

Neurotoxicidad por Pesticidas

Lilian María Alvarado-Carrasco
Integrante de la Sociedad Universitaria de Neurociencias
Estudiante de quinto año de Medicina y Cirugía



Rafael Serrano-Sandoval
Integrante de la Sociedad Universitaria de Neurociencias
Estudiante de quinto año de Medicina y Cirugía



Se define como pesticida aquella sustancia, mezcla de sustancias o ingredientes activos cuyo propósito es prevenir, destruir, repeler o mitigar cualquier plaga, sea debida a insectos, roedores, nemátodos, hongos, algas u otras formas de plantas terrestres o acuáticas, animales, bacterias o virus.

Estos compuestos tienen acción sobre enzimas específicas de los organismos vivos, especialmente actuando sobre las que se encuentran en el sistema nervioso. La capacidad de inducir efectos adversos en el sistema nervioso central, los nervios periféricos o los órganos de los sentidos es llamada neurotoxicidad.¹

Asimismo toda sustancia que es capaz de inducir un patrón constante de disfunción neural o la estructura del sistema nervioso (por

ejemplo daños celulares, muerte celular o ambas) es llamada neurotóxico. Las lesiones neuronales son irreversibles, dado que la tasa metabólica de estas células es muy alta.

La neurotoxicidad se manifiesta como síntomas y efectos que dependen de la naturaleza del producto químico, de la dosis, de la duración de la exposición y de las características del individuo expuesto.² La gravedad de los efectos observados, así como los indicios de neurotoxicidad, aumentan de acuerdo a la exposición al pesticida, lo cual se ha clasificado en niveles, como lo muestra la tabla 1.^{1,3}

Agentes Neurotóxicos:

Generalidades sobre los Pesticidas

Las medidas más utilizadas para

determinar la intoxicación son la Dosis Letal Media (DL50) y la Concentración Letal Media (CL50). La DL50 es la dosis, expresada en miligramos del tóxico por kilogramo de peso del individuo, que administrada de una sola vez por vía oral a un grupo concreto de individuos produce la muerte del 50% de los mismos en un periodo de 14 días tras la exposición al agente. La CL50 determina la concentración del tóxico en el aire que, al ser inhalada durante un periodo determinado de tiempo, produce el fallecimiento del 50% de los individuos expuestos.

La exposición a sustancias químicas neurotóxicas de corta duración o a dosis bajas pueden causar síntomas subjetivos como cefaleas y mareos, pero el efecto suele ser reversible. A medida que aumenta la dosis, pueden aparecer alteraciones

neurológicas, y eventualmente producirse alteraciones morfológicas irreversibles.⁵

Las sustancias neurotóxicas comprenden elementos naturales como plomo, mercurio y manganeso; compuestos biológicos (como la tetrodotoxina del pez globo y el ácido domoico de mejillones contaminados), y compuestos sintéticos, como pesticidas, disolventes industriales y monómeros.^{3,5}

Para tener una mejor comprensión de los efectos de los pesticidas en el humano, se han creado varias escalas clínicas que clasifican las intoxicaciones por los signos neurológicos que producen a medida evoluciona el caso.

Principales Tipos de Pesticidas que Afectan al Hombre

Los pesticidas se clasifican atendiendo diferentes aspectos, pero su importancia clínica radica en el principal compuesto químico del mismo. Entre los más importantes se encuentran los carbamatos, los organoclorados y los organofosforados.

Carbamatos

Los carbamatos más empleados son los derivados del ácido carbámico, los ditiocarbamatos y los derivados de ácidos tiocarbámicos

Se caracterizan por ser liposolubles pero ligeramente solubles en agua. Estos pesticidas son neuroselectivos, presentando una toxicidad aguda muy variable. No obstante la toxicidad crónica es baja debido a que se degradan rápidamente.

Organoclorados

Los principales compuestos son el DDT, los dienos (Aldrín, Dieldrín y Endrín), el hexaclorociclohexano, los indenos clorados (Toxafeno) y otros clorados (Endosulfán, Hexaclorobenceno y Tetrasulfán)

Se caracterizan por tener gran estabilidad química, resistencia a la biodegradación, solubilidad en disolventes orgánicos y lípidos e insolubilidad en agua. Además tienen gran estabilidad frente al aire, la luz y el calor. Algunos son sensibles a la luz U.V. como es el caso del DDT.

Organofosforados

Los principales compuestos que se mencionan son paratión, fenitrotión, diazinón, dimetoato, fenitión, diclorvós, malatión, y demeton.

Existe una gran variedad de productos debido a los diferentes radicales que se pueden presentar en las fórmulas base. En general son fácilmente degradables a productos hidrosolubles, por lo que son fácilmente eliminados del organismo de los diferentes animales. Ellos producen menos acumulación de residuos que los organoclorados, por lo que su uso se ha extendido mucho.

