

Secuelas neuropsicológicas de las intoxicaciones agudas por plaguicidas inhibidores de las colinesterasas

L. Roldán-Tapia, F. Sánchez-Santed

NEUROPSYCHOLOGICAL SEQUELAE OF ACUTE POISONING
BY PESTICIDES CONTAINING CHOLINESTERASE INHIBITORS

Summary. In recent years a number of studies have drawn attention to the possible neuropsychological sequelae stemming from acute poisoning by certain substances, namely cholinesterase inhibitors. These chemicals, carbamates and organophosphorates, have been used in industry, for washing cattle, as insecticides and even as chemical agents in terrorist attacks and in wars. Nowadays, they are widely used as a pesticide and this is particularly so in regions such as the west of Almería. The intensive farming in greenhouses carried out in this area, together with the conditions in which these products are used and handled, leads to a relatively high number of cases of poisoning. Yet this is not an isolated fact; the first clinical study to describe cases of poisoning by these substances in workers was published back in 1955. Some of the neurotoxic sequelae deriving from such intoxications are well defined: acute cholinergic syndrome, intermediate syndrome and delayed polyneuropathy provoked by organophosphorates. Several studies have been carried out over the past few decades to measure the long-term neuropsychological disorders produced by acute poisoning by these substances, and findings suggest that both cholinesterase inhibition and other biochemical phenomena can have permanent neurotoxic consequences. This communication aims to bring some order to the data offered by the different studies by analysing and verifying the evaluation protocols followed, the results of the neurophysiological and neurocognitive biochemical measurements, the type of poisoning and the time elapsed since they occurred, so that they can be summarised and taken as guidelines for possible work to be carried out in the future. [REV NEUROL 2004; 38: 591-7]

Key words. Cholinesterase inhibitors. Neuropsychological sequelae. Neurotoxicology. Poisoning.

INTRODUCCIÓN

El envenenamiento agudo por exposición a plaguicidas inhibidores de las colinesterasas, organofosforados (OP) y carbamatos, es muy común entre los agricultores, especialmente en países en vías de desarrollo y en regiones dedicadas al cultivo intensivo; ello causa una importante morbilidad y mortalidad. Aunque los datos disponibles son inadecuados para cuantificar la extensión de dicho problema, algunos estudios recientes sugieren que cada año se producen tres millones de envenenamientos agudos, con unas 200.000 muertes [1].

En la provincia de Almería, en la que la agricultura bajo plástico y los productos asociados a ésta son la principal fuente de riqueza, se produce un alto número de intoxicaciones por las condiciones que dicho tipo de agricultura conlleva (alta temperatura, humedad y concentración) y por el ineficaz uso de los equipos de protección. Cifras muy recientes, que ha aportado la Delegación de Almería de la Consejería de Salud, basadas en un Programa de Vigilancia Especial de intoxicaciones agudas por plaguicidas, reflejan 129 casos en dicha provincia en el año 2000 [2]. La mayoría de estas intoxicaciones se producen por OP o carbamatos, y en algunos casos por piretroides, organoclorados o mezclas de algunos de estos productos. A esta sorprendente cifra hay que añadir el número de intoxicaciones leves que, al tratarse en ambulatorios o carecer de asistencia, no se han registrado hasta el momento.

Entre las causas por las que un organismo se ve expuesto a

sustancias tóxicas, como los OP, destacan los accidentes laborales y la ingesta voluntaria [3]. En el primer caso, por la exposición inadvertida en el lugar de trabajo, principalmente al manipular estas sustancias en labores agrícolas y ganaderas (fumigación en las cosechas para controlar plagas, lavado de animales, etc.). En el segundo, la ingesta voluntaria ocurre por intentos de suicidio. Los riesgos por exposición a estos compuestos en la población general, a través del consumo de productos agrícolas, son muy bajos siempre que se cumplan las condiciones de aplicación de los insecticidas y eliminación de los residuos (Organización Mundial de la Salud, 1992). Sin embargo, su uso como agentes químicos de guerra ha causado múltiples secuelas físicas y neurocognitivas, recientemente investigadas tras la Guerra del Golfo [4,5].

En general, tras una intoxicación por estas sustancias, la secuencia de eventos que se produce está bien definida: síndrome colinérgico, síndrome intermedio (en algunos casos) y neuropatía demorada inducida por algunos OP (OPIDN). En las últimas décadas se ha registrado también la presencia de alteraciones cognitivas, variables dependiendo de los estudios y de las muestras empleadas, y que persisten, al menos algunas, durante meses e incluso años tras el envenenamiento, dependiendo de los estudios. Este conjunto de alteraciones se ha dado en llamar COPIND (del inglés *chronic organophosphate induced neuropsychiatric disorder*) [3,6].

La toxicidad aguda de los OP y los carbamatos está asociada con la acumulación del neurotransmisor acetilcolina (ACh) en las terminales nerviosas, debido a la inhibición de las enzimas colinesterasas, cuya actividad biológica más conocida es la hidrólisis de la ACh. Esta acumulación de la ACh da lugar a una excesiva estimulación de los receptores colinérgicos muscarínicos y nicotínicos en el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso autónomo [3]. La hiperestimulación colinérgica provoca signos de toxicidad, tales como disfunción autonómica (p. ej. secreción excesiva del sistema de excreción, glándulas salivares y glándulas lacrimales, micción e inhibición

Recibido: 31.05.03. Aceptado: 20.11.03.

Departamento de Neurociencia y Ciencias de la Salud. Universidad de Almería, Almería, España.

Correspondencia: Dra. Lola Roldán Tapia. Departamento de Neurociencia y Ciencias de la Salud. Universidad de Almería. E-04120 La Cañada, Almería. Fax: +34 950015 473. E-mail: mdrolan@ual.es.

