

Revisiones

Neurotoxicidad de los plaguicidas como agentes disruptores endocrinos: Una revisión

Neurotoxicity of pesticides as endocrine disruptors agents: A review

YASMIN MORALES OVALLES¹, LETICIA MIRANDA DE CONTRERAS¹, MARÍA LUISA DI BERNARDO NAVAS²

RESUMEN

Los plaguicidas se encuentran en el medio ambiente como contaminantes formando mezclas complejas, los estudios recientes se han centrados en la evaluación de los efectos y riesgos que pueden causar estas mezclas de plaguicidas en el ser humano y los ecosistemas. Esta revisión hace hincapié a tres plaguicidas específicos, representativos de los grupos químicos organofosforados, carbamato de tipo ditiocarbamato y triazinas, como son: Paratión® etílico, Mancozeb® y Atrazina®, respectivamente. Ha sido demostrado en animales de experimentación la neurotoxicidad de estos plaguicidas por alteración de la transmisión sináptica y de los mecanismos de la homeostasis del sistema neuroendocrino, lo cual explica la acción de estos plaguicidas como disruptores endocrinos. Varios trabajos demuestran que estos plaguicidas son potencialmente tóxicos a la salud humana, y aún en bajas concentraciones, pueden afectar al organismo causando alteraciones en el sistema neuroendocrino, especialmente en los ejes hipotálamo-hipófisis-gónada e hipotálamo-hipófisis-tiroides. Los investigadores destacan que los momentos de particular sensibilidad de la exposición a plaguicidas disruptores endocrinos son las etapas tempranas de la vida como: durante el desarrollo embrionario y la primera infancia, períodos en los cuales los procesos de crecimiento son contro-

ABSTRACTS

Pesticides are found in the environment as complex mixtures forming pollutants, recent studies have focused on evaluating the effects and risks that may cause these mixtures of pesticides on humans and ecosystems. This review highlights three specific, representative of organophosphorus pesticide chemical groups carbamate, dithiocarbamate and triazine type, such as: ethyl Paratión®, Mancozeb® and Atrazina®, respectively. It has been demonstrated in experimental animal's neurotoxicity of these pesticides by altering synaptic transmission and mechanisms of homeostasis of the neuroendocrine system, which explains the action of these pesticides as endocrine disruptors. Several studies show that these pesticides are potentially toxic to human health, and even in low concentrations, can affect the body causing alterations in the neuroendocrine system, especially in the hypothalamic-pituitary-gonadal and hypothalamic-pituitary-thyroid axis. The researchers point out that the moments of particular sensitivity of exposure Endocrine disruptor pesticide are the early stages of life as during embryonic development and early childhood periods in which growth processes are controlled by hormones affecting the development brain, immune system and other organs such as the thyroid and reproductive system. The neurochemical changes induced by exposure to these pesticides during brain development are at high risk because they are able to interfere with the

¹ Universidad de Los Andes. Facultad de Medicina. Centro de Microscopia Electrónica. "Dr Ernesto Palacios Prú". Correo yasminm@ula.ve

² Universidad de Los Andes. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Grupo de Investigaciones en Toxicología Analítica y Estudios Farmacológicos. girard@ula.ve
Correspondencia de autor: MSc. Yasmin Morales, Facultad de Medicina, Centro de Microscopia Electrónica. "Dr Ernesto Palacios Prú". Paseo del estudiante entre Av. 4 y Av. Tulio Febres Cordero. Mérida-Venezuela. Correo yasminm@ula.ve

lados por las hormonas afectando el desarrollo del cerebro, el sistema inmune y otros órganos como el sistema reproductor y tiroideo. Los cambios neuroquímicos provocados por la exposición a estos plaguicidas durante el desarrollo cerebral constituyen un alto riesgo porque son capaces de interferir en los procesos de neurogénesis y sinaptogénesis, afectando de manera adversa las funciones cognitivas y motoras, cuyos efectos se observan durante las etapas posteriores de la vida.

Palabras claves: neurotoxicidad, plaguicidas, disruptores endocrinos, neurogénesis, sinaptogénesis

processes of neurogenesis and synaptogenesis, adversely affecting cognitive and motor functions, whose effects are observed during the later stages of life.

Keywords: neurotoxicity, pesticides, endocrine disruptors, neurogenesis, synaptogenesis

INTRODUCCIÓN

Los plaguicidas son ampliamente utilizados en la producción agrícola para prevenir ó controlar plagas, enfermedades y otros patógenos de plantas, en un esfuerzo para reducir o eliminar pérdidas en la cosecha y mantener una alta calidad de los productos ⁽¹⁾. Sin embargo, existen preocupaciones serias sobre los riesgos a la salud humana causados bien sea, por una exposición ocupacional, a través de residuos de plaguicidas en alimentos ó en el agua para consumo humano ^(2,3). A pesar de que se han realizado muchos estudios sobre la toxicidad de los plaguicidas y su destino en el ambiente, existe cierta incertidumbre sobre sus efectos a largo plazo, en particular sobre los efectos tóxicos de la exposición crónica a dosis bajas sobre la salud humana ^(4,5).

Es generalmente aceptado que la exposición ambiental a agroquímicos durante el desarrollo puede causar efectos adversos sobre la morfología y funcionamiento del sistema nervioso (SN) ^(1,6,7).

Existen varias clases de agroquímicos que pueden causar alteraciones del desarrollo cerebral al interferir con la función neuroendocrina, la cual está relacionada con las interacciones entre el sistema nervioso y el sistema endocrino ^(8,9). El término neuroendocrino se refiere a la interacción entre el sistema nervioso y el sistema endocrino, donde neuronas especializadas liberan hormonas en la sangre en respuesta a la estimulación del sistema nervioso ⁽¹⁰⁾. Los compuestos que mimetizan ó antagonizan las acciones de las hormonas endógenas tienen el potencial de causar efectos ad-

versos durante el desarrollo del SN; en general a estas sustancias se les denomina como compuestos disruptores endocrinos (CDEs). En el año 2000, la Comisión Europea recopiló una lista de posibles CDEs que incluye cerca de 550 compuestos químicos, de los cuales 189 son plaguicidas o sus metabolitos ⁽¹¹⁾.

Los CDEs son sustancias químicas, naturales ó artificiales, exógenas al organismo, que tienen la capacidad de alterar los mecanismos de homeostasis del sistema endocrino ^(12,13). Los potenciales efectos adversos de los CDEs son múltiples, los cuales afectan los procesos de desarrollo y regulación de los humanos, pero también afectan el hábitat silvestre, aún en concentraciones muy bajas. Se ha indicado que aún en dosis extremadamente bajas, como son los niveles en que se encuentran los contaminantes medio ambientales, los CDEs pueden afectar cualquier especie biológica e inclusive humanos causando alteraciones en el sistema hormonal y tener consecuencias neurológicas, reproductivas, inmunológicas y metabólicas, entre otras ⁽¹⁴⁾.

Estudios con animales de experimentación durante el desarrollo del SN han coincidido en destacar como momentos de particular sensibilidad a la exposición de los CDEs las etapas de gestación y la primera infancia, etapas en las cuales se producen los procesos de desarrollo controlados por las hormonas afectando el desarrollo del cerebro, el sistema inmune y otros órganos, como las gónadas y la tiroides ^(8,15). Así mismo la neurotoxicidad producida por la exposición a los CDEs en ratones durante el desarrollo puede variar

cualitativamente y cuantitativamente dependiendo de la etapa del crecimiento y maduración del SN ^(6,16).

En el año 2000, ha sido reportado la posibilidad que un CDE pueda afectar los procesos de neurodesarrollo si la exposición ocurre durante el período crítico de la maduración neuroendocrina, pero afectaría muy poco ó nada si la exposición empieza en etapas posteriores del desarrollo SN ⁽¹⁵⁾.