En cuanto al poder de disolución, los hay de diferentes clases:

1. Muy solubles en agua e insolubles en lípidos, resultan en productos de acción directa.
2. Muy solubles en lípidos y poco solubles en agua, son productos que penetran bien en los tejidos pero no son transportados por vía sistémica.
3. Muy solubles en agua y solubilidad media en lípidos, son los que se difunden mejor por vía sistémica.

Además los organofosforados tienen facilidad para las reacciones químicas, por lo que su toxicidad aguda es mayor que la de los organoclorados, mientras que la crónica es inferior, por gran capacidad de conversión a productos hidrosolubles.

Mecanismos de Neurotoxicidad de los Pesticidas

Los pesticidas son sustancias orgánicas muy liposolubles. Por ello estas tienen muchas vías de entrada al organismo como vías oral, dérmica, conjuntival, parenteral, rectal y respiratoria.

Los efectos de agentes neurotóxicos sobre la neurotransmisión se clasifican por el lugar del sistema nervioso en el que actúan, por sus receptores químicos, por la evolución en el tiempo de sus efectos, por el hecho de si los agentes neurotóxicos facilitan, bloquean o inhiben la neurotransmisión o por si los agentes neurotóxicos alteran la terminación o la eliminación de la acción farmacológica del neurotransmisor.^{1,7}

Los carbamatos y

organofosforados tienen como mecanismo de acción la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, produciendo una unión muy estable "irreversible", por fosforilación enzimática. La acetilcolina es el mediador químico responsable de la transmisión del impulso nervioso^{2,6,9,10,11} de:

1. Neuronas pre-ganglionares a las postganglionares en los sistemas parasimpáticos y simpáticos (receptores nicotínicos),
2. Fibras post-ganglionares parasimpáticas a los órganos efectores y de las fibras post ganglionares simpáticas a las glándulas sudoríparas (receptores muscarínicos),
3. Nervios motores al músculo esquelético, y
4. Terminaciones nerviosas en el sistema nervioso central.

Los trastornos neurológicos que derivan de la intoxicación por este grupo dependen de los efectos que la acetilcolina tiene en condiciones normales. Inmediatamente, tras ser liberada del receptor, la acetilcolina es hidrolizada por la acetilcolinesterasa, lo que produce la brevedad y unidad de cada impulso propagado. Los

carbamatos y organofosforados reaccionan con la zona estereásica de la enzima formando una unión estable que, si no se rompe mediante el tratamiento, envejece y se hace irreversible, quedando la enzima inhabilitada para su función normal. La acetilcolina se acumula entonces en la hendidura sináptica. Una pequeña acumulación da lugar a gran estimulación al órgano efector, el cual da las manifestaciones de intoxicación.¹⁰

En las uniones músculo-esqueléticas, el exceso de acetilcolina puede ser excitatorio (causa espasmos musculares). Altas concentraciones de acetilcolina en el sistema nervioso central causan alteraciones sensoriales y del comportamiento, incoordinación, depresión de la función motora y depresión respiratoria. El aumento en las secreciones pulmonares y la depresión respiratoria son las causas usuales de muerte. Además se ha descrito la asociación entre la exposición a pesticidas y el desarrollo de asma mediada por IgE, al igual que un efecto potencialmente relevante en la inducción y complicación de la crisis asmática.¹⁰

Todo ello puede, además, confundirse con el Síndrome de Guillan-Barré.¹⁰

Otros efectos son hiperactividad, parálisis neuromuscular, deterioro visual, dificultad para respirar, nerviosismo, debilidad, vómitos y convulsiones. Es útil en estos casos utilizar atropina como antídoto eficaz para los efectos colinérgicos.^{2,4,6,7,9,10,11}

Los organoclorados no tienen mecanismo de acción conocido, aunque se sabe que tienen acciones estimulantes primero y luego depresoras sobre el sistema nervioso central y periférico. Los metabolitos son también tóxicos, así como los disolventes que se utilizan.²

Dentro de los efectos cabe mencionar la excitabilidad, aprensión, mareos, cefaleas, confusión, pérdida de equilibrio, debilidad, ataxia, temblores, convulsiones, coma y, cuando es crónico, la encefalopatía.²

Los carbamatos ejercen su acción tóxica inhibiendo la colinesterasa y otras enzimas, provocando

axonopatía por neurotoxicidad diferida.²

Los efectos generales, independientes de la vía de contacto son: síndrome muscarínico, nicotínico y síndrome neurológico central. Entre los síntomas y signos podemos mencionar polineuropatías, entumecimiento y hormigueo en los pies, debilidad muscular, trastornos sensitivos y parálisis.^{2,6}

Manifestaciones de Intoxicación

Se manifiestan en varios sistemas:

1. Efectos generales: Pérdida de apetito; cefaleas; depresión; somnolencia; sed, náuseas, diaforesis, taquicardia.
2. Efectos motores: parestias; temblores; contracciones; falta de coordinación; anomalías de los reflejos.
3. Efectos sensitivos: Deterioro de la visión de los colores; ceguera nocturna; elevación del umbral olfativo y auditivo; zumbidos de oídos, tinnitus; alteraciones del equilibrio; vértigo; trastornos del gusto, dolor y tacto; hormigueo; entumecimiento; aumento de la sensibilidad al frío.

