enfermedad de parkinson) (alta exposición a organofosforados * edad $\beta = 0,24$, IC del 95 % = - 0,01, 0,49}
7.	β -Hexachlorocyclohexane Levels in Serum and Risk of Parkinson 's Disease. Jason R. Richardson, et al.	Estados Unidos / 2011	Estudio de casos y controles	149 casos y 133 controles	Confirmar la asociación de niveles séricos elevados del plaguicidas organoclorado β -hexaclorociclohexano (β HCH) en pacientes con enfermedad de Parkinson	Se incluyeron controles y casos con enfermedad de Parkinson fueron reclutados en visitas ambulatorias de rutina.	El nivel sérico medio de β -HCH en todas las cohortes de este estudio fue de 22,3 ng/mg de b-hexaclorociclohexano (rango: 0 a 376,7), y los niveles fueron significativamente mayor entre las muestras recolectadas en 2001–2003 vs. 2006–2008. Después de controlar por edad y sexo, el riesgo de enfermedad de Parkinson por cada aumento de 1 ng/mg en el β -HCH sérico osciló entre 1,02 y 1,12 en las cuatro cohortes diferentes, y 1,03 (IC del 95 %: 1,00–1,07, valor de p = 0,031) en el análisis combinado. El OR para el aumento del riesgo de enfermedad de Parkinson para las personas que tienen los niveles séricos de β -HCH por encima del rango intercuartílico de 39,08 ng/mg de b-hexaclorociclohexano fue de 2,85 (IC del 95 %: 1,8, 4,48; valor p < 0,001). Estos datos son consistentes con disminuciones en los niveles ambientales en β -HCH entre 2001 y 2008, pero indican que los niveles séricos elevados de β -HCH siguen siendo asociados con un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson.

8.	The association between ambient exposure to organophosphates and Parkinson's disease risk. Anthony Wang, et al.	Estados Unidos / 2014	Estudio de casos y controles	357 casos y 752 controles	Examinar el riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson asociado a organofosforados	Se utilizó una herramienta de evaluación de la exposición basada en un sistema de información para estimar la exposición ambiental a 36 organofosforados de uso común de 1974 a 1999. Se analizaron todos los organofosforados seleccionados individualmente y también en grupos formados según sus presuntos mecanismos de toxicidad. El estudio incluyó 357 casos de enfermedad de Parkinson y 752 controles de población que viven en el Valle Central de California.	La exposición ambiental a cada organofosforado evaluado por separado aumentó el riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson. Sin embargo, la mayoría de los participantes estuvieron expuestos a combinaciones de organofosforados en lugar de un solo plaguicidas. Estimaciones de riesgo para organofosforados agrupados según diferentes presuntas funcionalidades y las toxicidades fueron similares y no permitieron distinguir entre ellos. Sin embargo, se observaron patrones de exposición-respuesta con la exposición a un número creciente de organofosforados. En éste estudio agrega fuerte evidencia de que los organofosforados están implicados en la etiología de la enfermedad de Parkinson idiopática.
9.	Occupational exposure to pesticides and endotoxin and Parkinson disease in the Netherlands. Marianne van der Mark, et al.	Países Bajos / 2014	Estudio de casos y controles	444 casos y 876 controles	Estudiar la asociación de la enfermedad de Parkinson con exposición ocupacional a plaguicidas, específicamente a las subclases funcionales insecticidas, herbicidas y fungicidas y endotoxinas transportadas por el aire.	Se incluyeron en el estudio 444 pacientes con enfermedad de Parkinson y 876 controles pareados por edad y sexo. La exposición a plaguicidas de aplicación y el trabajo de reingreso se estimaron con la matriz ALOHA+trabajo-exposición y con un algoritmo basado en información autoinformada sobre el uso de plaguicidas. Para evaluar la exposición a sustancias activas específicas se desarrolló una matriz de cultivo-exposición. La exposición a endotoxinas se estimó con la matriz de exposición laboral DOM.	Los OR estaban elevados en los niveles más altos para las categorías de exposición para plaguicidas en general, insecticidas, herbicidas y fungicidas, y por debajo de la unidad para la endotoxina exposición. Los análisis sobre principios activos específicos mostraron una asociación significativa del riesgo de enfermedad de Parkinson con el fungicida benomilo. Este estudio no proporcionó evidencia de una relación entre la exposición a plaguicidas y la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, los OR constantemente elevados relacionados con la exposición sugieren que puede existir una asociación positiva.
10.	Organophosphate pesticide exposures, nitric oxide synthase gene variants, and gene-pesticide interactions in a case-control study of Parkinson's disease, California (USA). Paul, K. C., et al.	Estados Unidos / 2016	Estudio Transversal	357 casos incidentes de DP y 495 controles de población	Contribuciones de los genes NOS y los plaguicidas OP al riesgo de EP, controlando el estado de PON1.	Pacientes incidentes con EP junto con controles basados en la población entre enero de 2001 y diciembre de 2010 de tres condados de California central altamente agrícolas (Kern, Tulare, Fresno) conocidos por el alto uso de plaguicidas agrícolas.	Los casos tenían más probabilidades de haber usado plaguicidas domésticos con frecuencia (OR = 1,69; IC del 95 %: 1,21, 2,36 para cualquier uso de plaguicidas, y OR = 2,05; IC del 95 %: 1,30, 3,24 para el uso específico de OP) y de haber tenido una alta exposición ambiental a plaguicidas OP agrícolas (OR = 2,99; IC del 95 %: 1,92, 4,65

