
Polineuropatía retardada inducida por Organofosforados : Reporte de un caso

Dr. Jorge Galarreta Orbegoso *; Dra. Alejandra Parhuana Bando **
Dr. Segundo Aguilar Herrera **; Dra. Flor Echevarría Barriga ***

RESUMEN

Se presenta un caso de Polineuropatía Retardada inducida por Organofosforados (PRIO) en una paciente adulta, de sexo femenino, con antecedentes de manipular desde hace ocho años insecticidas para agricultura sin protección. El diagnóstico fue confirmado por el hallazgo del insecticida organofosforado positivo en sangre y orina, mediante el método de cromatografía en capa fina.

La Neurotoxicidad retardada es una complicación que se ha observado tras el contacto con determinados tóxicos; consiste en una polineuropatía sensitivo motora de predominio axonal más que nerviosa, que se manifiesta en forma de parestesias y debilidad distal de las extremidades.

Los plaguicidas ocupan el primer lugar dentro de las causas de intoxicaciones, siendo los organofosforados y los carbamatos los de mayor incidencia de nuestro medio.

Las intoxicaciones se producen por su uso frecuente en la agricultura, en zonas rurales y sin observar la protección recomendada para este tipo de actividades.

Como aporte a la casuística de esta patología poco conocida en nuestro medio, presentamos este caso de la sala Santa Ana del Hospital Dos de Mayo.

Palabras Claves: Polineuropatía, organofosforados y intoxicación.

ABSTRACT

A case of delayed polyneuropathy induced by organophosphorates in an adult female patient with background of using insecticides in the agriculture without protection since eight years is presented. The diagnosis was confirmed by the finding of positive organophosphorated insecticides in blood and urine by means of the thin layer chromatography.

Delayed neurotoxicity is a complication observed by the contact with some toxics. It consists of a motor sensitive polyneuropathy with axonal predominance, which usually affects to distal zone of nervous fibers and is manifested in paresthesia and distal weakness of the limbs.

The first cause of intoxication is the plague combating agents, being organo-phosphorates and carbamates which has the higher incidence in our environment. Intoxications are more produced in rural zones because of and inadequate protection.

As a support of the casuistics of this little known pathology in our environment, we reported a case in Santa Ana Service from Hospital Nacional Dos de Mayo.

Key words: Polyneuropathy, organophosphorates, intoxication.

* Médico Jefe del Servicio de Santa Ana Hospital Nacional General Dos de Mayo. Profesor Asociado de la U.S.M.P.

** Médicos Asistentes del Servicio de Santa Ana. Profesor Contratado de la U.S.M.P.

*** Médico de la Sanidad Naval.

INTRODUCCIÓN

En 1854 Clermont sintetizó por primera vez un potente agente anticolinesterásico: El Tetraetil-pirofosfato. En 1932 Lange y Krueger registraron los dimetil y dietil fosforofluorhidratos y describieron su actividad, así como ciertos efectos en el ser humano ^(1,12,15) Shraeder de I.G. Farmaindustrie desarrolló los compuestos organofosforados para la utilización como insecticidas agrícolas, que posteriormente se utilizaron en la Segunda Guerra Mundial como agentes químicos de guerra (sarín, somán y tabún) ^(1,5).

En 1944, el propio Schraeder obtuvo la síntesis de parathion ampliamente utilizado en la agricultura por su elevada potencia insecticida y unas óptimas características químicas.

Desde entonces hay más de 30,000 compuestos, ya sea en su forma individual o formando parte de diversas fórmulas ⁽¹⁵⁾.

La gran eficacia de estos agentes y el hecho de ser los plaguicidas más ampliamente utilizados en todo tipo de zonas de cultivo explica la notable incidencia de intoxicaciones en el medio rural, ya sea de forma accidental o con intenciones suicidas es la vía digestiva y ocasionalmente en forma accidental en adultos y niños. Los accidentes generalmente se producen por fumigación sin protección adecuada ^(1,2).

La mayoría de agentes organofosforados poseen una elevada liposolubilidad, tienen mayor predilección por los tejidos ricos en grasa como el panículo adiposo o el tejido nervioso ^(14,15), poseen una corta vida media en plasma y un elevado volumen de distribución en los tejidos, son metabolizados en el hígado a través del cito cromo p-4S0, generándose, en ocasiones compuestos aún más tóxicos. Se eliminan por la vía urinaria y por las heces ^(1,3,14).

