

NEUROTOXICIDAD POR PLAGUICIDAS

Dr. GUSTAVO PRADILLA ARDILA*.

INTRODUCCION

El sistema nervioso tanto central como periférico reacciona de manera especial al ser agredido por sustancias tóxicas. Hasta hace poco tiempo se consideraban dos tipos de neurotoxicidad: aguda y crónica. Recientemente se ha aceptado una forma subaguda.

La forma aguda se caracteriza por cambios fisiológicos en el sistema nervioso. Generalmente no producen una degeneración celular. El daño se debe a una dosis única muy grande, como en el intento suicida o cuando hay una intoxicación accidental, la cual puede en ocasiones ser rápidamente reversible. Este es el común denominador de los pacientes de los servicios de urgencias; sin embargo, la apariencia benigna del cuadro clínico puede modificarse dependiendo del tipo y la cantidad de tóxico. La forma crónica es la más conocida; la cual a dosis moderadas, pero repetidas -como en los casos de intoxicación ambiental- pueden producir lesiones patológicas neurocelulares, que sólo son reversibles si no hay necrosis celular. La forma subaguda combina elementos de las dos anteriores.

La clasificación de la enfermedad neurotóxica depende de la células blanco. Hay tóxicos que sólo atacan las neuronas, lo cual se denomina neuronopatía; otros atacan el axón y éste se denomina axonopatía; y si comprometen el recubrimiento del axón, es una mielinoopatía. Clínicamente el compromiso puede ser del SNC como en la encefalopatía o una mielinoopatía del sistema nervioso periférico lo cual produce una neuropatía. Sin embargo hay gran número de neurotoxinas que pueden comprometer ambos sistemas con predominio inicial en uno de ellos.

*Profesor Titular y Director Grupo de Neurotoxicología. Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga. E-Mail: gpradilla@multicomputo.multinet.com.co gustavop@uis.edu.co

EPIDEMIOLOGIA

Según el Instituto Nacional de Salud en 1977, se emplearon en Colombia 1.700 toneladas de plaguicidas. Esta misma institución consideraba que el 45% de la población estaba contaminada con esos tóxicos y que además el 100% estaba expuesto a ellos.

El ICA estimaba en 1992 un consumo anual de ingredientes activos tóxicos en Colombia de 170.000 toneladas, que generaban 38 millones de kilolitros de productos comerciales. Para 1991 las 700 presentaciones comerciales de plaguicidas aprobadas por el ICA equivalían a unos 260 ingredientes activos. En ese mismo año se usaron 3.430 toneladas de ingredientes activos, 6.368 toneladas de ingredientes para herbicidas y 6.500 toneladas para fungicidas, reflejando estas cifras una dependencia total de la economía colombiana de los agroquímicos.

Lo anterior se refuerza con estudios realizados en diferentes partes del mundo, especialmente en Colombia y Brasil que revelan la presencia de plaguicidas organoclorados en la leche materna.

Un aspecto usualmente poco enfatizado, por un lado, es la pobre educación preventiva en el transporte y manipulación de estos tóxicos y por el otro, es su fácil adquisición. Esto se traduce en intoxicaciones accidentales o premeditadas y en su uso indiscriminado, al no haber políticas de control y planeación a este respecto.

La industria de los tóxicos químicos tuvo su auge después de la segunda guerra mundial. En el año de 1945 la producción fue de 15.000 sustancias y para el año de 1990 se procesaron 50.000 compuestos solamente de organofosforados, lo que ha llevado a intoxicaciones en diversos lugares del mundo. Diversas intoxicaciones masivas por plaguicidas neurotóxicos, han sido bien estudiadas en Irak y Marruecos. En Sri Lanka se registran 13.000 casos anuales de intoxicación por plaguicidas, de los cuales aproximadamente 1.000 fallecen.

Pradilla G.

La OMS estimó, en 1988, que anualmente morían 80.000 personas por envenenamiento con plaguicidas, con una tasa de letalidad de 0.5% para los países en desarrollo y de 0.25% para los desarrollados.

En los EE.UU. se estima que cada año 45.000 individuos se intoxican con plaguicidas, habiendo 300 casos que requieren hospitalización, de los cuales 200 mueren. Incluso en lugares remotos como en la Antártida se han encontrado plaguicidas, especialmente organoclorados, en focas y osos polares. Todo lo anterior indica que existe una contaminación mundial por plaguicidas debido a su amplio e indiscriminado empleo.

Aunque se ha descrito la neurotoxicidad por plaguicidas (organofosforados, organoclorados, carbamatos), herbicidas y repelentes de insectos, vamos a referirnos solamente a los organofosforados por ser los más frecuentemente implicados y estudiados.