IV. Discusión

La revisión de alcance en este documento consolidó la literatura actual con respecto a las exposiciones ambientales y ocupacionales a insecticidas asociados a la Enfermedad de Parkinson.

Se encontraron seis estudios donde se evaluaban las condiciones sociodemográficas y laborales de los trabajadores expuestos a insecticidas que desarrollaron enfermedad de Parkinson ((Moisan et al., 2015), (van der Mark et al., 2014), (Searles Nielsen et al., 2015), (Shrestha et al., 2020), (Wang et al., 2014), (Moisan et al., 2015)). En ellos se caracterizaron las variables sociodemográficas y laborales. Moisan F. et. al. en 2015 evidencio que la intensidad y el tiempo de la exposición a plaguicidas, incluyendo insecticidas, se asoció con el aumento del riesgo de padecer de enfermedad de Parkinson. Definiendo finalmente que el grupo de estudio con exposición de más larga duración y alta intensidad tenían el riesgo más alto. En un estudio previo Moisan F. et. al. evidenciaron en Francia que los trabajadores que laboraban principalmente en la agricultura tenían mayor prevalencia de EP y el riesgo aumentaba en las poblaciones con alta densidad de cultivos permanentes. (Moisan et al., 2015) (MOISAN et al., 2011)

Se documentaron 12 estudios donde se identificaron los diferentes insecticidas que pudieran estar relacionados con el desarrollo de la EP (17, 20, 21, 28, 29, 30, 31, 37, 38, 44, 45, 47) se encontraron asociaciones positivas con dicha enfermedad para el insecticida organofosforado terbufos (37). Wang A. et. al. en el 2014 por medio de un estudio de casos y controles mostró que todos los grupos de organofosforados parecían estar asociados con un aumento similar en las probabilidades de desarrollar enfermedad de Parkinson (45). Richardson J., Roy A., et al. observaron un significativo aumento del riesgo de enfermedad de Parkinson por unidad de aumento de β -HCH (47) Dardiotis E y colaboradores en Grecia en el 2020 hallaron que los plaguicidas más frecuentemente detectados fueron p,p'-DDE y hexaclorobenceno, detectando niveles más altos de DDE entre los pacientes con enfermedad de Parkinson en comparación con los controles 31) Narayan S. y colaboradores en Estados Unidos en el 2013 encontraron que el uso frecuente de productos que contenían organofosforados aumentó las probabilidades de enfermedad de Parkinson con más fuerza en un 71 % y el uso frecuente de organofosfatos casi duplicó las probabilidades de enfermedad de Parkinson.(10)