El hombre está constantemente expuesto a plaguicidas y mezclas de estos, bien sea por una exposición ocupacional, ambiental (agua, suelo, aire) ó a través de la dieta, pero desde hace varios años, ha habido interrogantes sobre el impacto de los factores ambientales en la ocurrencia de diversas patologías. Un problema particularmente importante es que la exposición ambiental a los CDEs involucra una mezcla de sustancias, lo que hace particularmente difícil asociar los efectos sobre la salud a un contaminante en particular; en estos casos, debemos pensar que el problema es mucho más complejo y que puede haber un efecto sinérgico entre los diferentes CDEs y otras sustancias contaminantes. Además, muchos compuestos químicos se metabolizan ó se degradan en el ambiente y los productos de degradación también pueden comportarse como CDEs, por lo tanto la situación se complica aún más.

Existe poca información con respecto a los efectos de las mezclas de CDEs y sus interacciones sobre el desarrollo del sistema nervioso central (SNC). En esta revisión bibliográfica se hace énfasis sobre la neurotoxicidad de tres plaguicidas que actúan como CDEs: Atrazina®, Paratión® etílico y Mancozeb®, varios investigadores han reportado ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, que los mismos evidenciaron capacidad de disrupción endocrina. La atrazina es un herbicida derivado triazínico que ha sido identificado como un CDE, como lo confirman estudios realizados ⁽²⁰⁾ en los anfibios a través de los cuales se demuestra que a bajas concentraciones de este compuesto causan feminización, sin embargo, en la revisión bibliográfica realizada para este trabajo se encontró poca información en relación a sus efectos tóxicos sobre el sistema nervioso en desarrollo. El Paratión® etílico es un insecticida organofosforado cuya neurotoxicidad se conoce bien y ha sido ampliamente reportada ⁽²¹⁾. El Mancozeb®, es un fungicida ditiocarbamato, que tiene un alto potencial como CDE actuando

sobre el eje hipotálamo-hipófisis-glándula tiroides ⁽²²⁾. Esta revisión presenta una visión general actualizada sobre el impacto potencial de estos plaguicidas en la salud humana.

Organofosforado: Paratión® Etilico

Los compuestos organofosforados, se caracterizan por ser sustancias marcadamente apolares, aunque con grandes diferencias de un compuesto a otro y desde el punto de vista biológico tienden a disolverse en grasas. Por tal motivo, penetran en el organismo mediante absorción cutánea, inhalación o ingestión provocando distintos grados de toxicidad en los humanos. La estabilidad de los organofosforados depende del pH del medio; estos compuestos se degradan con mayor facilidad por oxidación e hidrólisis, dando origen a productos solubles en agua que son menos persistentes y poco acumulables en el organismo humano ⁽¹⁾.

El Paratión® etílico tiene mayor toxicidad sistémica en comparación con otros organofosforados, como el clorpirifos y diazinon. El umbral de letalidad del paratión etílico (0,2 mg/kg) se encuentra por debajo del nivel necesario para producir efectos adversos sobre el desarrollo del SNC. La neurotoxicidad del paratión etílico surge sólo a dosis que exceden el umbral para la toxicidad manifiesta, mientras que los efectos correspondientes para clorpirifos y diazinon son evidentes a exposición por debajo de la dosis máxima tolerada de 1-5 mg/kg de peso ^(18,23).

La neurotoxicidad del Paratión® etílico depende de la intensidad y el tiempo de exposición a esta sustancia. Una exposición crónica a Paratión® desde edades tempranas del desarrollo afecta a largo plazo el rendimiento cognitivo y conductual en la etapa adulta, como consecuencia de las alteraciones ocurridas en las sinapsis colinérgicas y serotoninérgicas. En general no se produce un deterioro total pero si un entecimiento de las actividades cognitivas, motoras y conductuales, siendo más importantes estos daños en los hombres que en las mujeres, debido a que éstas presentan mayor neuroplasticidad por efecto de la activación de los receptores de estrógeno ⁽²⁴⁾.

Estos compuestos tóxicos son potentes inhibidores de las enzimas acetilcolinesterasa y de butirilcolinesterasa, la primera localizada en los terminales

nerviosos de los músculos y en los eritrocitos, y la segunda se encuentra en el plasma sanguíneo. El grado de inhibición de estas enzimas es bien aceptado como biomarcador de la intoxicación ocasionada en el hombre por la exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos ⁽²⁵⁾.

El acetilcolina es el principal neurotransmisor excitatorio en las uniones neuromusculares del sistema nervioso periférico y está ampliamente distribuida en todo el SNC ⁽²⁶⁾. La inactivación de acetilcolinesterasa por los organofosforados incrementa los niveles de acetilcolina en las sinapsis, produciendo una sobre estimulación de los receptores muscarínicos (mAChR) y nicotínicos (nAChR) de acetilcolina con un incremento del tono parasimpático. La respuesta a una intoxicación por organofosforados es inmediata, puede ocurrir en minutos. Los casos leves demuestran síntomas que incluyen dolor de cabeza, náusea, mareo, vómito, constricción pupilar, sudoración excesiva, lagrimeo y salivación. Los casos más severos desarrollan debilidad muscular y fasciculaciones, cambios en el ritmo cardíaco, broncoespasmo y puede progresar a convulsiones y coma. Las manifestaciones clínicas tardías o crónicas de la intoxicación y/o exposición durante períodos prolongados a plaguicidas organofosforados son la neuropatía periférica, los trastornos de la conducta, déficit en la función cognitiva y psicomotora, neoplasias malignas, así como daños en la piel, los pulmones, el sistema inmunológico y la capacidad reproductiva ^(1,4).

Investigadores han demostrado que los diferentes organofosforados tienen la misma capacidad para provocar neurotoxicidad durante el desarrollo, convergiendo en un conjunto de eventos, que incluyen deterioro de las terminaciones nerviosas en crecimiento, problemas de desarrollo de las características esenciales para la diferenciación fenotípica y funcional de las neuronas colinérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas ^(21,23).

Fungicidas Ditiocarbamatos: Mancozeb

Los fungicidas del tipo ditiocarbamatos comprenden una serie de sustancias que tienen una estructura química relacionada con la de los insecticidas, herbicidas, carbamatos y varios de ellos contienen en su estructura química un metal. Estos compuestos exhiben

una débil actividad anticolinesterásica, por lo que no tienen efecto significativo sobre esta enzima ^(27,28).

Estas sustancias forman estructuras poliméricas que le dan estabilidad ambiental y proporcionan una buena protección foliar así como un orden bajo de toxicidad aguda. En el ambiente y en los organismos vivos, los ditiocarbamatos sufren una transformación convirtiendo el principio activo etilenditiocarbamato (EBDC) en etilentiourea (ETU), el cual es bien conocido por su acción mutagénica, teratogénica y carcinogénica ⁽²⁹⁾; también se puede formar el ETU durante el procesamiento y el cocinado de productos contaminados con EBDC. El EBDC se ha reconocido como posible factor de riesgo ambiental que causa EP, debido a que estos tóxicos ambientales actúan como disruptores del sistema antioxidante en células dopaminérgicas del sistema nigro-estriatal, inhiben la función proteosomal e inducen la agregación de la alfa-sinucleína en neuronas dopaminérgicas, catalizando la auto-oxidación del catecol ⁽³⁰⁾.

EL Mancozeb® es un polímero complejo del etilenditiocarbamato (EBDC) de manganeso y zinc, utilizado como fungicida protectivo. Los metales que contiene este compuesto, manganeso y zinc, difieren en que el manganeso tiene mayor permeabilidad cerebral que el zinc y el hierro, lo que le permite al manganeso concentrarse más fácilmente en el cerebro, especialmente en los ganglios basales, y puede causar un síndrome neurológico irreversible similar a la EP ⁽²⁷⁾.