Su acción tóxica se ejerce por tres mecanismos:

- Acción tóxica directa sobre diferentes parénquimas como: Pulmón, hígado, riñón, corazón, médula ósea.
- Inhibición de la acetilcolinesterasa, generando síntomas muscarínicos y nicotínicos.
- Neurotoxicidad retardada por inhibición de una esterasa llamada esterasa neurotóxica.

En la fase aguda de la intoxicación, la sobre estimulación colinérgica se produce en las sinapsis del sistema nervioso autónomo, placas motoras y en algunas sinapsis intemeuronales del Sistema Nervioso Central ^(1,6).

Los primeros síntomas, suelen ser muscarínicos: miosis, visión borrosa, sudoración hipersecreción bronquial, broncoespasmo, bradicardia, y bloqueo auriculo-ventricular. Los signos nicotínicos y especialmente las fasciculaciones y parálisis del músculo esquelético aparecen en segundo término, comienzo de la intoxicación ^(1,6,13).

Por otro lado, con el nombre de Síndrome Intermedio se ha denominado recientemente una entidad clínica que aparece bruscamente a las 24-96 horas de la intoxicación, produce parálisis de los músculos respiratorios, músculos flexores del cuello y músculos dependientes de los pares craneales ^(1, 4, 14).

Por último, los organofosforados inducen a una Polineuropatía tardía que es iniciada por la fosforilación de una proteína llamada esterasa neurotóxica (NTE) en el sistema nervioso. Un segundo paso es el cambio del complejo enzimático fosforado para producir los efectos tóxicos ^(5, 8, 11). Suelen aparecer tras un lapso de 7-20 días después de la absorción dependen del tipo de tóxico, de la dosis absorbida y de la presencia de intoxicaciones repetidas. La recuperación es variable, puede tardar meses o años y ser incompleta ^(4, 9, 7).

Las intoxicaciones agudas por organofosforados son muy frecuentes durante los procesos de fumigación en las zonas Colinesterasa plasmática : 620 U /L. (V.N : 620-767 U /L). Análisis toxicológico en sangre y orina: positiva órgano fosforado. Electromiografía y velocidad de conducción: Severo compromiso del Sistema Nervioso periférico sensitivo matriz primeramente desmielinizante, pero con componente axonal secundario que afecta los cuatro miembros; con mayor severidad en sus segmentos distales.

DISCUSIÓN

Las sustancias organos-fosforados pueden tener efectos tóxicos agudos, incluyendo manifestaciones de crisis colinérgicas, debido a la inhibición de la acetil Colinesterasa^(2,3).

Algunos organofosforados también inducen al desarrollo de una neurotoxicidad retardada que no se debe a la inhibición de otra enzima llamada esterasa neurotóxica (5) desarrollando una entidad: Polineuropatía tardía inducida por Organofosforados^(5,8), que representan el 10 % de los casos reportados (2), siendo más frecuente en el sexo masculino 80 % con una edad media de 32 años (12). El caso reportado es de sexo femenino y tiene 63 años. Procedente de Cangallo, situado a 6 horas de Ayacucho siendo su actividad principal agricultura y la ganadería.

Como antecedente de importancia encontramos que la paciente se dedica a la preparación de plaguicidas desde hace ocho años (Parathion, Malathion y Aldrin), durante los meses de Octubre, Noviembre y Diciembre de cada año, sin utilizar protección alguna (mascarillas, guantes).

Los síntomas neurológicos, generalmente aparecen entre la 1ra. y 3ra. semana después de la exposición aguda a las sustancias tóxicas y después de un incierto intervalo de exposición crónica repetida⁽²⁾ como el caso reportado. La demora entre la exposición y el inicio de los síntomas depende en parte de la dosis y la naturaleza de la sustancia⁽⁵⁾. Los tóxicos que con mayor frecuencia están implicados son matamidofos y metilparathion, según reportes realizados en antecedentes de exposición crónica y repetida a Parathion y Malathion desde hace ocho años, sin embargo, llama la atención la ausencia de signos agudos de intoxicación por organofosforados.