© 2004, REVISTADENEUROLOGÍA

Tabla I. Números y tipo de sujetos en los estudios realizados sobre alteraciones neuropsicológicas derivadas de la intoxicación por sustancias ICE.

Autores	Sujetos (n)	Medidas complementarias a la exploración neuropsicológica
Savage (1989)	Intoxicados (100) frente a controles (100)	Exploración física y neurológica. EEG. Colinesterasa
Rosenstock (1991)	Intoxicados (36) frente a controles (25)	
Steenland (1994)	Intoxicados (128) frente a controles (90)	Análisis postural. Examen neurológico y físico. Funciones motoras y cerebrales.
Yokoyama (1998)	Intoxicados (18) frente a controles (15)	Potenciales evocados (ERP, VEP, BAEP). Balance postural.
Wesseling (2002)	Intoxicados (81) frente a controles (130). Grupo intoxicados: por OP (58) y carbamatos (23)	Colinesterasa (en eritrocitos y plasma)

ERP: potenciales evocados relacionados con eventos (del inglés *event-related evoked potential*); VEP: en inglés, *pattern-reversal visual evoked-potential*; BAEP: potenciales evocados del tronco cerebral (*brainstem auditory evoked potential*).

de la respuesta pupilar), movimientos involuntarios (p. ej. movimientos repetitivos de la boca y la mandíbula, temblor y convulsiones), fasciculación muscular, disminución de la actividad motora y, por último, depresión respiratoria, que puede producir la muerte [7,8].

Los síntomas colinérgicos agudos pueden darse en combinaciones diferentes en las que varía el tiempo de inicio, la secuencia y la duración de los mismos en función de una variedad de factores, de entre los que cabe destacar la sustancia química utilizada, la dosis y la ruta de exposición [3]. En concreto, los síntomas por envenenamiento colinérgico suelen ocurrir a los pocos minutos u horas de la exposición, generalmente antes de 12 o 24 horas, aunque en algunos casos pueden transcurrir varios días o semanas, debido al almacenamiento lipídico inicial y a la subsiguiente distribución. El síndrome se caracteriza por alteraciones neurológicas periféricas y centrales que incluyen, de manera genérica: alteraciones neuromotoras, alteraciones sensoriales, alteraciones de reactividad, síntomas neurológicos autonómicos y alteraciones neuropsicológicas [9-11].

Un tipo diferente de efecto neurotóxico ha sido observado en pacientes que sufrieron intoxicaciones por OP, generalmente a altas dosis de exposición. Descrito como 'síndrome intermedio', aparece entre 24 y 96 horas después del envenenamiento y se caracteriza por una marcada debilidad en la musculatura inervada por los nervios craneales II a VII y X, parálisis de las extremidades proximales, debilidad de los músculos flexores del cuello y un rápido desarrollo de insuficiencia respiratoria. Se propone que el síndrome intermedio se asocia con una disfunción de la unión postsináptica neuromuscular, causada por la excesiva acumulación de Ach, que produce una desensibilización de los receptores del transmisor y la consecuente reducción de la función muscular [12,13].

Uno de los efectos neurotóxicos a largo plazo mejor establecidos y documentados es el síndrome conocido como OPIDN (del inglés *organophosphorus induced delayed neuropathy*), que ha sido definido como una polineuropatía sensoriomotora distal, de comienzo demorado periférico-central causada por la exposición a algunos OP.

Algunos organofosforados usados como insecticidas (tales como los leptofos y TOCP) o agentes químicos de guerra se han asociado con casos de OPIDN en humanos. Hay algunos productos, como el soman, el sarín, el tabún y el VX (gases nerviosos) que sólo producen OPIDN si se produce intoxicación por altas dosis (superiores a la LD₅₀) [14]. Los síntomas iniciales incluyen falta de coordinación muscular, pérdida de sensibilidad, hormigueo y fatiga, y evolucionan desde una debilidad muscular moderada a

severa, y parálisis en los miembros inferiores, excepto en los casos graves, en los que también se ven afectados los miembros superiores. El comienzo ocurre tras una demora de la intoxicación (7-14 días), la recuperación es lenta y no suele ser completa; además, no existe un tratamiento efectivo para esta neuropatía [15].

El desarrollo de la neuropatía no parece estar relacionado con la inhibición de las colinesterasas producida, en este caso, por los OP; de hecho, no parece ser esta enzima el sitio de acción de los OP. Experimentalmente, se ha establecido que los OP que inducen OPIDN lo hacen a través de la inhibición de otra enzima, conocida como NTE (del inglés *neuropathy target esterase*). La proteína NTE se encuentra distribuida ampliamente por el sistema nervioso, principalmente en el cerebro y la médula espinal, y en otros tejidos, como el intestino, los riñones y los linfocitos [16]. También se ha revelado la presencia de NTE en la membrana del retículo endoplasmático y, posiblemente, en otros orgánulos subcelulares. Es expresada por las neuronas desde los primeros momentos, tal y como apuntan las técnicas de hibridación *in situ*, apoyando la idea de que media en la interacción celular durante el proceso de desarrollo del sistema nervioso; aunque bien es cierto que, como señalan algunos autores, la función bioquímica de la NTE sigue siendo un misterio [17].

La aparición de la OPIDN está relacionada con dos eventos: la fosforilación y consecuente inhibición de la NTE (sobre un 70% [13]) y el proceso conocido como *aging*, que consiste en la pérdida, por parte del OP, de uno de los grupos R [18]. Se proponen dos mecanismos para el desarrollo de la OPIDN, la degeneración axonal y la alteración en el citoesqueleto, que podrían ser responsables de la desmielinización [19]. Pero parece claro que la sola inhibición de la NTE no es la responsable del desarrollo de la OPIDN, ya que otros productos, como los carbamatos los fosfatos o los sulfatos, también la inhiben y ninguno de ellos produce neuropatía [18,20].