El Mancozeb® presenta un amplio espectro como antifúngico frente a hongos endoparásitos causantes de enfermedades foliares. La toxicidad aguda en mamíferos por vía oral es prácticamente inexistente, la dosis letal 50 (DL50) por vía oral y dérmica en ratas es > 5000 mg/Kg, aunque se han descrito acciones irritantes en la piel y se aconsejan evitar la exposición. Estudios demuestran que la tiroides, el hígado y el riñón sufren cambios anatomopatológico en función de la dosis y del tiempo de exposición al fungicida. El efecto deletéreo del Mancozeb sobre glándulas endocrinas ha sido puesto de manifiesto especialmente sobre la tiroides ⁽²⁹⁾. En los humanos, la hipotiroxinemia temprana en el embarazo se asocia con efectos adversos sobre el desarrollo del SN del feto y puede causar deterioro de la función cognitiva y desarrollo motor de los niños ⁽³¹⁾.

El Mancozeb® es un neurotóxico potente y causa toxicidad a las neuronas mesencéfalicas dopaminérgicas y gabaérgicas de manera dosis dependiente. Sin embargo, algunos trabajos indican que el Mancozeb® no es selectivo en término de toxicidad⁽³²⁾. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición del complejo III de la cadena transportadora de electrones en mitocondrias, disminuyendo la síntesis de adenosin trifosfato (ATP), incrementando el metabolismo anaeróbico y la producción de lactato⁽³⁰⁾.

Herbicidas Triazinas: Atrazina®

Las triazinas son plaguicidas pertenecientes al grupo de herbicidas utilizados para el control del crecimiento de malezas. Son fuertes inhibidores del transporte fotosintético de electrones. Su selectividad depende de la habilidad de las plantas tolerantes para degradar o metabolizar el compuesto parental (las plantas susceptibles no lo hacen); estas sustancias se aplican al suelo⁽³³⁾.

El efecto toxicológico de las Triazinas sobre el ser humano no es tan grave como el de otros plaguicidas clorados y/o fosforados, pero sí lo puede ser su persistencia en el ambiente, motivado tanto por su baja solubilidad en agua como por su alta retención por adsorción en el suelo y sedimentos de los cauces hídricos.⁽³⁴⁾

La dosis letal 50 (DL 50) en ratas es de 1.780 mg/kg, es decir son levemente tóxicas para humanos y otros mamíferos, ya sea por la vía oral, dérmica o inhalatoria. Pueden causar leve a moderada irritación de piel, ojos, membranas y mucosas. Dosis repetidas o prolongadas en contacto con piel pueden inducir sensibilidad mediada por las células. La ingestión de grandes volúmenes puede presentar hipotensión, edema de la vía aérea, daño pulmonar agudo, sangrado gastrointestinal, shock y falla renal, como resultado de la presencia de surfactante o solventes hidrocarburos sistémicamente (síndrome surfactante sistémico). Se ha observado también depresión del SNC, daño renal y hepático, así como coagulación intravascular diseminada^(33,35).

Las triazinas pueden causar graves daños en los ecosistemas y la salud humana durante la exposición a través de alimentos, agua y aire. Las triazinas como

Atrazina®, Simazina® y Cianazina® fueron clasificadas por la Agencia de Protección Ambiental (EPA) como un posible carcinógeno humano de clase C. Son potentes disruptores endocrinos y provocan desórdenes en la reproducción de los mamíferos⁽³⁶⁾. Bloquean la síntesis del estradiol, probablemente inhibiendo la acción de la aromatasa y potenciando de esta forma la acción de la testosterona, por lo que producen finalmente una acción androgénica⁽²⁾.

La Atrazina® es uno de los herbicidas más ampliamente utilizados para controlar ó evitar el crecimiento de malezas en cultivos de maíz, sorgo y caña de azúcar, entre otros. Este herbicida es fácilmente liberado al ambiente y se ha demostrado que tiene una alta persistencia debido a que su degradación química o biológica muy lenta^(37,38). Es un herbicida orgánico nitrogenado derivado de la triazina, cuyo mecanismo de acción es inhibir el transporte fotosintético de electrones, lo cual a su vez inhibe el crecimiento de todos los órganos de plantas intactas. Se ha demostrado que grupos afines a la AT alteran el control hormonal en el eje gonadal y ha sido considerado como un posible carcinógeno humano^(39,40). La tasa de toxicidad de Atrazina® es alta y se ha observado que causa la producción de tumores mamarios en mamíferos, actúa sobre el hipotálamo afectando las señales que inducen la liberación pulsátil de GnRH e inhibiendo la secreción pituitaria de la hormona luteinizante, lo que induce al envejecimiento prematuro del aparato reproductor en ratas hembras⁽⁴¹⁾. Se ha confirmado que bajas concentraciones producen alteraciones en el desarrollo sexual de larvas de anfibios, induciendo hermafroditismo y masculinización de la laringe, también se ha observado que en machos adultos produce desmasculinización y feminización completa⁽⁴²⁾.

Se ha demostrado que la exposición a dosis crónicas de Atrazina® causa alteraciones en las neuronas catecolaminérgicas hipotalámicas, las cuales juegan un papel importante en la mediación de una amplia gama de funciones críticas en el comportamiento. Específicamente afecta de forma negativa el sistema dopaminérgico que son los sitios de conciliación del movimiento, las funciones cognitivas y ejecutivas. Por lo tanto, esta sustancia ser considerada como un factor

de riesgo ambiental que contribuye a la manifestación de enfermedades del sistema dopaminérgico ⁽⁴³⁾.

Adicionalmente, se ha demostrado que la atrazina también provoca alteraciones cardíacas, hepáticas y renales; estudios en animales de laboratorio indicaron un incremento en el desarrollo de leucemias y linfomas, y en humanos, se les asocia con la incidencia de linfomas no-Hodgkin ⁽⁴⁴⁾.

Neurotoxicidad y disrupción endocrina de los plaguicidas

Los estudios experimentales en animales indican que la neurotoxicidad de varios plaguicidas pueden estar relacionadas con la alteración de los diferentes sistemas de neurotransmisores (Nts), influyendo en sus procesos de síntesis, la liberación, la absorción y la degradación (1,45). Los plaguicidas organofosforados y carbamatos interrumpen el funcionamiento del sistema nervioso colinérgico, inhibiendo de forma irreversible o reversible a la enzima acetilcolinesterasa, produciendo una acumulación del neurotransmisor(Nt) acetilcolina en las sinapsis centrales y del sistema nervioso periférico, lo que produce una sobre estimulación de los receptores colinérgicos, muscarínicos y nicotínicos, causando una excitotoxicidad neuronal. La sobre estimulación de los receptores muscarínicos alteran el equilibrio de la actividad glutamatérgica y gabaérgica, dando lugar a una pérdida de la integridad de las vías colinérgicas específicas y una variedad de efectos negativos que posteriormente causan la muerte neuronal en regiones cerebrales que contienen mayor densidad de neuronas colinérgicas, tales como: la corteza cerebral anterior basal, el hipotálamo, la amígdala, el tálamo y las raíces espinales anteriores ⁽⁴⁶⁾.

Por otra parte, la neurotoxicidad de los insecticidas organofosforados durante el desarrollo involucra mecanismos múltiples además de la inhibición de las enzimas colinesterasas. Después de una exposición postnatal temprana a bajas dosis de Diazinon y Clorpirifos, se han encontrado efectos persistentes sobre los sistemas de transmisión colinérgicas y serotoninérgicas, así como en la expresión de genes que producen deficiencias en el neurocomportamiento presentes durante la etapa juvenil hasta la edad adulta ⁽¹⁸⁾. El término neurocomportamiento se refiere a la relación entre

la acción del SN y trastorno de la conducta. Existe una gran variedad de pruebas neuropsicológicas para las evaluaciones cognitivas y del comportamiento en las diferentes etapas del desarrollo. Se ha referido que estas evaluaciones son útiles para determinar las causas fundamentales del cambio del neurocomportamiento debido a la exposición a sustancias neurotóxicas ⁽⁴⁹⁾.

De igual manera, se ha informado que la exposición neonatal de ratas a Paration® causó alteraciones en las funciones sinápticas colinérgicas, serotoninérgicas y dopaminérgicas en regiones cerebrales que comprenden las principales proyecciones de serotonina en la corteza cerebral y tronco cerebral, provocando una hiperactividad perdurable a los sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos, acompañado por una sobre expresión de los receptores y transportadores serotoninérgicos, deficiencia en la actividad de la enzima colina acetil-transferasa y disminución de los receptores colinérgicos nicotínicos. Los cambios en los sistemas de neurotransmisores (Nts) afectan las funciones relacionadas a la memoria y alteran las conexiones neurales que pueden contribuir a la formación de desórdenes del desarrollo neuronal ^(21,24).