4. Efectos del estado de ánimo y la personalidad: Trastornos del sueño; excitabilidad; depresión; ansiedad; aumento de la irritabilidad; delirio; alucinaciones; intranquilidad; nerviosismo; pérdida de la actividad sexual; tensión.

5. Efectos cognitivos: Dificultad para concentrarse; fatiga; problemas de memoria; confusión; trastornos del aprendizaje y del lenguaje; lentitud mental; falta de iniciativa; delirio; alucinaciones.^{5,6,7,8,9}

Dependiendo del tiempo de exposición al pesticida se presentarán los trastornos en el paciente. Las exposiciones ocurren generalmente de forma accidental por exposición laboral o intencional por fines suicidas.

Intoxicación Aguda

Los efectos agudos manifiestan la respuesta inmediata a la sustancia química. La gravedad de los síntomas y los trastornos dependen de la cantidad que llegue al sistema nervioso. Con exposiciones leves, los efectos agudos son leves y transitorios, y desaparecen al cesar la exposición.⁷

Los tipos de síntomas experimentados durante la exposición a estos químicos neurotóxicos son cefaleas, cansancio, mareos, dificultad para concentrarse, sensación de embriaguez, euforia, irritabilidad, vértigo y disminución de los reflejos. Cuando la exposición se repite día tras día, los síntomas también recurrentes. Además, como la sustancia neurotóxica no es eliminada inmediatamente del organismo, los síntomas persisten tiempo después. Los síntomas agudos deben considerarse un signo de aviso de posible exposición excesiva.^{3,5,6}

Si la exposición es muy elevada, los síntomas y signos de intoxicación son debilitantes (cefaleas intensas, confusión mental, náuseas, mareos, incoordinación, visión borrosa, pérdida de conciencia). Si la exposición es bastante alta, los efectos pueden ser duraderos, conduciendo al coma y la muerte.

Intoxicación Crónica

La exposición repetida a niveles bajos o medios de sustancias neurotóxicas durante meses o años puede alterar las funciones del

sistema nervioso de forma insidiosa y progresiva. La interferencia continúa con los procesos moleculares y celulares hace que las funciones neurofisiológicas y psicológicas experimenten lentas alteraciones, que inicialmente pasan inadvertidas no va necesariamente acompañada de trastornos funcionales, no altera la vida del paciente, y puede ser reversible. Sin embargo, a medida que el daño progresa, los síntomas y signos se hacen evidentes y es posible que los individuos soliciten atención médica. Finalmente, el deterioro puede llegar a ser tan grave que se manifieste como un síndrome clínico, generalmente irreversible.^{3,5}

⁷

En la progresión de la disfunción neurotóxica pueden influir otros factores del lugar de trabajo, el estado de salud y la sensibilidad de cada persona y el estilo de vida, especialmente el consumo de alcohol y la exposición a otras sustancias neurotóxicas.

El diagnóstico clínico se basa en signos y síntomas, junto a la historia médica y de exposición de un

individuo; deben descartarse de forma sistemática otras etiologías distintas a la exposición. El patrón o perfil de la respuesta global precoz da una indicación de la especificidad y el tipo de acción de la sustancia o mezcla neurotóxica concreta.

Síntomas Precoces de Intoxicación Crónica

Las alteraciones del estado de ánimo son casi siempre los primeros síntomas de los cambios iniciales del funcionamiento del sistema nervioso. Los síntomas mejor identificados son irritabilidad, euforia, cambios bruscos del estado de ánimo, cansancio exagerado, hostilidad, inquietud, depresión, tensión, dificultad de concentración, cefaleas, sensación de embriaguez, mareos, lentitud, sensación de hormigueo en las manos y los pies y pérdida de la libido, entre otros.

Las alteraciones pueden ir acompañadas de consecuencias relacionadas con la salud. Por ejemplo, la disminución del estado de vigilia y de los reflejos puede aumentar el peligro de accidentes laborales. Los cambios del estado de ánimo pueden perturbar las

relaciones interpersonales en el trabajo, sociales y en el hogar.

Salud Mental en la Intoxicación Crónica

Los trastornos neuropsiquiátricos se han atribuido a la exposición a estas sustancias neurotóxicas. Las descripciones clínicas varían desde trastornos afectivos, a manifestaciones de comportamiento psicótico y alucinaciones.