Cada vez son más los estudios que indican que los OP pueden inducir efectos crónicos, que ocurren tras los efectos agudos, y que pueden durar meses e incluso años, tanto sobre el SNC como el SNP, ya sea tras una intoxicación aguda o siguiendo a exposiciones repetidas de cantidades subclínicas de OP.

Las exposiciones a altas concentraciones de insecticidas organofosforados y carbamatos (suicidio intencional, exposición ocupacional o ingestión accidental) han resultado en un buen número de incidentes que implican déficit sensoriales, neuroconductuales, cognitivos y neuromusculares a largo plazo. Se han hecho algunos esfuerzos para estudiar las secuelas de esas intoxicaciones. Comenzaron como notas puramente anecdóticas para

pasar a estudios mejor diseñados y controlados, que han apoyado la idea de la existencia de secuelas, al menos, psicológicas y cognitivas, apuntando a disfunciones persistentes del sistema nervioso central [13].

DESARROLLO

En los primeros momentos del despliegue del uso de OP como plaguicidas, y antes de que su toxicidad fuera totalmente apreciada, algunos estudios describieron signos y síntomas persistentes en los agricultores que podrían estar asociados a los efectos de estos productos sobre el SNC. Como ejemplo, está el de grupo de Stoller (1965) en el que se referían síntomas psicológicos en pacientes intoxicados, pero que se recuperaban tras la convalecencia. Estos datos fueron tomados casi como anecdóticos. En ese mismo tiempo, el grupo de Durham (1965) presentó un estudio de 187 casos que habían sufrido intoxicaciones en los que se evaluó la alerta mental y la respuesta de los reflejos. Los síntomas también parecían recuperarse pasado un tiempo [1].

Años después, se realizó el primer estudio controlado que señalaba alteraciones neuropsicológicas tras la intoxicación a OP. Fue presentado por el grupo de Savage en 1988 [10]. Se evaluó a 100 sujetos (Tabla I) que habían sufrido intoxicación por OP desde 1950 a 1976 y se comparó su ejecución con la de un grupo de controles de similares características. Los criterios de exclusión se basaron en la edad (menores de 16 años excluidos), en la historia previa de daño cerebral o abuso de drogas o alcohol. A cada sujeto se le realizó una exploración física, neurológica y electroencefalográfica. También se tomaron medidas de la concentración de colinesterasa en la sangre.

Además de las tareas usadas en este estudio (Tabla II), tanto los participantes como sus cónyuges completaron algunos cuestionarios subjetivos referente a las habilidades de los sujetos en memoria, habilidades de comunicación, académicas, sensoriales, motoras y cognitivas, y estado emocional.

Los resultados (Tabla II) indicaron que no existían diferencias significativas entre el grupo control y el de intoxicados en los exámenes médicos, en los neurológicos, en el EEG ni en la concentración de colinesterasa. Sin embargo, el examen neuropsicológico demostró alteraciones crónicas en funcionamiento intelectual, habilidades académicas, abstracción y flexibilidad de pensamiento y velocidad y coordinación motora. Asimismo, en el índice de deterioro de la batería Halstead-Reitan mostraron una puntuación que indicaba daño o disfunción cerebral. Se encontraron también diferencias en algunas de las escalas del inventario de personalidad MMPI, como la de ansiedad social, tendencia a la sensibilidad a las críticas y suspicacia. Los informes subjetivos de los sujetos y sus parejas mostraban diferencias significativas en aspectos del lenguaje y la comunicación, la memoria, el funcionamiento cognitivo y las funciones perceptivas, así como en depresión, irritabilidad y confusión. Los resultados de este estudio fueron criticados tiempo después por los criterios de inclusión usados, puesto que en la muestra había sujetos intoxicados por organoclorados [21].

En la misma línea, Rosenstock, en 1991 [11], presentó un trabajo en sobre una población de Nicaragua, en el que evaluaba la ejecución de un grupo de 36 intoxicados en un protocolo de exploración neuropsicológica (Tabla II). Su ejecución se comparó con la de un grupo de controles de similares características que tenían contacto habitual con insecticidas pero no habían sufrido ningún tipo de intoxicación por éstos. La recogida de datos se

realizó en períodos de baja exposición, para descartar los efectos agudos. Se controlaba la edad, el consumo de alcohol y el nivel educativo. El tiempo medio tras la intoxicación fue de dos años, y se recogió la sintomatología y el tratamiento (atropina) en el caso de los sujetos que sufrieron envenenamiento. Como puede observarse en la tabla II, los resultados obtenidos mostraban una ejecución diferencialmente más baja en atención, memoria visual, velocidad de procesamiento visuomotor, solución de problemas, firmeza, destreza y reacción motora. No se encontró ningún tipo de alteraciones psiquiátricas, por lo que los autores desecharon que factores como la ansiedad y la depresión pudieran explicar el perfil neuropsicológico de los intoxicados, arguyendo que episodios aislados de intoxicación por OP estaban asociados con un declive de las funciones neuropsicológicas.

El tercer estudio de este grupo de trabajos fue el que realizó Steenland en 1996 [22], en el que se evaluó un buen número de sujetos intoxicados accidentalmente por OP entre 1982 y 1990. Se registraron datos de la historia médica de los sujetos, así como sobre los días de baja tras el evento y el posible contacto con otros insecticidas. La muestra de intoxicados se dividió en dos, 'casos definitivos', en los que la sintomatología y la inhibición de la colinesterasa eran compatibles con un envenenamiento por OP, y 'casos probables', en los que no había inhibición de la colinesterasa pero que mostraban los síntomas relacionados con la intoxicación por exposición directa. La ejecución en los diferentes tests (Tabla II) se comparó con la de un grupo control igualado en variables demográficas, nivel educativo y consumo de tabaco, alcohol y café o té. Los resultados mostraron diferencias entre los intoxicados (ambos grupos) y los controles en tareas de atención sostenida y en las escalas de tensión y confusión referentes al estado de ánimo. Este proceso atencional mostró diferencias también entre los dos grupos de intoxicados; la ejecución fue peor en el caso de los definitivos. Concluyeron, presentando evidencias estadísticas, que el déficit que se encontró se presentaba en todos los sujetos independientemente del tiempo pasado tras la intoxicación.