Bear refiere que la dopamina es un neurotransmisor (NT) catecolaminérgico del SNC que juega un papel importante en el control de los movimientos voluntarios y la postura del cuerpo, así como en las funciones cognitivas y las emociones ⁽⁴⁸⁾. Un desorden de la neurotransmisión dopaminérgica producido por la exposición a plaguicidas daría lugar a procesos patológicos, entre los que se encuentra la enfermedad de Parkinson, cuadros psicóticos y estados de ansiedad y depresión. Durante los últimos años, los estudios epidemiológicos y toxicológicos han proporcionado evidencias de que los plaguicidas tienen el potencial de actuar como tóxicos dopaminérgicos, contribuyendo al desarrollo de la enfermedad de parkinson (EP) ⁽⁴⁹⁾. Se han vinculados los ditiocarbamatos tales como Maneb® y Mancozeb®, en un rango de anormalidades con efectos adversos sobre los sistemas dopaminérgicos y glutamatérgicos ^(30,50). Estudios con animales de experimentación han asociado la toxicidad selectiva de los fungicidas ditiocarbamatos a las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas, lo que indicaba que la exposición a este plaguicida podía suponer un riesgo

potencial para el desarrollo de la EP^(30,31,32). La exposición crónica al Mancozeb[®] produce neurodegeneración en neuronas dopaminérgicas y gabaérgicas en modelos de *Caenorhabditis elegans*⁽⁵¹⁾.

Estudios realizados en el Centro de Microscopía Electrónica. "Dr Ernesto Palacios Prú", demostraron que la exposición prenatal de ratones NMRI a los plaguicidas Paraquat[®], Mancozeb[®] y la mezcla de ambos altera la formación del circuito cerebeloso, afectando principalmente el desarrollo de las neuronas inhibitorias: las células de Purkinje y de Golgi, produciendo cambios en la cronología y magnitud de la transmisión sináptica en la corteza cerebelosa durante el desarrollo. Estas alteraciones en el desarrollo de la neurotransmisión aminoacidérgica podían indicar la ocurrencia de importantes daños corticales causado por la exposición a Paraquat durante la etapa de gestación⁽⁵²⁾.

Disrupción Neuroendocrina

El hipotálamo y la glándula pituitaria constituyen las zonas cerebrales responsables de la función neuroendocrina, puesto que producen una gran cantidad de hormonas que a su vez regulan la síntesis y liberación de muchas otras (Figura 1). El hipotálamo y la adenohipofisis se comunican mediante capilares san-

guíneos que forman el sistema porta hipotálamo-hipofisis. Las células neurosecretoras parvocelulares (del latín *parvus* o pequeño) del hipotálamo secretan hormonas liberadoras ó inhibidoras que llegan mediante el sistema porta hipofisiaria a la adenohipofisis y regulan la producción de hormonas hipofisiarias.

Otras células neurosecretoras hipotálamicas, las neuronas magnocelulares producen oxitocina y vasopresina, que son liberadas directamente a la neurohipofisis dentro de las mismas fibras nerviosas, mediante transporte axónico hacia los capilares, y de este modo ingresan a la circulación general. Por medio del sistema circulatorio, las hormonas se distribuyen a sus órganos blanco donde controlan procesos tan importantes como el crecimiento, la función reproductiva y el metabolismo. De modo inverso, las hormonas producidas en las glándulas endocrinas, una vez liberadas al torrente sanguíneo, son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y llegar al SNC donde ejercerán algunas de sus funciones, como por ejemplo, la regulación de la propia función neuroendocrina en el hipotálamo (mediante un mecanismo de retroalimentación positiva ó negativa), el comportamiento sexual y de manera más general, en otras áreas del cerebro modulando funciones cognitivas⁽²⁶⁾.

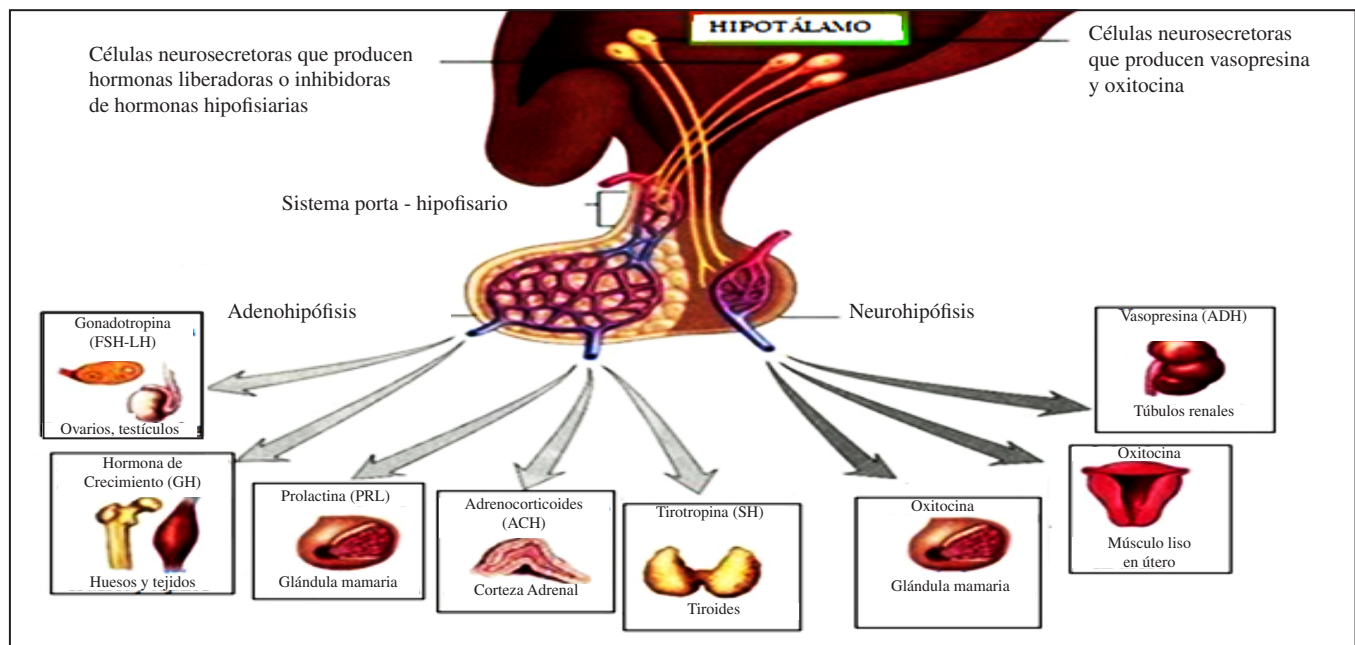


Figura 1. Conexión hipotálamo-Hipófisis

El sistema neuroendocrino es el responsable de mantener el control de los procesos homeostáticos en el organismo. Cuando la homeostasis neuroendocrina se ve afectada por sustancias químicas que se encuentran en el medio ambiente, como los CDEs, que pueden actuar como agonistas o antagonistas de las hormonas liberadas en el hipotálamo ó la hipófisis, se pueden producir una serie de perturbaciones que alteran el sistema neuroendocrino, afectando el proceso de desarrollo ó la función reproductiva en seres humanos, animales silvestres y domésticos ^(14,53).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a un CDE como una sustancia ó mezcla de sustancias exógenas que altera la función del sistema endocrino y por consiguiente causan efectos adversos a la salud en un organismo intacto ó su progenie ⁽⁵⁴⁾. Los CDEs actúan principalmente afectando la función de las hormonas naturales por su gran potencial para unirse a los receptores andrógenos ó estrógenos, se unen activando los receptores de diversas hormonas imitando la acción de la hormona natural, así mismo puede unirse a los receptores sin activarlos, bloqueando la acción de los receptores. También pueden interferir con la síntesis, transporte, metabolismo y eliminación de las hormonas, lo que disminuye su concentración normal ⁽⁵⁵⁾.