ORGANOFOSFORADOS

No todos los plaguicidas son tóxicos. Los neurotóxicos son: DEF, DFP, DMPA, EPN, Haloxón, Leptophos, Merphos, Mipafos, Parathion, Tricloronate (Phytosol), Triclorfón (Dipterex, Cebirán), Tamarón (Methamidolphos), TOCF, Malathion, Dimethoate, Monocrotophos, Fenthion y Diazinon.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Hay una clasificación importante sobre el tipo de neurotoxicidad que producen los OF:

Neurotoxicidad Tipo I - Neurotoxicidad Aguda

Su mecanismo de acción es una inhibición de la acetilcolinesterasa, la cual al no poderse desdoblar permite la acción constante de la acetilcolina. Se producen manifestaciones muscarínicas y nicotínicas, conocidas por todos. Estas pueden ser susceptibles de un rápido y excelente tratamiento, o pueden llevar a serias complicaciones, inclusive la muerte. Su tratamiento estándar es la atropina.

Neurotoxicidad Tipo IA

Descrita en el Hospital San Juan de Dios en Bogotá, por el grupo de los doctores Ignacio Vergara, Andrés Rosselli

y Gabriel Toro. Ellos encontraron una lesión en la sustancia blanca, como una manifestación aguda de neurotoxicidad por organofosforados. Estos autores postularon la teoría de una reacción hiperérgica del SNC, similar a la que acontece en la esclerosis múltiple cuando se presenta con manifestaciones agudas. Sus manifestaciones son las de una encefalopatía caracterizada por trastorno de la conciencia, convulsiones y cambios mentales. Puede también presentar mielopatía. Las células y las proteínas del LCR se encuentran elevadas.

La anatomía patológica muestra lesiones hemorrágicas a nivel del tallo cerebral e histológicamente se observa edema, extravasación de eritrocitos y lesión del anillo mielínico perivenoso, lo que corresponde a una mielinopatía tóxica, denominada LAD. Se desconoce su mecanismo de acción; se postula una reacción hiperérgica, la cual mejoraría con esteroides. Según mi conocimiento este tipo de lesión por organofosforados no se ha descrito en ninguna otra parte del mundo. En conclusión es una lesión de sustancia blanca que se trata con esteroides y puede ser mortal.

Neurotoxicidad Tipo II

En 1987 en Sri Lanka, los doctores Senanayake y Karielledde, publicaron en el New England Journal of Medicine, lo que ellos denominaron Síndrome Intermedio. Este cuadro clínico resultó ser idéntico al que había sido descrito por Wadia y col en la India, en 1974.

Se sabía que los organofosforados producían manifestaciones agudas y crónicas. En el artículo en mención se describe una forma intermedia, de tipo subaguda y caracterizada porque una persona intoxicada por un organofosforado presenta un cuadro colinérgico con todos los síntomas muscarínicos y nicotínicos. 24 a 36 horas después de la fase colinérgica, algunos pacientes que son tratados en el servicio de urgencias y que aparentemente se recuperan, presentan un cuadro severo que puede ser mortal. Hay parálisis de las cuatro extremidades, de los músculos respiratorios y además puede sobrevenir la muerte; siendo muy similar al síndrome de Guillain Barré.

Senanayake y Karielledde postulaban que esto se debía a un defecto a nivel postsináptico y que la patología estaría a nivel de la unión neuromuscular; sin embargo recientemente se han formulado otras hipótesis.

Al progresar la parálisis y comprometerse los músculos respiratorios, esos pacientes requieren ventilación

mecánica durante algún tiempo, encontrándose en ocasiones notable mejoría, pero en otras es muy difícil su desconexión. Algunos pacientes han muerto, otros se recuperan totalmente y hay casos de secuelas como polineuropatías retardadas.

La atropina es el tratamiento conocido hasta la fecha, pero aún no se sabe quiénes van a desarrollar el síndrome intermedio o no. Senanayake y Karielledde involucraron al fention, monocrotofos, dimethoate y metamidofos, haciendo especial énfasis en el fention.

Se ha descrito el síndrome intermedio en países como Sudáfrica, en un interesante estudio prospectivo realizado por DeBleekery col en Bélgica, donde 19 pacientes fueron estudiados durante 3 años. Estos autores encontraron en el síndrome intermedio, tóxicos nuevos como el metilparathion y el dietilparathion.

Además postularon un bloqueo severo de la acetilcolinesterasa, lo cual produciría una acción prolongada e intensa de la acetilcolina, la principal responsable de este cuadro clínico. Igualmente se encontró que el efecto era tanto pre como post-sináptico. La biopsia muscular no fue concluyente.