Las conclusiones que se obtuvieron tras estos estudios se pusieron en tela de juicio; se señaló que en ninguno de ellos se había considerado la gravedad de la intoxicación, al recoger datos sobre convulsiones, hipoxia, fallos respiratorios o arritmias que, en el caso de que ocurrieran, podrían ser la causa de las alteraciones en el SNC, en vez de atribuir la a las intoxicaciones que los sujetos habían sufrido [21].

Otro estudio con una población diferente fue el que realizaron en 1998 Yokoyama y su grupo [23], sobre los efectos neuroconductuales crónicos que presentó un grupo de sujetos que sufrió las consecuencias de un ataque terrorista con sarín en el metro de Tokio en 1994. El estudio se realizó con un grupo de 18 intoxicados y un número similar de controles sin ningún contacto con estos productos, y se descartaron aquellos con patología neurológica o psiquiátrica. Como se observa en la tabla II, los intoxicados obtuvieron peores resultados en la realización de tareas psicomotoras (persistencia motora, atención sostenida, velocidad de respuesta y coordinación visuomotora) que no se correlacionaron con las medidas de ChE que se tomaron el día de la intoxicación y el del estudio. Lo novedoso de este análisis fue la inclusión del factor 'estrés postraumático' como covariante en el análisis de las pruebas neuropsicológicas que completaron los sujetos, así como un cuestionario de salud (GHQ) y un inventario de estado de ánimo (POMS). En todos los casos, las puntuaciones en la escala de estrés postraumático (PTSD) fueron superiores en el caso de los intoxicados; los resultados de las puntuaciones se explican en

Tabla II. Baterías neuropsicológicas utilizadas y resultados obtenidos en los estudios sobre alteraciones neuropsicológicas en sujetos intoxicados por sustancias ICE.

Autores	Tareas usadas	Resultados encontrados
Savage (1988)	<i>Halstead-Reitan Battery</i> WAIS <i>Peabody Individual Achievement Test</i> (PIAT) <i>Grooved Pegboard</i> <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> (WCST) <i>Thurstone Word Fluency</i> <i>Word Finding Test</i> <i>Story Memory Test</i> MMPI	Peor ejecución que el grupo control en: <i>Category, Seashore Rhythm, Finger Oscillation (Halstead-Reitan)</i> <i>Verbal WAIS Subtest, Digit Symbol</i> (WAIS) <i>Peabody Achievement, WSCT, Thurstone Word Fluency, Grooved Pegboard, Word Finding, Story Memory</i>
Rosenstock (1991)	<i>Vocabulary</i> (WAIS-R) <i>Digit Span</i> (WAIS-R) <i>Digit Vigilance Test</i> <i>Rey Auditory Verbal Learning</i> <i>Benton Visual Retention Test</i> <i>Digit Symbol</i> (WAIS-R) <i>Trail A</i> <i>Block Design</i> (WAIS-R) <i>Pursuit Aiming II</i> <i>Reaction Time</i> <i>Santa Ana Dexterity Test</i> <i>Finger Tapping</i> <i>Brief Symptom Inventory</i> <i>Scandinavian Questionnaire</i>	(1) Los intoxicados obtienen peores puntuaciones en: <i>Digit Span, Digit Symbol, Block Design</i> (WAIS-R) <i>Digit Vigilance, Trail A, Benton Visual Retention Test, Pursuit Aiming II, Santa Ana Dexterity Test</i> (2) Los intoxicados obtienen mayores puntuaciones en: <i>Scandinavian Questionnaire</i>
Steenland (1996)	<i>Mood Scale</i> (NES2) <i>Finger Tapping</i> (NES2) <i>Sustained Visual Attention</i> (NES2) <i>Hand-eye Coordination</i> (NES2) <i>Simple Reaction Time</i> (NES2) <i>Symbol Digit</i> (NES2) <i>Pattern Memory</i> (NES2) <i>Serial Digit Learning</i> (NES2) <i>Santa Ana Dexterity Test</i> <i>Pursuit Aiming Test</i>	(1) Peores puntuaciones que el grupo control en el grupo de todos los intoxicados: <i>Sustained Visual Attention</i> <i>Mood Scale</i> (2) Peores puntuaciones en el grupo de intoxicados hospitalizados: <i>Sustained Attention Test</i> <i>Symbol Digit Test</i>
Yokoyama (1998)	<i>Digit Symbol</i> (WAIS) <i>Picture Completion</i> (WAIS) <i>Digit Span</i> (WAIS) <i>Finger Tapping</i> (NES) <i>Reaction Time</i> (NES) <i>Continuous Performance</i> (NES) <i>Paired-Associate</i> (WMS) <i>Profile Mood State</i> (POMS) <i>Posttraumatic Stress Disorder Checklist</i> (PTSD)	(1) Los intoxicados obtienen peores puntuaciones en: <i>Digit Symbol Test</i> (2) Los intoxicados obtienen mayores puntuaciones en: <i>Fatigue</i> (POMS), PTSD
Wesseling (2002)	<i>Benton Visual Retention Test</i> <i>Rey Verbal Learning</i> <i>Digit Vigilance</i> <i>Digit Span</i> <i>Santa Ana Dexterity Test</i> <i>Pursuit Aiming II</i> <i>Finger Tapping</i> <i>Simple Reaction Test</i> <i>Digit-Symbol</i> <i>Trails A</i> <i>Block Design</i> (WAIS-R) <i>Vocabulary</i> (WAIS-R) <i>Questionnaire-16</i> <i>Brief Symptom Inventory</i> (BSI)	(1) Los intoxicados obtienen peores puntuaciones en: <i>Digit Symbol Test</i> (2) Los intoxicados obtienen mayores puntuaciones en: <i>Scandinavian Questionnaire</i> (3) Estos déficit son más marcados en intoxicados por OP

WAIS: *Wechsler Adult Intelligence Scale*; WAIS-R: *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*; NES: *Neurobehavioral Evaluation System*.

las escalas de ansiedad-tensión, depresión, hostilidad (POMS), fatiga (GHQ) e incluso en la curva de aprendizaje verbal. Los autores concluyeron que sólo la ejecución psicomotora podía considerarse como una secuela directa del envenenamiento, no mediada por factores de estrés.