De los 33 artículos analizados, se encontraron 10 los cuales expusieron otros factores relacionados con la exposición a insecticidas y el desarrollo o progresión de la EP(16,19,24,25,26,27,32,37,39,42). Rune M., Hansen H., et. al., en el año 2017 evidenciaron que a más altos niveles de piretroides más síntomas del SNC eran encontrados y mayor intensidad de rociado se asoció con rendimiento neurocognitivo. También detectaron que trabajadores expuestos solo a piretroides se desempeñaron peor que trabajadores expuestos también a otros plaguicidas (β ajustado = -1,344 [-2,224 a -0.46] (26) Biernacka J. y colaboradores, en Estados Unidos en el 2016, proporcionaron evidencia sugestiva de que el efecto de la exposición a plaguicidas en el riesgo de enfermedad de Parkinson puede ser modificado por polimorfismos de un solo nucleótido en el gen ERCC6L2. (24) Paul K. et. al. En Estados Unidos en el 2017 indicaron que la exposición prolongada a plaguicidas organofosforados y/o metabolizador lento PON1 L55M (gen que tiene directa influencia en la encima

hidrolizadora PON1) están asociados con la progresión de los síntomas de la enfermedad de Parkinson encontrando disminución de los síntomas motores. (32). También se reportó una asociación negativa de los guantes protectores, medidas de higiene entre los plaguicidas y enfermedad de Parkinson, por lo cual el uso de ellos y el uso de estas prácticas puede reducir el riesgo de enfermedad de Parkinson asociado al uso de paraquat y permetrina. (42)

Esta revisión de alcance encontró limitaciones en el diseño de los estudios epidemiológicos actuales de exposiciones ambientales y ocupacionales. Estas limitaciones incluyen los tamaños pequeños de las muestras, la falta de ajustes para posibles factores de confusión, la especificidad al estudiar cierto tipo de plaguicidas y la falta de biomarcadores validados para evaluar exposición por insecticidas. Sin embargo, se encontró que los estudios en su mayoría encuentran una asociación positiva con la EP independientemente de los biomarcadores usados para los diferentes estudios.

V. Conclusiones

Se evidencia un interés en la literatura científica actual por resolver si existe alguna relación entre el uso de plaguicidas con la aparición de la enfermedad de Parkinson. En la revisión que abordamos encontramos que la población probablemente más afectada puede ser la directamente expuesta en labores agrícolas, también se han descrito los riesgos en el uso doméstico y de manera indirecta con la ingesta de agua contaminada. De igual manera se describe la aparición de signos clínicos correspondientes a la enfermedad de Parkinson a edades más tempranas a la esperada. Se han relacionado también factores genéticos aparte de la exposición como posible riesgo concomitante con la aparición de la enfermedad de Parkinson.

Recopilando la literatura encontrada y teniendo en cuenta sus limitaciones se puede mencionar que puede haber la posibilidad de una relación del uso de plaguicidas y la enfermedad de Parkinson, pero el tamaño de las muestras y los tiempos de seguimiento en algunos estudios pueden ser restrictivos para llegar a esta conclusión; se necesitan de más investigaciones que evalúen mayores poblaciones de manera prospectiva y retrospectiva para que ayuden a llegar con más claridad a resolver este interrogante.

VI. Recomendaciones

Estudios posteriores podrían enfocarse en hallar la probable relación de la exposición a plaguicidas y su posible fisiopatología con la aparición de la enfermedad de Parkinson. A pesar de que las poblaciones y los tiempos de seguimiento en las mismas pueden llegar a ser limitaciones para llegar a la conclusión de que la exposición a plaguicidas es un riesgo para la aparición de la enfermedad de Parkinson, se deberá seguir teniendo en cuenta que estas sustancias pueden llegar a ser un riesgo para la salud pública no solo para quienes estén expuestos ocupacionalmente. Por lo cual siempre se recalca la necesidad del uso adecuado de estas sustancias y del debido uso de elementos de protección para su manipulación.