La alteración endocrina es un concepto y principio de cuyos orígenes se remontan a los inicios del movimiento ecologista en los años 1960. Se inició con la investigación sobre la quema y el declive de la fauna silvestre, especialmente las aves, las causas propuestas acentuaban a los plaguicidas organoclorados, principalmente el DDT, ya que son persistentes en el ambiente. La disrupción endocrina ofreció una explicación para los fenómenos de la vida silvestre, que parecía explicar también los cambios en la fecundidad y los trastornos de la reproducción masculina, como el cáncer testicular ^(8,9).

La exposición a CDEs afecta la fisiología normal del eje reproductivo, originando cambios a diferentes niveles en el eje hipotálamo-hipófisis-gónada ⁽⁶⁾. Las neuronas liberadoras de la gonadotropina (GnRH) del hipotálamo controlan la función reproductiva de todos los vertebrados; estas células neuronales proyectan sus axones a la eminencia media ó infundíbulo del hipotálamo, donde se libera GnRH en los capilares que

vascularizan la glándula pituitaria anterior. En la glándula pituitaria, la GnRH se une a sus receptores que sintetizan y liberan la hormona leutinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH) a la circulación general, para luego unirse a sus receptores en los ovarios ó los testículos para producir la esteroidogénesis y la gametogénesis. Las hormonas esteroideas gonadales son de gran importancia para la reproducción y cumplen funciones claves en los procesos del desarrollo del SNC, desde la etapa fetal hasta los períodos postnatales tardíos, siendo fundamental para los procesos de neurogénesis, modelando la diferenciación sexual del cerebro. Por otra parte, las hormonas gonadales también son cruciales para el normal funcionamiento del cerebro durante la madurez y hasta la senectud y ejercen acciones de protección contra enfermedades neurodegenerativas como la demencia ⁽⁵⁵⁾.

Asimismo, estudios realizados en ratas han podido comprobar que existen varios mecanismos posibles para la acción antigonal de los plaguicidas organofosforados, pueden ejercer directamente una acción inhibitoria sobre los testículos ó afectar la hipófisis y causar cambios en la concentración de gonadotropinas con el subsiguiente daño testicular. Los organofosforados producen un incremento en la morfología anormal de los espermatozoides y altas dosis causan daños a los túbulos seminíferos, reduciendo el área tubular debido al colapso del epitelio seminífero ⁽⁵⁶⁾. También se ha demostrado que los plaguicidas disruptores endocrinos alteran el desarrollo reproductivo y sexual en humanos y estos efectos parecen depender de varios factores, incluyendo género, edad, dieta y la ocupación ⁽⁵⁾.

Los CDEs actúan además sobre otros ejes neuroendocrino, como el eje hipotálamo-hipofisis-glándula tiroides y el sistema inmunológico e incluso pueden tener más de un tipo de acción en el sistema neuroendocrino. Para mantener la homeostasis en el eje tiroideo, es necesario que en todo momento se produzca la cantidad de hormona tiroidea necesaria, mediante el mecanismo específico de retroalimentación, que actúa a través del hipotálamo-adenohipófisis, lo que permite controlar la función tiroidea. La adenohipófisis libera la hormona estimulante de la tiroides o tirotropina (TSH), que activa la secreción de hormonas en la glándula tiroidea. En el hipotálamo, las neuronas neurosecreto-

ras parvocelulares secretan la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), activando la liberación de TSH en la adenohipófisis. Estas hormonas son reguladas por la retroalimentación negativa de las hormonas tiroideas; en consecuencia, el aumento de hormonas tiroideas en sangre a causa de los CDEs inhibirá la secreción de TSH en la hipófisis anterior y, más débilmente, la TRH por el hipotálamo ⁽⁵⁷⁾.

El eje hipotálamo-hipófisis-tiroides es sensible a un gran número de CDEs, entre los que podemos mencionar percloratos, bifenilopoliclorados y plaguicidas como Amitrol®, Cialotrina®, Maneb®, Mancozeb®, Pentachloronitro-benceno, Prodiamine®, Pirimetanil®, Tiazopir®, Ziram®, Zineb®, estos compuestos actúan disminuyendo la producción de tiroxina debido a una baja respuesta de TSH a TRH, evidenciando una disfunción hipotalámica-hipofisiaria ⁽⁵⁸⁾. La hormona tiroidea es esencial para el desarrollo cerebral debido a que está involucrada en los procesos de migración, diferenciación neuronal, mielinización y sinaptogénesis, además tiene influencia sobre el comportamiento y la función cognitiva ⁽¹⁰⁾. Otra de las funciones de las hormonas tiroideas es la modulación de las funciones serotoninérgicas y catecolaminérgicas, que regulan el metabolismo cerebral y controlan la expresión de genes, por ejemplo, el gen de la proteína básica de la mielina; estas funciones sugieren que las hormonas tiroideas tienen un efecto predominante en el hipocampo y la corteza prefrontal de gran importancia ya que implican funciones de memoria y atención), asimismo, cumplen funciones importantes en las características morfológicas de las células piramidales ⁽⁵⁹⁾.

NEUROTOXICIDAD DE LOS PLAGUICIDAS DURANTE EL DESARROLLO

El desarrollo del sistema nervioso central comienza en las primeras semanas de gestación y consiste en una serie de procesos que ocurren con una secuencia determinada y dependen uno del otro, por lo que la interferencia de uno de ellos puede también afectar a las fases posteriores. Esto explicaría la importancia del período y duración de exposición a sustancias tóxicas en la organogénesis e histogénesis cerebral, que se puede expresar con lesiones más tardías, e incluso en la vida adulta ⁽⁶⁰⁾.

Se ha señalado que los momentos críticos de la vida de un individuo son las etapas embrionaria, fetal y primera infancia, así lo han demostrado con experimentos en animales y algunos casos muy concretos de investigación sobre humanos ⁽⁸⁾. Estas etapas son sensibles frente a las agresiones del medio ambiente, ya que pueden afectar las fases del desarrollo del SNC, es decir, la proliferación, migración, diferenciación, sinaptogénesis, mielinización y modelaje ⁽¹⁵⁾. La ontogenia de los comportamientos específicos puede utilizarse para sacar conclusiones relativas a la maduración de las estructuras cerebrales específicas o circuitos neuronales en los roedores y primates, incluidos los humanos. Además, varios trastornos clínicos en seres humanos, por ejemplo, la esquizofrenia, la dislexia, la epilepsia y el autismo, pueden ser el resultado de la interferencia de los plaguicidas con la ontogenia normal de los procesos de desarrollo del sistema nervioso.

Los CDEs actúan desde la etapa temprana del neurodesarrollo alterando funciones metabólicas, las cuales incrementan la susceptibilidad de padecer enfermedades en la edad adulta ⁽⁶⁰⁾. Así las principales enfermedades neurodegenerativas en la edad adulta se inician en la edad temprana de la vida cuando han sido expuestos a dosis crónicas de plaguicidas ó mezclas de ellos ⁽²³⁾. Los datos derivados de las mujeres expuestas a dietilestilbestrol (DES) antes del nacimiento han proporcionado una gran evidencia de los efectos a largo plazo y las alteraciones endocrinas asociadas con CDEs ^(12,55).

En 1996, han reportado que existen factores que explican que el embrión/feto es más vulnerable a la exposición de compuestos químicos que los recién nacidos y esos factores son: 1) La inmadurez de los mecanismos de detoxificación e inmunoprotección que no se desarrollan completamente hasta después del nacimiento; 2) Los niños tienen reservorios de grasas que no lo tienen los fetos y estos reservorios pueden absorber xenobióticos extrayéndolos del torrente circulatorio; 3) El cerebro fetal puede ser más vulnerable a xenobióticos porque la barrera hematoencefálica no está operativa hasta el desarrollo más avanzado; 4) El desarrollo del SNC no concluye en la etapa prenatal sino hasta que el individuo alcanza la pubertad; es en esta etapa del desarrollo cuando el individuo es más

vulnerable a los factores ambientales, como la exposición a sustancias tóxicas ⁽⁶¹⁾.