En los últimos años se esta relacionando la exposición a plaguicidas con enfermedades degenerativas como la enfermedad de Parkinson y la de Alzheimer.⁷

Síndromes de Intoxicación

Las neuronas son células con altas tasas metabólicas, requieren un ambiente muy estable para funcionar correctamente. La interrupción de los mecanismos neurotransmisores por pesticidas bloquea el acceso a los receptores postsinápticos, produce falsos efectos neurotransmisores, y altera la síntesis, almacenamiento, liberación, recaptación o inactivación enzimática de los

neurotransmisores naturales.

Dependiendo de la parte del sistema nervioso que este afectado se presentarán distintos signos y síntomas. Esto ha ayudado a crear una clasificación, para así encontrar también un mejor tratamiento para los síndromes. Estos se clasifican como sigue:

Trastornos Agudos

1. El Síndrome Colinérgico que se produce en pocas horas y produce síntomas colinérgicos.
2. El Síndrome Intermedio ocurre después de la crisis colinérgica luego del envenenamiento por pesticidas en el 20 a 50% de los casos, dependiendo de la severidad del envenenamiento, su duración y el tipo de compuesto pesticida. No hay fenómenos autoinmunes asociados. Los síntomas ocurren 24 a 96 horas después de la intoxicación en la recuperación de la crisis colinérgica. El curso clínico puede ser de 5 a 18 días.
3. El Síndrome Neurotóxico Tardío es caracterizado por axonopatía degenerativa walleriana que se manifiesta por calambres en las piernas, parestesias en pies y manos,

dolor en las pantorrillas, debilidad progresiva y ascendente, arreflexia generalizada, que suele iniciar con compromiso del reflejo aquiliano. Los signos asociados incluyen pie caído, debilidad de músculos intrínsecos de la mano, y debilidad de cadera y flexores de la rodilla. El curso es usualmente subagudo y ocurre 2 semanas después de los síntomas iniciales. Es predominantemente una neuropatía motora.

Trastornos Crónicos

1. Síndrome afectivo orgánico (efecto de tipo I), este síndrome parece ser reversible después del cese de la exposición al agente agresor.
2. Encefalopatía crónica tóxica leve, presenta trastornos en el estado de ánimo, pero el deterioro del sistema nervioso central es más llamativo. Los pacientes presentan indicios de trastornos de la función psicomotora y de la memoria.
3. Los cambios de personalidad o del estado de ánimo mantenidos (efecto de tipo IIA) o deterioro de la función intelectual (tipo II). En la encefalopatía tóxica crónica leve, el curso es insidioso. Los síntomas pueden persistir tras el cese de la

exposición y desaparecer progresivamente, mientras que en algunos individuos puede observarse un deterioro funcional persistente.

4. Encefalopatía tóxica crónica

grave (efecto de tipo III) se observan demencia con deterioro global de la memoria y otros problemas cognitivos. Los efectos clínicos de la encefalopatía tóxica no son específicos de un

determinado agente. Ciertos hallazgos pueden ayudar a distinguir los síndromes según la etiología química.

Bibliografía

1. Mergler, D. (2003). *Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo: Sistema Nervioso*.
2. **Riesgos de Utilización de los Plaguicidas.** www.yahoo.com *Freya Kamel and Jane A. Hoppin*
3. Kamel, F.; Hoppin, J. (2004). **Association of Pesticide Exposure with Neurologic Dysfunction and Disease.** Environmental Health Perspectives. North Carolina USA.
4. Garcia, C.; Bisbal, S.; Martinez, D. (2005). **Diario de Toxicología.** Mexico.
5. Kamel, F.; Engel, L.; Galden, B. (2005). **Neurologic Symptoms in Licensed Private Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study.** NY USA.
6. Roldan, L.; Leyva, A. (2005). **Chronic Neuropsychological Sequelae of Cholinesterase Inhibitors in the Absence of Structural Brain Damage: Two Cases of Acute Poisoning.** Almeria España.
7. Pastor Benito, S. (2002). **Biomonitorización Citogénetica.** Barcelona España.
8. Weiss, B.; Amler, S. (2006). **Pediatrics.** Illinois USA.
9. R Vasconcellos, L.; Leite, A.; Nascimento, S. (2002). **Organophosphate-Induced Delayed Neuropathy.** Sao Paulo Brasil.
10. Hurtado Clavijo, C.; Gutiérrez de Salazar, M. (2002). **Enfoque Del Paciente Con Intoxicación Aguda Por Plaguicidas Organos Fosforados.** Bogota Colombia.
11. Pose, D.; De Ben, S.; Delfino, N.; Burger, M. (2000). **Intoxicación aguda por organofosforados. Factores de riesgo.** Uruguay.