Recientemente, se ha publicado un trabajo [24] que se realizó con la población de Costa Rica, en el que se han valorado los déficit neuropsicológicos en agricultores levemente intoxicados por inhibidores de colinesterasas (sin hospitalización), aproximadamente dos años después del episodio. Además, este estudio evalúa separadamente los efectos derivados del envenenamiento por los dos tipos de sustancias inhibitoras de colinesterasas: OP y carbamatos. Tras la aplicación de un protocolo de exploración neuropsicológica que valoraba la memoria, la atención, las habilidades visuomotoras y psicomotoras, el lenguaje y el afecto (Tabla II), se obtiene, en general, una peor ejecución por parte de los intoxicados en la mayoría de las pruebas, pero sólo significativa en las tareas visuomotoras y psicomotoras, sobre todo por parte de los expuestos a OP y los que habían estado recientemente expuestos a estas sustancias (unos tres meses). También registraron un marcado incremento de síntomas neuropsiquiátricos en trabajadores intoxicados por organofosforados.

CONCLUSIONES

En los últimos años, un número suficiente de casos de intoxicación aguda por sustancias anticolinesterásicas ha revelado un patrón reconocible de anomalías neuropsicológicas que pueden detectarse y medirse mediante una evaluación apropiada y con un control exhaustivo de las variables que pueden afectar a dichos resultados: el nivel educativo, la exposición reciente a inhibidores de la colinesterasa, el tipo de intoxicación (leve, media, grave), el tipo de sustancia y otras cuestiones de la vida laboral del sujeto (años de exposición, por ejemplo). Si estas alteraciones son o no persistentes, está aún por demostrar. Por otro lado, están los problemas a la hora de establecer una relación entre la dosis y la respuesta, ya que hay un conjunto de factores que están influyendo en ésta (grado de intoxicación, tipo, producto y variabilidad individual entre otros ejemplos).

Los resultados que se han obtenido en los diversos estudios reflejan déficit visuomotoros y psicomotoros, a la par que alteraciones en el estado de ánimo o en las escalas de estrés postraumático cuando éste se ha medido. A medida que progresan los años y se van realizando estudios, se va afinando en el tipo de sujetos que se incluyen en el estudio y en los controles a realizar. Asimismo, se van haciendo más específicas las baterías de exploración, aunque siguen teniendo un carácter exploratorio y adecuado a la población con la que se realiza (hispana en el caso del estudio de Rosenstock [11] y Wesseling [24], y oriental en el de Yokoyama [23]). Los diferentes test y pruebas que se han empleado en la evaluación se ajustan a diferentes protocolos de investigación y, aunque en algunos casos se encuentran discordancias atribuibles al tipo de tareas y baterías que se han utilizado, la perspectiva general es consistente y de peso en la gran mayoría de los estudios.

Se controla, por ejemplo, el tipo de sustancia que ha producido la intoxicación. Así, mientras que en uno de los primeros estudios [10] se incluía a sujetos intoxicados por organoclorados, en los más recientes [24] se estudian los efectos de la intoxicación por OP y carbamatos separadamente.

Por otra parte, en algunos estudios se han realizado medidas de colinesterasa a la vez que la exploración neuropsicológica. Esta

medida permite controlar si los sujetos se han expuesto recientemente a estos plaguicidas, así como valorar si las posibles diferencias en la actividad de estas enzimas pueden explicar los posibles resultados. Los datos que se han obtenido en nuestro grupo (aún sin publicar) y en estudios anteriores [24,25] apuntan la idea de la baja capacidad de predicción de los valores de la colinesterasa plasmática respecto a las secuelas neuropsicológicas a largo plazo, lo que guía así la búsqueda hacia otros biomarcadores de neurotoxicidad y hacia otros mecanismos explicativos de estas disfunciones.

Los trabajos anteriores parecen indicar cierta relación entre el grado de intoxicación y los resultados en las tareas de funcionamiento cognitivo y emocional. Como señalan Wesseling et al [25], aun cuando se trata de intoxicaciones medias/leves, se encuentran ciertos dominios cognitivos afectados (visuomotoros), síntomas neuropsiquiátricos y una ejecución generalmente más deteriorada en los intoxicados. Éste parece ser el factor común a todos los trabajos, pero, aun así, es difícil establecer una relación entre la dosis y la respuesta y obtener criterios objetivos para la clasificación de los sujetos según el grado de intoxicación. Actualmente, se utilizan los criterios de 'síntomatología colinérgica', 'necesidad de hospitalización' e 'inhibición de la colinesterasa'.