VII. Referencias Bibliográficas

1. Amador, C. E., Luna, J. M., Puello, E. C. (2017). Prácticas empleadas por fumigadores de plaguicidas del medio y bajo Sinú departamento de Córdoba. *Temas Agrarios*, 22(1), 31-31-42. Fuente Académica Premier. <https://doi.org/10.21897/rta.v22i1.913>
2. Biernacka, J. M., Chung, S. J., Armasu, S. M., Anderson, K. S., Lill, C. M., Bertram, L., Ahlskog, J. E., Brighina, L., Frigerio, R., & Maraganore, D. M. (2016). Genome-wide gene-environment interaction analysis of pesticide exposure and risk of Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 32, 25-25-30. ScienceDirect. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.08.002>
3. Breckenridge, C. B., Berry, C., Chang, E. T., Jr, R. L. S., & Mandel, J. S. (2016). Association between Parkinson's Disease and Cigarette Smoking, Rural Living, Well-Water Consumption, Farming and Pesticide Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 11(4), e0151841. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151841>
4. Chinta, S. J., Woods, G., Demaria, M., Rane, A., Zou, Y., McQuade, A., Rajagopalan, S., Limbad, C., Madden, D. T., Campisi, J., & Andersen, J. K. (2018). Cellular Senescence Is Induced by the Environmental Neurotoxin Paraquat and Contributes to Neuropathology Linked to Parkinson's Disease. *Cell Reports*, 22(4), 930-940. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.092>
5. Dardiotis, E., Aloizou, A.-M., Sakalakis, E., Siokas, V., Koureas, M., Xiromerisiou, G., Petinaki, E., Wilks, M., Tsatsakis, A., Hadjichristodoulou, C., Stefanis, L., & Hadjigeorgiou, G. M. (2020). Organochlorine pesticide levels in Greek patients with Parkinson's disease. *Toxicology Reports*, 7, 596-601. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.03.011>
6. Dorsey, E. R., Sherer, T., Okun, M. S., & Bloem, B. R. (2018). The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *Journal of Parkinson's Disease*, 8(s1), S3-S8. <https://doi.org/10.3233/JPD-181474>
7. Eduardo Héctor Ardisana, Bárbara Millet Gaínza, Antonio Torres García, Osvaldo Fosado Téllez. (2018). Agricultura en Sudamérica: La huella ecológica y el futuro de la producción agrícola. *CHAKIÑAN, REVISTA DE CIENCIAS SOCIALES Y HUMANIDADES*, 90-90-101. OpenAIRE. <https://doi.org/10.37135/chk.002.05.06>
8. Feldman, A. L., Johansson, A. L. V., Nise, G., Gatz, M., Pedersen, N. L., & Wirdefeldt, K. (2011). Occupational exposure in Parkinsonian disorders: A 43-year prospective cohort study in men. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(9), 677-682. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.06.009>
9. Furlong, M., Tanner, C. M., Goldman, S. M., Bhudhikanok, G. S., Blair, A., Chade, A., Comyns, K., Hoppin, J. A., Kasten, M., Korell, M., Langston, J. W., Marras, C., Meng, C., Richards, M., Ross, G. W., Umbach, D. M., Sandler, D. P., & Kamel, F. (2015). Protective glove use and hygiene habits modify the associations of specific pesticides with Parkinson's disease. *Environment International*, 75, 144-150. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.11.002>
10. Hansen, M. R. H., Schlünssen, V., Jørs, E., Lander, F., Condarco, G., Debes, F., Tirado Bustillos, N. (2017). Neurological Deficits After Long-term Pyrethroid Exposure. *Environmental Health Insights*, 11. Scopus®. <https://doi.org/10.1177/1178630217700628>