Nosotros presentamos en el Primer Congreso Nacional Conjunto de Toxicología realizado en el Hospital Militar en 1992, los primeros casos de síndrome intermedio conocidos en Colombia, incluyendo el primero atribuido a carbamatos. En 1995 publicamos nuestra experiencia que asciende ya a tres casos.

La importancia de este tipo de neurotoxicidad, radica en tener cuidado con el paciente intoxicado que hace una manifestación aguda, porque requiere una vigilancia entre 24-96 horas después de la misma, dada la posibilidad de desarrollar una complicación como el síndrome intermedio, el cual puede ser fatal.

Neurotoxicidad Tipo III

Es el cuadro neurotóxico más estudiado, y de presentación tardía. Inicialmente hay una polineuropatía, de predominio axonal. Las secuelas incluyen espasticidad, reflejos patológicos y ataxia de la marcha. Se postula que hay una enzima denominada esterasa neurotóxica la cual al inhibirse da lugar a esta complicación.

El TOCF que se ha descrito en este tipo de intoxicación es una sustancia que se ha utilizado para alterar licores en

Jamaica y en los EE. UU. El doctor Carlos Santiago Uribe, nos mencionó que hace unos años adulteraron el aguardiente antioqueño, encontrándose este tipo de toxicidad. Mipafox, Metamidophos y Trichlorphon (Chlorphos o Dipterex) también se han encontrado asociados con este cuadro clínico.

En California (EE.UU) se han investigado pacientes con la llamada "gripa de los cosecheros de naranja", en individuos expuestos en forma crónica y bajas concentraciones a estos tóxicos. Este síndrome se caracteriza por adinamia y náuseas, sin progresar a un mayor compromiso neurológico.

Se ha descrito también una forma crónica de neurotoxicidad especialmente por organofosforados, con alteraciones neuroconductuales, de la libido y el sueño. Se aceptaba hasta hace unos años que estos síntomas se resolvían al año de iniciarse.

Sin embargo, un trabajo realizado por un grupo de investigadores en plaguicidas de la Universidad de Washington y realizado en Nicaragua en 1991, encontró que pacientes intoxicados en forma aguda por organofosforados al ser evaluados dos años después mediante estudios de carácter neuropsicológico, presentaban problemas de concentración, memoria, conducta, depresión, anomalías en la esfera sexual y en el sueño, resaltando su carácter persistente.

Surgen entonces grandes interrogantes. ¿Qué pasa con las personas que viven en medios de gran contaminación ambiental crónica con sus aspectos neuroconductuales? ¿Será que somos un País con tantos problemas debido a los plaguicidas que usamos tan indiscriminadamente?

Neurotoxicidad Tipo IV

Según Wadia la clínica es compatible con un síndrome de Guillain Barré. Sin embargo, el mismo Wadia, luego de 24 años de trabajo y con una experiencia de 2.000 casos de pacientes intoxicados con plaguicidas en la India, encontró sólo un paciente que parecía tener un Síndrome de Guillain Barré de tipo agudo.

Los Drs. Toroy Román en su libro Neurología Tropical, en 1983 mencionaron que en la sabana de Bogotá, los cultivadores de flores presentaban este cuadro clínico, los cuales fueron mencionándolos sólo como casos anecdóticos. El Dr. Eduardo Palacios ha presentado la casuística más grande de pacientes con síndrome de

Guillain-Barré en Colombia. En el Hospital Militar en ocho años estudió 339 casos y ninguno fue atribuido a una intoxicación por plaguicidas. La experiencia nuestra en Bucaramanga durante quince años hasta 1995, incluyó 159 pacientes con este síndrome y no pudimos documentar ninguno como secundario a intoxicación por plaguicidas. Creemos que este tipo IV no existe y el informe de Wadia es simplemente una coincidencia.

DIAGNOSTICO

Para el diagnóstico de la neurotoxicidad por los plaguicidas se debe tener en cuenta el antecedente tóxico o su sospecha. Además, cuando haya un cuadro clínico que sugiera síndrome colinérgico, neuropatía, encefalopatía o mielopatía, siempre debemos pensar como diagnóstico diferencial en una causa tóxica y especialmente en casos difíciles. El descenso en el nivel de colinesterasas séricas verdaderas, en especial la eritrocitaria, ayuda al diagnóstico en los cuadros agudos. En los casos crónicos, es de utilidad como un monitor de la exposición a compuestos que también son inhibidores de esta enzima. Su regeneración es muy lenta y en intoxicaciones severas puede deprimirse hasta por tres meses. El examen toxicológico de orina y sangre confirmará el diagnóstico.