Se postulan varias hipótesis para explicar los efectos neurotóxicos que se han hallado, pero en ningún caso el mecanismo básico está claro. Por una parte, el mecanismo por el que se producen los cambios neuroconductuales/neurológicos crónicos se desconoce, pero se pone en duda su relación con la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) o con la inhibición de la enzima NTE [3]. Con respecto a las colinesterasas, muy pocos estudios han establecido una correlación entre las secuelas cognitivas y psicológicas halladas y los valores de las enzimas, y sólo cuando se registran muy poco tiempo después tras la exposición a estas sustancias [26]. Algunas medidas fisiológicas, como la que se realizaron sobre la conducción nerviosa en los sujetos expuestos a clorpirifos (un OP), apenas se correlacionan con los valores de la AChE; parece ser que la butiril colinesterasa (BuChE) es más sensible a los efectos de los inhibidores de colinesterasas sobre la salud. Aun así, la concentración de esta enzima presenta grandes diferencias entre individuos, e incluso se registran diferentes capacidades de hidrólisis, dependiendo de la variabilidad genética que se presente, al menos en lo que a la BuChE se refiere [27]. Algunas interpretaciones señalan que no sólo han de considerarse los mecanismos colinérgicos, puesto que el proceso de inhibición de las colinesterasas podría implicar a sistemas de segundos mensajeros, o a otros sistemas de transmisión, como proponen Nishiwaki et al [28] sobre los resultados de su trabajo: una inhibición de la liberación del neurotransmisor GABA en las neuronas hipocámpales podría explicar los déficit de las funciones de memoria. Se propone [29] que otro tipo de esterasas pueden ser incluso más sensibles a la acción de los OP que la propia AChE, de forma que se atribuyen algunas de las secuelas cognitivas y neurológicas a la acción de estos plaguicidas sobre otras esterasas e, incluso, sobre algún sistema de neuropéptidos.

También se está proponiendo como un mecanismo de susceptibilidad la variabilidad entre individuos, es decir, el polimorfismo genético, en la expresión de algunas enzimas encargadas de la desintoxicación del organismo. Algunos estudios recientes han apuntado que la forma y el *status* individual de la enzima PON1 desempeña un papel relevante en la capacidad de respuesta a la toxicidad por los OP, aunque en el humano ha sido difícil establecer la relación entre la gravedad de los síntomas que han presentado los intoxicados y la actividad de PON1 en algunas de sus formas [30].

Por otro lado, en algunos de los estudios se ha atribuido a los estados de coma e hipoxia la causa de los hallazgos obtenidos, aunque bien es cierto que en la mayoría de los estudios publicados, o en los intoxicados incluidos en un estudio en desarrollo por nuestro grupo, se descartaron aquellos sujetos que habían sufrido estado de coma o hipoxia mientras estaban recibiendo tratamiento hospitalario por la intoxicación. En este sentido, sería de interés incluir en investigaciones futuras la necesidad de tratamientos, como los anticonvulsivos (benzodiazepinas), que requieren algunos sujetos intoxicados, y que puedan afectar a los resultados. También se ha cuestionado la relación entre la intoxicación por OP y las alteraciones neuropsicológicas, y se presupone, incluso, que éstas estaban presentes antes del envenenamiento [31].

Los OP, por otra parte, también parecen estar relacionados con la respuesta emocional. De hecho, la similitud entre los síntomas del estrés postraumático y las respuestas ante los compuestos inhibidores de colinesterasas (deterioro cognitivo, depresión, irritabilidad) sugieren un mecanismo básico común. Mediante estudios *in vivo* e *in vitro* se ha comprobado que se producen cambios moleculares paralelos tras la activación colinérgica aguda, causada tanto por la acción de los inhibidores de colinesterasas como por el estrés [32]. Los estudios de hibridación *in situ* con animales parecen indicar un aumento de los niveles de una de las formas solubles de AchE, concretamente de la AchE-R, que está implicada en la supresión de la hiperexcitabilidad postestrés. Estas modulaciones en la expresión genética colinérgica actúan reduciendo tanto la Ach como la neurotransmisión colinérgica que ocurren tras el estrés, lo que desempeña un papel crucial en el establecimiento de la actividad cerebral tras una experiencia traumática, aunque podría producir alteraciones a largo plazo [33].

Los estudios de seguimiento que se han realizado en sujetos intoxicados por estas sustancias son prácticamente nulos, aunque sí existen algunos casos en los que se recogen alteraciones sensoriales, neurológicas y neuromusculares (tipo OPIDN, por ejemplo), en pacientes que sufrieron intoxicaciones agudas previas. Pero son escasos los estudios que refieren secuelas neuropsicológicas permanentes a largo plazo y que miden la evolución de estas secuelas, diferenciando entre un efecto agudo (quizá más relacionado con la sobreestimulación colinérgica) y las posibles secuelas permanentes o crónicas, debidas posiblemente a alguno o a varios de los mecanismos que se han señalado anteriormente.

Un par de estudios intentan valorar las secuelas en el SNC. Tres años después de un ataque terrorista con sarín en el metro de Tokio [28], aunque, en este caso, los sujetos que formaban el grupo experimental no habían sufrido intoxicaciones por este OP, sino que habían estado expuestos en el lugar del ataque. Mostraron una peor

ejecución en la prueba de dígitos (inversos), en una manera dependiente de la dosis, y en las tareas de retención visual, sin que estos resultados se puedan atribuir al estrés postraumático.

Hay otro estudio que realizó el grupo de White [34] que pretende evaluar las secuelas a largo plazo de los soldados (veteranos) que estuvieron expuestos a inhibidores de colinesterasas en la Guerra del Golfo. Mediante la aplicación de una batería neuropsicológica en la que se medían capacidades atencionales, ejecutivas, psicomotoras, visuoespaciales y de memoria, junto con una valoración del estado de ánimo y la motivación, encontraron sutiles diferencias en el funcionamiento cognitivo y alteraciones en el estado de ánimo, atribuidas a la exposición a estos neurotóxicos. Al igual que en el estudio anterior, en estos sujetos no se registraron intoxicaciones, y se relacionan los resultados que se obtuvieron con una supuesta exposición a las armas químicas.