El momento de la exposición a un CDE es crucial para determinar su efecto final. Se reconoce que existen períodos críticos del desarrollo durante los cuales los sistemas neuroendocrinos son modulados por las hormonas esteroideas y no esteroideas. Por ejemplo, la exposición en los primeros años de vida a los andrógenos ó estrógenos endógenos, sobre todo en la vida fetal y la infancia, organiza el cerebro de una manera sexualmente dimórfica (es decir, que resulta en diferencias morfológicas y funcionales entre hombres y mujeres. La exposición a sustancias exógenas, como los CDEs, es probable que tenga consecuencias negativas más profundas en los organismos en desarrollo que en los adultos. Gore reitera que este concepto es aplicable a los sistemas neuroendocrinos. Por ejemplo, en el caso del eje hipotálamo-pituitaria-gonadal (HPG), la exposición temprana a CDEs ambientales pueden alterar permanentemente el desarrollo sexual, dando lugar a mujeres masculinizadas o defeminizadas y a hombres feminizados o demasculinizados ⁽¹⁰⁾.

Además se ha observado una creciente prevalencia de infertilidad masculina asociada con la baja calidad del semen y alta incidencia de cáncer testicular en hombres, mientras que en la mujer se ha identificado baja fertilidad, anormalidades menstruales y tumores urogenitales asociadas a la exposición prenatal a CDEs, y en general, durante períodos críticos del desarrollo ⁽¹⁵⁾.

Los esteroides sexuales y las hormonas tiroideas juegan un papel crucial en el desarrollo del hipotálamo, el hipocampo y la corteza cerebral; estas hormonas tienen efectos de por vida en las funciones centrales al influir en la proliferación celular, crecimiento dendrítico y formación de las sinapsis. Los cambios estructurales en el cerebro, después de haber sufrido alteraciones hormonales durante la vida fetal y perinatal, tienen consecuencias funcionales en la adolescencia y la edad adulta. Ejemplos típicos son la anovulación e infertilidad después de una exposición perinatal a los esteroides, y la disfunción cognitiva, después del hipotiroidismo fetal ⁽⁶²⁾. Existen compuestos CDEs con actividad estrógenica, como el DES, el cual fue muy utilizado en la época de los 50 y 60 para prevenir abortos espontá-

neos y otras complicaciones. En animales de laboratorio, han podido estudiar los efectos del DES a nivel del hipotálamo e hipófisis, observando en ratas hembras la masculinización hipotalámica así como un incremento en las concentraciones circulantes de FSH y LH ⁽⁶³⁾.

EFFECTOS BIOLÓGICOS DE MEZCLAS DE PLAGUICIDAS

Los seres humanos están expuestos diariamente a una mezcla de contaminantes ambientales presentes en el aire, el agua, los alimentos y los productos comerciales. En un estudio de biomonitorio de más de 150 productos químicos contaminantes ambientales, realizado por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC, siglas en inglés) informó que los 150 productos fueron detectados en algunas regiones de los EEUU y algunos de ellos tales como: el humo de tabaco, plomo, mercurio y ftalatos, se detectaron en casi toda la población⁽⁶⁴⁾. Con este conocimiento viene la necesidad de una mejor ciencia sobre los riesgos para la salud asociado con los patrones actuales de exposición, incluyendo aumento de los riesgos derivados de la exposición a múltiples sustancias químicas.

Una mezcla de sustancias químicas puede potenciar el efecto de cada sustancia presente en la mezcla ó disminuir los efectos de los componentes de la mezcla en su totalidad. Es sabido que pueden ocurrir interacciones toxicocinéticas y toxicodinámicas entre los productos químicos que se encuentran en una mezcla, causando desviación en los comportamientos de las sustancias químicas puras presentes en la mezcla, resultando en fenómenos de sinergismo ó antagonismo ^(65,66).

Durante la última década, se han reportado varios estudios en animales de experimentación y modelos celulares enfocados a determinar los riesgos a la salud de una exposición simultánea a combinaciones de plaguicidas. Por ejemplo, Thiruchelvam y colaboradores (2002) demostraron la neurotoxicidad de una mezcla de PQ y Mancozeb sobre las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y la capacidad de ambos plaguicidas a causar daño mediante estrés oxidativo ⁽⁵²⁾. En nuestro laboratorio, hemos demostrado que la exposición prenatal a la mezcla de PQ y Mancozeb

provocó una alteración en la cronología y magnitud de la transmisión sináptica aminoacidérgica en la corteza cerebelosa del ratón ⁽⁵⁴⁾.

Hayes y colaboradores (2006) examinaron los efectos de bajas concentraciones de nueve plaguicidas CDEs, de manera individual y la mezcla de ellos, en relación a la disminución de la población de los anfibios a nivel mundial. Algunos plaguicidas individualmente inhibían el crecimiento y desarrollo larvario, pero con la mezcla de los plaguicidas, no solamente se retrasa su desarrollo y crecimiento sino también afecta el periodo de metamorfosis y el tamaño de los anfibios, observando en estos anfibios un incremento en los niveles plasmáticos de la hormona corticosterona, demostrando los efectos de la disrupción endocrina. La mezcla de nueve plaguicidas también indujeron daños al timo resultando en inmunosupresión y desarrollo de meningitis flavo bacteriana. Este grupo de investigadores concluyó que para determinar los riesgos ecológicos y el impacto de plaguicidas sobre los anfibios, los estudios con plaguicidas individuales a concentraciones altas pueden conducir a una grave subestimación de sus efectos ⁽²⁰⁾.

Laetz y colaboradores (2009) han demostrado que la exposición in vivo a mezclas binarias de organofosforados (diazinon, malation y clorpirifos) y carbamatos (Carbaril® y Carbofuran®) produjo sinergismo en la inhibición de la actividad de la enzima acetilcolinesterasa en el cerebro del salmón coho juvenil (*Oncorhynchus kisutch*) ⁽⁶⁶⁾.

Jacobsen y colaboradores (2010) estudiaron los efectos de mezclas de fungicidas Procimidona®, Mancozeb®, Epoxiconazole®, Tebuconazol® y Procloraz® en ratas durante el período de gestación y lactancia, observando en la descendencia alteraciones en la diferenciación sexual, tales como: cambios en la distancia ano genital, disminución del peso de la próstata y el epidídimo, y malformaciones del tubérculo genital en los hijos machos ⁽⁶⁷⁾.

En un estudio realizado por Pérez y colaboradores (2013) en peces zebras (*Danio rerio*) con mezclas binarias de los herbicidas Atrazina® y Terbutilazina®, y el insecticida organofosforado Clorpirifos®, se observó que aunque los herbicidas no son inhibidores selectivos de la actividad de la enzima acetilcolinesterasa, produ-

cían una inhibición sinérgica de la actividad enzimática cuando se encontraban mezclados con Clorpirifos®. Se observó una correlación entre el deterioro del comportamiento de las larvas y la inhibición de la actividad de acetilcolinesterasa, este trabajo apoya los estudios previos sobre la evaluación del riesgo de mezclas, ya que la toxicidad puede ser subestimada al mirar sólo las sustancias tóxicas puras ⁽⁶⁸⁾.

CONCLUSIONES

La revisión realizada permite concluir que los plaguicidas son contaminantes ambientales que causan daños a la salud humana y al ecosistema. Una gran cantidad de trabajos científicos han presentado evidencias consistentes con respecto a la neurotoxicidad de los plaguicidas al desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso y la asociación entre ciertos tipos de plaguicidas y desórdenes neurodegenerativos ó trastornos mentales. Adicionalmente, la literatura revisada muestra los efectos adversos de varios plaguicidas disruptores endocrinos por su capacidad de interferir con la función neuroendocrina y causar alteraciones en el desarrollo cerebral así como en la regulación de dichos procesos en los seres humanos y la vida silvestre, lo cual es de gran preocupación, ya que los agricultores hacen uso indiscriminado de los plaguicidas sin normas de control y prevención, por lo cual se hace necesario normar y controlar su uso por parte de los agricultores y concientizarlos para minimizar los riesgos de la salud.