En los estudios neurofisiológicos, el electroencefalograma revela lentificación de las actividades de base, variable en amplitud, mezclada con ondas lentas de alto voltaje, en especial hacia las áreas fronto-temporales. Su normalización puede lograrse en 6 a 10 días. En la intoxicación aguda por OF, a nivel de nervios periféricos y unión neuromuscular se pueden resumir así los hallazgos:

1. La velocidad de conducción nerviosa usualmente es normal o se encuentra levemente disminuida.
2. La amplitud de los potenciales de acción compuesta muestra una modesta reducción.
3. La respuesta muscular a un solo estímulo muestra una respuesta repetitiva que desaparece con la estimulación repetida, siendo este aspecto característico.
4. Las pruebas repetitivas sugieren evidencia de lesiones en la unión neuromuscular.

Estos hallazgos demuestran una lesión reversible de la unión mioneural y quizá en la neurona del asta anterior, con caída en la amplitud del potencial de acción asociada con velocidad normal. Tal reducción en la amplitud no se ve en la miastenia gravis y cuando se ve en el botulismo o en el síndrome de Eaton-Lambert, se asocia con un incremento en las pruebas repetitivas; la neurona del asta anterior está

asociada con receptores de acetil-colina nicotínicos y como la lesión en estos casos se encuentra en esos receptores, se considera que dichas neuronas están comprometidas.

Blessery y col estudiaron, también electrofisiológicamente, pacientes con intoxicación aguda por OF. El más temprano y sensible indicador de la inhibición de la acetilcolinesterasa, son las descargas repetitivas espontáneas de los potenciales de acción muscular compuestos únicos y la anormalidad más severa es su disminución al repetirse la estimulación nerviosa.

Cuando se observaron los máximos niveles de intoxicación no se evocó ninguno de estos potenciales después de la aplicación de los primeros estímulos. El fenómeno decremento-incremento ocurrió solamente en los estados más moderados de la intoxicación.

Estos hallazgos neurofisiológicos probaron ser los más útiles para determinar la severidad inicial y el curso clínico de la intoxicación aguda por OF; y esto diferencia el síndrome intermedio de la miastenia gravis, el síndrome de Eaton-Lambert y el botulismo.

La aplicación de edrofonio empeora la respuesta de decremento y esto orientó el diagnóstico correcto en un caso difícil de envenenamiento agudo.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con entidades como edema agudo del pulmón, infarto del miocardio, coma diabético, infarto cerebral, encefalitis, miastenia gravis, botulismo, síndrome de Guillain Barré, gastroenteritis, neumonía, esclerosis múltiple; y en niños, neumonía, asma, epilepsia.

TRATAMIENTO

El tratamiento para los casos agudos incluye el mantenimiento de la vía aérea permeable, el control de la hipoxia, la terapia con atropina, pralidoxima, diazepam, FNB, recambio sanguíneo y descontaminación. Si se trata de una leucoencefalopatía aguda se recomienda el empleo de los corticoides.

En el síndrome intermedio la atropinización es mandatoria. El uso de oximas debe hacerse con precaución porque pueden empeorar el cuadro producido por carbamatos.

El soporte ventilatorio es indispensable cuando la evolución del cuadro clínico lo exija. Para la parte crónica debe

hacerse rehabilitación. No hay un tratamiento definido para las anomalías cognitivas. El arsenal terapéutico es escaso y son más útiles los medios preventivos.

PRONOSTICO

La recuperación total ocurre en los 10 días después de un tratamiento óptimo y rápido.

La muerte usualmente ocurre en pacientes severamente intoxicados y no tratados en las primeras 24 horas.

Las alteraciones cognitivas pueden persistir por tiempo indefinido, lo mismo que las neuropatías periféricas. El paciente debe evitar la reexposición hasta que la actividad colinesterásica sea alrededor del 75% de lo normal.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece a Lina María Vera y Liliana Villamil Núñez su colaboración durante la preparación de este manuscrito.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Pradilla G. Neurotoxicología clínica: Los plaguicidas. Salud-UIS. 1989; 17: 67-72.
2. Pradilla G, Vesga F, Sánchez LH, Machado F, Rincón D, Figueroa C. Síndrome intermedio. Memorias del I Congreso Colombiano de Toxicología, Bogotá, 1992.
3. Rosentock L, Keifer M, Daniel WE y col. Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticides intoxication. Lancet 1991; 338: 223-227.
4. Spencer PS, Schaumburg HH. Classification of Neurotoxic Disease: A Morphological Approach. En: Spencer PS, Schaumburg HH, eds. Experimental and Clinical Neurotoxicology. Baltimore: Williams & Wilkins; 1980: 92-99.
5. Saravia B. Agroquímicos: ! Qué plaga!. El Tiempo, 1992, Nov 23; Vida de Hoy: 1c (col. 2).