La clínica de presentación generalmente es insidiosa, siendo los calambres musculares en las piernas las manifestaciones iniciales⁽⁵⁾, después de un tiempo aparece entumecimiento distal y parestesias. Progresivamente ocurre un debilitamiento de las piernas, siendo de inicio distal simétrico; algún tiempo después síntomas y signos similares pueden aparecer en las manos y brazos⁽⁴⁾. Los hallazgos clínicos son iguales a los reportados por otros autores⁽⁵⁾.

En el examen físico encontramos una polineuropatía, sensitivomotora, distal, simétrica y predominante motora, con agrícolas. Pero la polineuropatía retardada es de presentación rara.^(2,11)

En el presente trabajo reportamos un caso de Polineuropatía retardada inducida por organofosforados tipo Parathion y Malathion con exposición crónica y repetida desde hace ocho años; además se analizan las características clínicas que presenta esta intoxicación así como las repercusiones personales y socioeconómicas importantes en la zona agrícola de nuestro País.

CASO CLÍNICO

Paciente A.H.A. mujer de 63 años, viuda, agricultora, Natural y procedente de Ayacucho (Cangallo). Ingresa por Consultorio externo de Neurocirugía el 07-09-1995.

Refiere que inicia su enfermedad hace tres años en forma insidiosa, de curso progresivo; caracterizada por dolores osteomusculares generalizados de leve a moderada intensidad, esporádicos que calman con medicación casera.

Desde hace dos meses refiere debilidad muscular y parestesias a predominio de miembros inferiores en forma simétrica, de inicio distal que dificulta la deambulación.

Desde hace 2 meses esta sintomatología se intensifica y toma miembros superiores, por lo cual no puede realizar actividades cotidianas. Asimismo, la paciente no puede caminar por sus propios medios, permaneciendo postrada en cama, motivo por el cual se decide su hospitalización. Niega cefalea, fiebre y convulsiones.

En el examen físico encontramos una paciente adelgazada, despierta, orientada en tiempo, espacio y persona. PA:110/70 FC:90; FR:20C; Ojos: Conjuntivas pálidas, pupilas isocóricas fotoreactivas; fondo de Ojo: Disco de borde nítido.

Aparato Locomotor: Xifoesciosis dorsal leve, marcha en "Steppage", pie en posición equino.

Neurológico: Funciones mentales superiores conservadas. No hay compromiso de pares craneales. Hipotrofia muscular a predominio de partes distales. Cuadriparesia a predominio de partes distales. Reflejos osteotendinosos: coracobraquiales, bicipitales y patelares: disminuida y los estiloradiales, cubito pronadores y aquileos, abolidos con hiperestesia en extremidades, sobre todo en planta de pies y palma de manos. Anestesia y apalestesia en "bota y guante". Pruebas de índice - nariz y talón - rodilla adecuados, con presencia de temblor fino. No hay Babinski ni signos meníngeos.

Exámenes complementarios; Hb: 11.8 g/dL; eosinofilos incrementados (6%), V.S.G.: 40mn/hora.

Pruebas Hepáticas, glucosa, urea, creatinina y examen de orina: dentro de límites normales. Dosaje de Vitamina B: 3935 pg/ ml, Acido fólico: 51 ng/mL. agotamiento y flacidez de los músculos distales de las extremidades especialmente en los pies y tobillos. Además se acompaña de hipotrofia muscular de los cuatro miembros; anestesia y apalestesia en "bota y guante". Diversos autores describen hallazgos similares, ⁽⁸⁾ el compromiso neurológico tiene una severidad variable llegando en algunos casos a producir cuadripleja con caída total del pie y la muñeca ⁽⁵⁾.

Nosotros encontramos cuadriparesia en las cuatro extremidades a predominio distal, los reflejos osteotendinosos, estiloradiales, cúbito pronadores y Aquileo estaban abolidos. Los pies tenían posición en equino, la hipertesia en miembros son similares a casos reportados por otros autores ^(7,8). No se encontró compromiso del Sistema Piramidal, ya que el hallazgo positivo, determina el pronóstico para la recuperación funcional a largo plazo con evolución desfavorable y daño irreversible ⁽⁵⁾.