Cuando se trata de estudios con sujetos expuestos sin signos de intoxicación aguda, se han obtenido resultados equívocos y sutiles. Los resultados de los trabajos que han evaluado las funciones de memoria, el procesamiento de señales, la vigilancia, el lenguaje y la percepción sugieren que las funciones cognitivas superiores son relativamente resistentes a las intoxicaciones leves o crónicas en sujetos expuestos a estas sustancias [13].

Se hace, por tanto, necesario a la realización de estudios de seguimiento a largo plazo, donde se valoren las alteraciones cognitivas tras la intoxicación y al menos un año después de ésta, de tal forma que se valore si las secuelas neuropsicológicas pueden establecerse como crónicas y permanentes, sin que se vean mediados los resultados por una inhibición temporal de las colinesterasas.

En conclusión, los estudios revisados apoyan la idea de que las sustancias inhibitoras de colinesterasas producen efectos adversos crónicos en un amplio espectro de funciones del SNC. Se hacen necesarios otros estudios donde se evalúen las posibles secuelas crónicas y permanentes tras estas intoxicaciones y se valore la posible susceptibilidad a alteraciones neuropsicológicas o neuroconductuales de los sujetos previamente afectados por la exposición crónica o por intoxicación. La sociedad occidental demanda una gran cantidad y variedad de productos agrícolas durante todo el año, lo que requiere una producción intensiva. En la agricultura bajo plástico trabajan de manera continua o esporádica decenas de miles de personas; en España se encuentra la región con mayor densidad del mundo de este tipo de agricultura, con una actividad diversificada que abarca prácticamente todo el año. El gran número de personas expuestas crónicamente a plaguicidas y la inevitabilidad de los accidentes laborales aconsejan un seguimiento del estado de salud de estos trabajadores continuo y exhaustivo, además de, como hemos podido comprobar hasta aquí, pruebas funcionales del SNC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ecobichon DJ. Organophosphorus ester insecticides. In Ecobichon DJ, Joy RM, eds. Pesticides and neurological diseases. Boca Ratón, CA: CRC Press; 1994. p. 171-249.
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plaguicidas. Protocolos de vigilancia específica. Salud Laboral 2001; p. 13-15.
3. Jamal G. Neurological syndromes of organophosphorus compounds. Adverse Drug React Toxicol Rev 1997; 16: 133-170.
4. Fullerton CS, Ursano RJ. Behavioral and psychological responses to chemical and biological warfare. Mil Med 1990; 155: 50-9.
5. Moore DH. Health effects of exposure to low doses of nerve agent—a review of present knowledge. Drug Chem Toxicol 1998; 21: 123-30.
6. Jamal G, Hansen S, Julu PO. Low level exposures to organophosphorus esters may cause neurotoxicity. Toxicol 2002; 181-182: 23-33.
7. Martín-Rubí JC, Yélamos F, Laynez F, Córdoba J, Diez F, Lardelli A, et al. Intoxicaciones por insecticidas organofosforados. Estudio de 500 casos. Rev Clin Esp 1995; 196: 145-9.
8. Pope CN. Organophosphorus pesticides: do they all have the same mechanism of toxicity? J Toxicol Environ Health 1999; 2: 161-81.
9. Bushnell PJ, Pope CN, Padilla S. Behavioral and neurochemical effects of acute chlorpyrifos in rats: tolerance to prolonged inhibition of cholinesterase. J Pharmacol Exp Therap 1993; 266: 1007-17.
10. Savage EP, Keefe TJ, Mounce LM, Heaton RK, Lewis JA, Burcar PJ. Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. Arch Environ Health 1988; 43: 38-45.
11. Rosenstock L, Keifer M, Daniell WE, McConnell R, Claypoole K. Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. Lancet 1991; 338: 223-7.
12. Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. N Engl J Med 1987; 316: 761-3.
13. Ecobichon DJ. Anticholinesterase insecticides. In Slipes IG, McQueen CA, Gandolfi AJ, eds. Comprehensive toxicology. Oxford: Elsevier Science; 1997. p. 447-56.

14. Brown MA, Brix KA. Review of health consequences from high, intermediate and low level exposure to organophosphorus nerve agents. *J Appl Toxicol* 1998; 18: 393-408.
15. Glynn P. Neuropathy target esterase. *Biochem J* 1999; 344: 625-31.
16. Glynn P. Neural development and neurodegeneration: two faces of neuropathy target esterase. *Prog Neurobiol* 2000; 61: 61-74.
17. Johnson M, Glynn P. Neuropathy target esterase. In Krieger R, ed. *Handbook of pesticide toxicology agents*. San Diego: Academic Press; 2001. p. 953-66.
18. Eyer P. Neuropsychopathological changes by organophosphorus compounds—a review. *Hum Exp Toxicol* 1995; 14: 857-64.
19. Abu-Donia M. Organophosphorus pesticides. In Chang ZW, Dyers RS, ed. *Handbook of neurotoxicology*. New York: Dekker; 1995. p. 419-74.
20. Moore DH. Long term health effects of low dose exposure to nerve agent. *J Physiol* 1998; 92: 325-8.
21. Clegg DJ, Van Gemert M. Expert panel report of human studies on chlorpyrifos and/or other organophosphates exposures. *J Toxicol Environ Health* 1999; 2: 257-79.
22. Steenland K. Chronic neurological effects of organophosphate pesticide. *BMJ* 1996; 312: 1312-13.
23. Yokoyama K, Araki S, Murata K, Nishikitani, M, Okumura T, Ishimatsu S, et al. Chronic neurobehavioral effects of Tokyo subway sarin poisoning in relation to posttraumatic stress disorder. *Arch Environ Health* 1998; 53: 249-256.
24. Wesseling C, Keifer M, Ahlbom A, McConeel R, Moon J, Rosenstock L, et al. Long-term neurobehavioral effects of mild poisoning with organophosphate and n-methyl carbamate pesticides among banana workers. *Int J Occup Health* 2002; 8: 27-34.
25. Gomes J, LLoyd O, Revitt DM, Norman JN. Erythrocyte cholinesterase activity levels in desert farm workers. *Occup Med* 1997; 47: 90-4.
26. Barnes JM. Problems in monitoring overexposure among spray workers in fruit orchards chronically exposed to diluted organophosphate pesticides. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72: 68-74.
27. Lockridge O, Masson P. Pesticides and susceptible populations: people with Butyrylcholinesterase genetic variants may be at risk. *Neurotoxicol* 2000; 21: 113-26.
28. Nishiwaki Y, Maekawa K, Ogawa Y, Ausakai N, Minami M, Omae K. Effects of sarin on the nervous system in rescue team staff members and police officers 3 years after Tokyo subway sarin attack. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 1169-73.
29. Ray D, Richards P. The potential for toxic effects of chronic, low-dose exposure to organophosphates. *Toxicol Lett* 2001; 120: 343-51.
30. Costa LG, Cole TB, Furlong CE. Polymorphisms of praoxonase (PON1) and their significance in clinical toxicology of organophosphates. *Clin Toxicol* 2003; 41: 37-45.
31. Lotti M. Clinical toxicology of anticholinesterase agents in human. In Krieger R, ed. *Handbook of pesticide toxicology agents*. 2 ed. San Diego: Academic Press; 2001. p. 1043-86.
32. Kaufer D, Friedman A, Seidman S, Soreq H. Acute stress facilitates long-lasting changes in cholinergic gene expression. *Nature* 1998; 393: 373-6.
33. Grisar D, Sternfeld M, Eldor A, Glick D, Soreq H. Structural roles of acetylcholinesterase variants in biology and pathology. *Eur J Biochem* 1999; 264: 672-86.
34. White RF, Proctor S, Heeren T, Wolfe J, Kregel M, Vasterling J, et al. Neuropsychological function in Gulf War veterans: relationships to self-reported toxicant exposures. *Am J Ind Med* 2001; 40: 42-54.