11. Iknurov Mollov, A., Martinez Ponce, D. C., Serrano Puebla, J. M., Elias Salcedo, S., Iknurov Mollov, A., Martinez Ponce, D. C., Serrano Puebla, J. M., & Elias Salcedo, S. (2017). Exposición a pesticidas en el ámbito laboral, expresión genética y enfermedad de Parkinson. *Medicina y Seguridad del Trabajo*, 63(246), 68-84.
12. Islam, M. S., Azim, F., Saju, H., Zargarán, A., Shirzad, M., Kamal, M., Fatema, K., Rehman, S., Azad, M. A. M., & Ebrahimi-Barough, S. (2021). Pesticides and Parkinson's disease: Current and future perspective. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 115, 101966. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2021.101966>
13. Lans-Ceballos, E., Lombana-Gómez, M., & Pinedo-Hernández, J. (2018). Residuos de pesticidas organoclorados en leche pasteurizada distribuida en Montería, Colombia. *Revista de Salud Pública*, 20, 208-214. <https://doi.org/10.15446/rsap.v20n2.51175>
14. Marcela Augusta de Souza Pinhel, Caroline Leiko Sado, Gabriela dos Santos Longo, Michele Lima Gregorio, Gisele Sousa Amorim, Greiciane Maria da Silva Florim, Camila Montoro Mazeti, Denise Poltronieri Martins, Fabio de Nazare Oliveira, Marcelo Arruda Nakazone, Waldir Antonio Tognola, & Doroteia Rossi Silva Souza. (2013). Nullity of GSTT1/GSTM1 related to pesticides is associated with Parkinson's disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 71(8), 527-527-532. Directory of Open Access Journals. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130076>
15. Mélida Zárate, Marco Nieto, Andres Mauricio Rojas, Jorge A. Gutierrez, Alfonso Londoño, Diana Zuluaga, Diana Blach, Claudia Parra. (2014). Determinación de residuos de plaguicidas en trabajadores agrícolas del municipio de Barcelona, Quindío, Colombia. *Revista Chilena de Salud Pública*, 18, 263-263-263. OpenAIRE.
16. Moisan, F., Spinosi, J., Delabre, L., Gourlet, V., Mazurie, J.-L., B, énatru I., Goldberg, M., Weisskopf, M. G., Imbernon, E., Tzourio, C., & Elbaz, A. (2015). Association of Parkinson's Disease and Its Subtypes with Agricultural Pesticide Exposures in Men: A Case–Control Study in France. *Environmental Health Perspectives*, 123(11), 1123-1129. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307970>
17. MOISAN, F., SPINOSI, J., DUPUPET, J.-L., DELABRE, L., MAZURIE, J.-L., GOLDBERG, M., IMBERNON, E., TZOURIO, C., & ELBAZ, A. (2011). The Relation Between Type of Farming and Prevalence of Parkinson's Disease Among Agricultural Workers in Five French Districts. *Movement disorders*, 26(2), 271-271-279. PASCAL Archive.
18. Narayan, S., Liew, Z., Paul, K., Lee, P.-C., Sinsheimer, J. S., Bronstein, J. M., & Ritz, B. (2013a). Household organophosphorus pesticide use and Parkinson's disease. *International Journal of Epidemiology*, 42(5), 1476-1485. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt170>
19. Narayan, S., Liew, Z., Paul, K., Lee, P.-C., Sinsheimer, J. S., Bronstein, J. M., & Ritz, B. (2013b). *Household organophosphorus pesticide use and Parkinson's disease*. (edssch.oai:escholarship.org:ark:/13030/qt2t1442gr). eScholarship. <https://escholarship.org/uc/item/2t1442gr>
20. Norkaew, S., Lertmaharit, S., Wilaiwan, W., Siriwong, W., Perez, H. M., & Robson, M. G. (2015). An association between organophosphate pesticides exposure and Parkinsonism amongst people in an agricultural area in Ubon Ratchathani Province, Thailand. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 66(1). <http://agro.icm.edu.pl/agro/element/bwmeta1.element.agro-034fea32-f902-4445-b388-f9b7a3b38346>