REFERENCIAS

- (1) Ichikawa H. Neurotoxicology of pesticides. Brain Nerve 2015;67(1): 39-48.
- (2) Morales C, Rodríguez N. El Clorpirifos: Posible disruptor endocrino en bovinos de leche. Rev Col Cienc Pec 2004;17(3):255-266.
- (3) Flores-García M, Molina-Morales Y, Balza-Quintero A, Benítez-Díaz P, Miranda- Contreras L. Residuos de plaguicidas en aguas para consumo humano en una comunidad agrícola del Estado Mérida. Invest Clin 2011;52(4):295-311.
- (4) Alavanja CR, Hoppin JA, Kamel F. Health effects of chronic pesticide exposure: cancer and neurotoxicity. Health 2004;25:155-197.
- (5) Payán RR, Garibay CG, Rangel AR, Preciado MV, Muñoz IL, Beltrán MC, Mena MS, Jave SL, Feria VA, De

- Celis R. Effect of chronic pesticide exposure in farm workers of a Mexico community. *Environmental & occupational Health* 2013; 67 (1): 22-30
- (6) Eskenazi B, Rosas LG, Marks AR, Bradman A, Harley K, Holland N, Johnson C, Fenster L, Barr DB. Pesticide toxicity and the developing brain. *Nordic Pharmacol Soc* 2008;102:228-236.
- (7) Miller PC, Sánchez IE, Mucio RS, Mendoza SJ, Leon OM. Los contaminantes ambientales bifenilos policlorinados (PCB) y sus efectos sobre el sistema nervioso y la salud. *Salud Mental* 2009; 32: 335-346.
- (8) Gore A. Developmental programming and endocrine disruptor effects on reproductive neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol* 2008;29(3):358-374.
- (9) Weiss B. The intersection of neurotoxicology and endocrine disruption. *Neurotoxicology* 2011;33(6):1410-9.
- (10) Gore A. Neuroendocrine targets of endocrine disruptors. *Hormones (Athens)* 2010;9 (1):16-27.
- (11) European Comisión. Directorate-General Environment. Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption – preparation of a candidate list of substances as a basis for priority setting, final report. BKH Consulting Engineers/TNO Nutrition and Food Research, Delft, The Netherlands 2000.
- (12) Panzica C, Panzica V, Ottinger M. Introduction: Neurobiological impact of environmental estrogens. *Brain Res Bull* 2005;65:187-191.
- (13) Mnif W, Hassine AI, Bouaziz A, Bartegi A, Thomas O, Roig B. Effect of endocrine disruptor pesticides: A review. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8(6):2265–2303.
- (14) Gore A, Patisaul Heather B. Neuroendocrine Disruption: Historical Roots, Current Progress, Questions for the Future. *Front Neuroendocrinol* 2010;31(4):395–399.
- (15) Rice D, Barone J. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect* 2000;108(3):511-533.
- (16) Costa LG, Giordano G, Guizzetti M, Vitalone A. Neurotoxicity of pesticides: A brief review. *Front Biosci* 2008;13:1240-1249.
- (17) Cecconi S, Paro R, Rossi G, Macchiarelli G. The effects of the endocrine disruptors dithiocarbamates on the mammalian ovary with particular regard to mancozeb. *Curr Pharm Des* 2007;13(29):2989-3004.
- (18) Timofeeva OA, Roegge CS, Seidler FJ, Slotkin TA, Levin ED. Persistent cognitive alterations in rats after early postnatal exposure to low doses of the organophosphate pesticide, diazinon. *Neurotoxicol Teratol* 2008;30:38-45.
- (19) Hayes TB, Anderson LL, Beasley VR, de Solla SR, Iguichi T, Ingraham H, Kestemont P, Kniewald J, Kniewald Z, Langlois VS, Luque EH, McCoy KA, Muñoz-de-Toro M, Oka T, Oliveira CA, Orton F, Ruby S, Suzawa M, Tavera-Mendoza LE, Trudeau VL, Victor-Costa AB, Willingham E. Demasculinization and feminization of male gonads by atrazine: consistent effects across vertebrate classes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011;127(1-2):64-73.
- (20) Hayes TB, Case P, Chui S, Chung D, Haeffele C, Haston K, Lee M, Mai VP, Marjua Y, Parker J, Tsui M. Pesticide mixtures, endocrine disruption and amphibian declines: are we underestimating the impact? *Environ Health Perspect* 2006;114(1):40-50.
- (21) Slotkin T, Levin E, Seidler FJ. Developmental neurotoxicity of parathion: progressive effects on serotonergic systems in adolescence and adulthood. *Neurotoxicol Teratol* 2009;31(1):11-17.
- (22) Panganiban N, Cortes-Maramba C, Dioquino ML, Suplido H, Ho A, Francisco-Rivera A, Manglicmot Y. Correlation between blood ethylenethiourea and thyroid gland disorders among banana plantation workers in the Philippines. *Environ Health Perspect* 2004;112:42-45.
- (23) Slotkin T, Levin E, Seidler F. Comparative developmental neurotoxicity of organophosphate insecticides: Effects on brain development are separable from systemic toxicity. *Environ Health Perspect* 2006;114(5):746–751.
- (24) Levin E, Timofeeva O, Yang L, Petro A, Ryde I, Wrench N, Seidler F, Slotkin T. Early postnatal parathion exposure in rats causes sex-selective cognitive impairment and neurotransmitter defects which emerge in aging. *Behav Brain Res* 2010;208(2):319-27.
- (25) Marsillach J, Richter RJ, Kim JH, Steven RC, MacCoss MJ, Tomazela D, Suzuki SM, Schopfer LM, Lockridge O, Furlong CE. Biomarkers of organophosphate (OP) exposures in humans. *Neurotoxicol* 2011;32:656-660.
- (26) Kandell E, Schwartz H, Jessell T. Principios de Neurociencia, 4 ed, Madrid, España: Mc Graw-Hill Interamericana; 2001.
- (27) Klaassen CD, Watkins III JB. Manual de Toxicología, 5 ed. MacGraw-Hill Interamericana; 2001.
- (28) Gonzalez R, Bello J. Evaluación química y biológica del ditiocarbamato. Durante sus estudios preclínicos. Estudios de estabilidad. *Rev Cubana Oncol* 1999;15(3):193-198.
- (29) Axelstad M, Boberg J, Nellemann C, Kiersgaard M, Ja-