SECUELAS NEUROPSICOLÓGICAS DE LAS INTOXICACIONES AGUDAS POR PLAGUICIDAS INHIBIDORES DE LAS COLINESTERASAS

Resumen. En los últimos años, algunos estudios han señalado las posibles secuelas neuropsicológicas derivadas de la intoxicación aguda por ciertas sustancias: los inhibidores de las colinesterasas. Estos productos, carbamatos y organofosforados, se han utilizado en la industria, el lavado de ganado, como insecticidas e incluso como armas químicas en atentados terroristas y guerras. Actualmente está muy difundido su uso como plaguicida, de especial relevancia en zonas como el poniente almeriense, donde la agricultura intensiva de invernaderos, junto con las condiciones de uso y manipulación de estos productos, hace que se registre un buen número de intoxicaciones. Pero este hecho no es aislado: ya en 1955 se publicó el primer estudio clínico que describía intoxicaciones por estas sustancias en trabajadores. Algunas de las secuelas neurotóxicas que se derivan de dichas intoxicaciones están bien definidas: síndrome colinérgico agudo, síndrome intermedio y polineuropatía retardada inducida por organofosforados. En las últimas décadas se han realizado varios estudios que miden las alteraciones neuropsicológicas a largo plazo producidas por la intoxicación aguda con estas sustancias, y apuntan a que tanto la inhibición de las colinesterasas como otros fenómenos bioquímicos pueden tener consecuencias neurotóxicas permanentes. La presente comunicación pretende poner orden en el conjunto de datos que aportan los diversos estudios, analizando y contrastando los protocolos de evaluación realizados, los resultados de las medidas bioquímicas neurofisiológicas y neurocognitivas, el tipo de intoxicaciones y el tiempo transcurrido tras éstas, de forma que puedan servir de resumen y guía para posibles trabajos futuros. [REV NEUROL 2004; 38: 591-7]

Palabras clave. Inhibidores de las colinesterasas. Intoxicaciones. Neurotoxicología. Secuelas neuropsicológicas.

SEQUELAS NEUROPSICOLÓGICAS DAS INTOXICAÇÕES AGUDAS POR PESTICIDAS INIBIDORES DAS COLINESTERASES

Resumo. Nos últimos anos alguns estudos assinalaram as possíveis sequelas neuropsicológicas derivadas da intoxicação por algumas substâncias: os inibidores das colinesterases. Estes produtos, carbamatos e organofosforados, têm sido utilizados na indústria, a lavagem do gado, como insecticidas e até mesmo como agentes químicos em atentados terroristas e guerras. Atualmente está muito difundido o seu uso como pesticida, particularmente em zonas como o poente almeriense, onde a agricultura intensiva de estufas, junto com as condições de uso e manipulação destes produtos, faz com que se registem um número significativo de intoxicações. Contudo, este facto não é isolado; já em 1955 foi publicado o primeiro estudo clínico que descreve intoxicações por estas substâncias em trabalhadores. Algumas das sequelas neurotóxicas originadas por essas intoxicações estão bem definidas: síndrome colinérgico agudo, síndrome intermédio e polineuropatia retardada induzida por organofosforados. Nas últimas décadas realizaram-se vários estudos que medem as alterações neuropsicológicas a longo prazo produzidas pela intoxicação aguda com estas substâncias, e apontam para que tanto a inibição das colinesterases como outros fenómenos bioquímicos podem ter consequências neurotóxicas permanentes. A presente comunicação pretende pôr ordem no conjunto de dados com que os diversos estudos contribuem, analisando e contrastando os protocolos de avaliação realizados, os resultados das medidas bioquímicas neurofisiológicas e neurocognitivas, o tipo de intoxicações e o tempo decorrido após estas, de forma a que possam servir de resumo e guia para possíveis trabalhos futuros. [REV NEUROL 2004; 38: 591-7]

Palavras chave. Inibidores das colinesterases. Intoxicações. Neurotoxicologia. Sequelas neuropsicológicas.