21. Orozco, J. L., Valderrama-Chaparro, J. A., Pinilla-Monsalve, G. D., Molina-Echeverry, M. I., Pérez Castaño, A. M., Ariza-Araújo, Y., Prada, S. I., & Takeuchi, Y. (2020). Parkinson's disease prevalence, age distribution and staging in Colombia. *Neurology International*, 12(1), Art. 1. <https://doi.org/10.4081/ni.2020.8401>
22. Paul, K. C., Sinsheimer, J. S., Rhodes, S. L., Cockburn, M., Bronstein, J., & Ritz, B. (2016). *Organophosphate Pesticide Exposures, Nitric Oxide Synthase Gene Variants, and Gene-Pesticide Interactions in a Case-Control Study of Parkinson's Disease, California (USA)*. (edssch.oai:escholarship.org:ark:/13030/qt56j1z2m6). eScholarship. <https://escholarship.org/uc/item/56j1z2m6>
23. Perrin, L., Spinosi, J., Chaperon, L., Kab, S., Moisan, F., & Ebaz, A. (2021). Pesticides expenditures by farming type and incidence of Parkinson disease in farmers: A French nationwide study. *Environmental Research*, 197. ScienceDirect. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111161>
24. PEZZOLI, G., & CEREDA, E. (2013). Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. *Neurology*, 80(22), 2035-2035-2041. PASCAL Archive.
25. Radhakrishnan, D. M., & Goyal, V. (2018). Parkinson's disease: A review. *Neurology India*, 66(7), 26. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.226451>
26. Richardson, J. R., Roy, A., Shalat, S. L., Buckley, B., Winnik, B., Gearing, M., Levey, A. I., Factor, S. A., O'Suilleabhain, P., & German, D. C. (2011). β -Hexachlorocyclohexane levels in serum and risk of Parkinson's disease. *NeuroToxicology*, 32(5), 640-645. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.04.002>
27. Rivera-Figueroa, P. (2016). *La enfermedad del Parkinson y las sustancias químicas* (edsair.dedup.wf.001..6ddedec058ae042b36b73d01c0abd0fb). OpenAIRE. https://explore.openaire.eu/search/publication?articleId=dedup_wf_001::6dde058ae042b36b73d01c0abd0fb
28. Rugbjerg, K., Harris, M. A., Shen, H., Marion, S. A., Tsui, J. K. C., & Teschke, K. (2011). Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease—A population-based case—Control study evaluating the potential for recall bias. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 37(5), 427. JSTOR Journals.
29. Searles Nielsen, S., Checkoway, H., Zhang, J., Hofmann, J. N., Keifer, M. C., Paulsen, M., Farin, F. M., Cook, T. J., & Simpson, C. D. (2015). Blood α -synuclein in agricultural pesticide handlers in central Washington State. *Environmental Research*, 136, 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.10.014>
30. Searles Nielsen, S., Hu, S.-C., Checkoway, H., Negrete, M., Palmández, P., Bordianu, T., Racette, B. A., Simpson, C. D. (2017). Parkinsonism Signs and Symptoms in Agricultural Pesticide Handlers in Washington State. *Journal of Agromedicine*, 22(3), 215-221. <https://doi.org/10.1080/1059924X.2017.1317684>
31. Shrestha, S., Parks, C. G., Umbach, D. M., Richards-Barber, M., Hofmann, J. N., Chen, H., Blair, A., Beane Freeman, L. E., & Sandler, D. P. (2020). Pesticide use and incident Parkinson's disease in a cohort of farmers and their spouses. *Environmental Research*, 191, 110186. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110186>

32. Tanner, C. M., Kamel, F., Ross, G. W., Hoppin, J. A., Goldman, S. M., Korell, M., Marras, C., Bhudhikanok, G. S., Kasten, M., Chade, A. R., Comyns, K., Richards, M. B., Meng, C., Priestley, B., Fernandez, H. H., Cambi, F., Umbach, D. M., Blair, A., Sandler, D. P., & Langston, J. W. (2011). Rotenone, Paraquat, and Parkinson's Disease. *Environmental Health Perspectives*, 119(6), 866. JSTOR Journals.
33. Tyurina, Y. Y., Winnica, D. E., Kapralova, V. I., Kapralov, A. A., Tyurin, V. A., & Kagan, V. E. (2013). LC/MS characterization of rotenone induced cardiolipin oxidation in human lymphocytes: Implications for mitochondrial dysfunction associated with Parkinson's disease. *Molecular Nutrition & Food Research*, 57(8), 1410-1410-1411. Journals@OVID.
<https://doi.org/10.1002/mnfr.201200801>
34. van der Mark, M., Vermeulen, R., Nijssen, P. C. G., Mulleners, W. M., Sas, A. M. G., van Laar, T., Brouwer, M., Huss, A., & Kromhout, H. (2014). Occupational exposure to pesticides and endotoxin and Parkinson disease in the Netherlands. *Occupational and Environmental Medicine*, 71(11), 757. JSTOR Journals.
35. Wang, A., Cockburn, M., Ly, T. T., Bronstein, J. M., & Ritz, B. (2014). The association between ambient exposure to organophosphates and Parkinson's disease risk. *Occupational and Environmental Medicine*, 71(4), 275-281. <https://doi.org/10.1136/oemed-2013-101394>
36. Xu, S., Yang, X., Qian, Y., Luo, Q., Song, Y., & Xiao, Q. (2022). Analysis of serum levels of organochlorine pesticides and related factors in Parkinson's disease. *NeuroToxicology*, 88, 216-223. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.12.001>