- cobsen PR, Christiansen S, Hougaard KS, Hass U. Exposure to the widely used fungicide mancozeb causes thyroid hormone disruption in rat dams but no behavioral effects in the offspring. *Toxicol Sci* 2011;120(2):439-446.
- (30) Domico LM, Zeevalk GD, Bernard LP, Cooper KR. Acute neurotoxic effects of mancozeb and maneb in mesencephalic neuronal cultures are associated with mitochondrial dysfunction. *Neurotoxicology* 2006;27(5):816-825.
- (31) Debbarh I, Rambelomana S, Penouil F, Castaigne F, Poinot D, Moore N. Human neurotoxicity of ethylene-bis-dithiocarbamates (EBDC). *Rev Neurol* 2002;158:1175-1180.
- (32) Harrison A, Chou E, Gray J, Pokyrwka N, Raley-Susman K. Mancozeb-induced behavioral deficits precede structural neural degeneration. *Neurotoxicology* 2012;34: 74-81.
- (33) Gutiérrez M. Urgencias toxicológicas. Capítulo 1, Triazinas. CIATOX 2005. <http://www.encolombia.com/medicina/Urgenciastoxicologicas/Triazinas.htm>. Revisado 02 de Enero, 2013.
- (34) Alvarez L. Mineralización del herbicida desmetrina mediante procesos electroquímicos de oxidación avanzada. Tesis de Maestría en Ingeniería Agrícola. Escuela Universidad de Ingeniería 2010;1-104.
- (35) Hernández M, Morgante V, Avila M, Villalobos P, Miralles P, González M, Reiff C, Moore E, Seeger M. Novel s-triazine degrading bacteria isolated from agricultural soils of central Chile for herbicide bioremediation. *Electron J Biotechnol* 2008;11(5):1-8.
- (36) Hernández M. Study of microbial communities in simazine treated agricultural soils and their biotechnological potential. Tesis doctorado en Ciencias de recursos naturales, Universidad de la Frontera, Chile. 2010;1-175.
- (37) Graymore M, Stagnitti F, Allinson G. Impacts of atrazine in aquatic ecosystems. *Environ Int* 2001;26(7-8):483-495.
- (38) Gammon DW, Aldous CN, Carr WC Jr, Sanborn JR, Pfeifer KF. A risk assessment of atrazine use in California: human health and ecological aspects. *Pest Manag Sci* 2005; 61(4):331-355.
- (39) Stoker TE, Guidici DL, Laws SC, Cooper RL. The effects of atrazine metabolites on puberty and thyroid function in the male Wistar rat. *Toxicol Sci* 2002;67(2):198-206.
- (40) Kucka M, Pogrmic-Majkic K, Fa S, Stojilkovic SS, Kovacevic R. Atrazine acts as an endocrine disrupter by inhibiting cAMP-specific phosphodiesterase-4. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;265(1):19-26.
- (41) Cooper RL, Stoker TE, Tyrey L, Goldman JM, McElroy WK. Atrazine disrupts the hypothalamic control of pituitary-ovarian function. *Toxicol Sci* 2000;53(2):297-307.
- (42) Hayes TB, Khoury V, Narayan A, Nazir M, Park A, Brown T, Adame L, Chan E, Buchholz D, Stueve T, Gallipeau S. Atrazine induces complete feminization and chemical castration in male African clawed frogs (*Xenopus laevis*). *Proc Natl Acad Sci* 2010;107(10):4612-4617.
- (43) Rodriguez V, Thiruchelvam M, Cory-Slechta D. Sustained Exposure to the Widely Used Herbicide Atrazine: Altered Function and Loss of Neurons in Brain Monoamine Systems. *Environ Health Perspect* 2005;113(6):708-715.
- (44) OLCA. Observatorio Latinoamericano de Conflictos Ambientales. www.olca.cl/olca/index.htm. (Consultada en 12 de Septiembre, 2012).
- (45) Alvarado L, Serrano R. Neurotoxicidad por pesticidas. *Synopsis Boletín Universitario de Neurociencia* 2007;2(3):22-28.
- (46) Pohanka M. Cholinesterases, a target of pharmacology and toxicology. *Biomed Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011;155(3):219-230.
- (47) Li AA, Lowe, KA, McIntosh LJ, Mink PJ. Evaluation of epidemiology and animal data for risk assessment: Chlorpyrifos developmental and neurobehavioral outcomes. *J Toxicol Env Health, Part B* 2012;15:109-184.
- (48) Bear MF, Connors B, Paradiso M. Neurociencia. La exploración del cerebro. Wolters Klumer / Lippincott Williams & Wilkins, 3° Edición, 2008.
- (49) Drechsel D, Patel M. Role of reactive oxygen species in the neurotoxicity of environmental agents implicated in Parkinson's disease. *Free Rad Biol Med* 2008;44(11):1873-1886.
- (50) Thiruchelvam M, Richfield EK, Goodman BM, Baggs RB, Cory-Slechta DA. Developmental exposure to the pesticides paraquat and maneb and the Parkinson's disease phenotype. *Neurotoxicology* 2002;23(4-5):621-633.
- (51) Negga R, Rudd DA, Davis NS, Justice AN, Hatfield HE, Valente AE, Fields AS, Fitsanakis VA. Exposure to Mn/Zn ethylene-bis-dithiocarbamate and glyphosate pesticides leads to neurodegeneration in *Caenorhabditis elegans*. *Neurotoxicology* 2011;32(3):331-341.
- (52) Miranda Contreras L, Dávila Ovalles R, Benítez Díaz P, Peña Contreras Z, Palacios Prü E. Effects of prenatal paraquat and mancozeb exposure on amino acid synap-

- tic transmission in developing mouse cerebellar cortex. *Dev Brain Res* 2005;160:19-27.
- (53) Hotchkiss K, Rider V, Blystone R, Wilson S, Hartig C, Ankley T, Foster M, Gray L, Gray LE. Fifteen years after "Wingspread"--environmental endocrine disrupters and human and wildlife health: where we are today and where we need to go. *Toxicol Sci* 2008;105(2):235-259.
- (54) OPS (Organización Panamericana de la Salud). Nuestro planeta, nuestra salud. Informe de la Comisión de Salud y Medio Ambiente de la OMS. Publicación Científica No 544. Washington DC, USA, 1993.
- (55) Guzmán C, Zambrano E. Compuestos disruptores endocrinos y su participación en la programación del eje reproductivo. *Rev. Inv. Clin* 2007;59(1):73-81.
- (56) Sarkar R, Mohanakumar KP, Chowdrury M. Effects of an organophosphate pesticide, quinalphos, on the hypothalamus-pituitary-gonadal axis in adult male rats. *J Reprod Fertil* 2000;118:29-38.
- (57) Pelch K, Beeman J, Niebruegge B, Winkeler S, Nagel S. Endocrine-disrupting chemicals (EDCs) in mammals. En: *Hormones and Reproduction of Vertebrates*, Elsevier 2011;329-371.
- (58) Zoeller RT, Dowling ALS, Herzig CTA, Iannacone EA, Gauger KJ, Bansal R. Thyroid hormone, brain development, and the environment. *Environ Health Perspect* 2002; 110:355-361.
- (59) Yen P. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 2001;81:1097-1142.
- (60) Ortega J, Ferris J, Canovas A, Apolinar E, Crehúa E, García J, Carmona M. Neurotóxicos medioambientales (I). Pesticidas: Efectos adversos en el sistema nervioso fetal y postnatal. *Acta Pediatr Esp* 2005;63:140-149.
- (61) Jacobson JL, Jacobson SW. Intelectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med* 1996;335:783-789.
- (62) Kooistra L, Crawford S, Baar A.L. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatric* 2006;117:161-167.
- (63) Yamamoto M, Shirai M, Tamura A. Effects of maternal exposure to a low dose of diethylstilbestrol on sexual dimorphic nucleus volume and male reproductive system in rat offspring. *J Toxicol Sci* 2005;30:7-18.
- (64) CDC (U.S. Centers for Disease Control and Prevention). Su fuente confiable de información sobre salud en Internet. *Revista Prevención Enfermedades Crónicas* 2005 <http://www.cdc.gov/spanish/pcd/2005.html>. (Consultada 30 de Enero, 2013).
- (65) Broerse M, van Gestel CA. Mixture effects of nickel and chlorpyrifos on *Folsomia candida* (Collembola) explained from development of toxicity in time. *Chemosphere* 2010;79(9):953-957.
- (66) Laetz CA, Baldwin DH, Collier TK, Hebert V, Stark JD, Scholz NL. The synergistic toxicity of pesticide mixtures: implications for risk assessment and the conservation of endangered Pacific salmon. *Environ Health Perspect* 2009;117(3):348-53.
- (67) Jacobsen PR, Christiansen S, Boberg J, Nellemann C, Hass U. Combined exposure to endocrine disrupting pesticides impairs parturition, causes pup mortality and affects sexual differentiation in rats. *Int J Androl* 2010;33(2):434-442.
- (68) Pérez J, Domingues I, Monteiro M, Soares M, Loureiro S. Synergistic effects caused by atrazine and terbuthylazine on chlorpyrifos toxicity to early-life stages of the zebrafish *Danio rerio*. *Environ Sci Pollut Res* 2013; 1-10.

Recibido: 23 de abril de 2015 / Aprobado: 30 de Julio de 2015