Una característica de la iniciación de los mecanismos de Polineuropatía Retardada por organofosforados son los altos niveles de la modificación del inhibidor de la esterasa neurotóxica que es necesario para desencadenar esto.

En los estudios experimentales, bajos niveles del inhibidor de la esterasa neurotóxica (cerca del 50 %) por diez semanas no causa Polineuropatía retardada, en contraste con un alto nivel en un período corto (1 sola dosis) causa polineuropatía retardada a pesar de que los efectos bioquímicos son menores (inhibición por tiempo) ⁽⁷⁾. En las aves, una dosis de organofosforados que afecte a más o menos del 70 por ciento de la actividad de la esterasa a neurotóxica produce Polineuropatía retardada, pero el umbral correspondiente en humanos es desconocido ^(5, 7, 11).

La mayoría de los casos de Polineuropatía retardada cursa con gran compromiso de extremidades tanto inferiores como superiores, pero además se ha encontrado niveles elevados de inhibición (70, 80%) de esterasa neurotóxica, en el cerebro y médula espinal en animales de experimentación. Sin embargo la rápida recuperación de la esterasa neurotóxica fosforilada en el cerebro, médula espinal son similares a los de la acetil colinesterasa fosforilada. Por lo tanto no causa neurotoxicidad retardada ^(5, 11, 13).

En numerosos estudios se han observado descensos significativos de la actividad de la colinesterasa plasmática en 14 % de trabajadores expuestos a sustancias organofosforados sin la debida protección, constituyéndose en un sensible indicador biológico de efecto tóxico por exposición crónica ^(10,12).

Se han realizado estudios comparativos entre la colinesterasa plasmática y la eritocitaria para determinar la sensibilidad ^(10,12) observándose que los trabajadores que aplicaron plaguicidas que contenían organofosforados presentaron una mayor reducción de la colinesterasa eritocitaria en relación a la colinesterasa plasmática, que los que emplearon cabamatos ^(10,12,15).

Nosotros encontramos que el dosaje de la colinesterasa plasmática estuvo en 620 U /L (VN.: 620-76 U/L) como se puede observar la disminución no es significativa, similar a lo reportado por otros autores (10). La colinesterasa eritocitaria es mucho mas sensible, pero en la paciente no se pudo determinar, por falta de reactivos.

Numerosas observaciones consideran esta posibilidad como examen toxicológico realizado en sangre y orina es el que confirma el diagnóstico, revelando la presencia de sustancia organofosforada positivo con el método de cromatografía en capa fina.

El análisis practicado fue de tipo cualitativo. La evaluación electromiográfica y la velocidad de conducción, muestra severo compromiso del sistema nervioso periférico mixto: sensitivo motriz primariamente del tipo desmielinizante, pero con componente axonal secundario que afecta los cuatro

miembros con mayor severidad en sus segmentos distales.

Experimentalmente, es probable que la síntesis defectuosa de proteínas sea la causa de degeneración axonal^(5,9).

El caso reportado pretende evaluar el impacto de la utilización de plaguicidas organofosforados, sobre la salud de los trabajadores del campo⁽¹²⁾, constituyendo un riesgo importante de morbilidad, sobre todo por el uso masivo en las zonas de cultivo sin la debida protección indicada.

BIBLIOGRAFIA

1. **Martínez Chuecos J.** Intoxicación por Organofosforados: Enfoque Actual de esta entidad Clínica. Medicina Clínica (Barcelona) 98: 702-04, 1992.
2. **Yelamos F. Diez F., Martín C.** Intoxicaciones Agudas por Insecticidas Organofosforados en la provincia de Almería. estudio de 187 casos. Medicina Clínica 98: 681-684, 1992.
3. **Lovesio Carlos,** Intoxicación por Organofosforados Medicina Intensiva. Editorial "El Ateneo" Madrid pag. 754-756,1992.
4. **Senayake Nimal, M.D. and Karalleide Laskhman.** Neurotoxic Effects of Organophosphorus Insecticides: An Intermediate Syndrome. The New England of Medicine 316: 762-763,1987.
5. **Lotti Marcelo, MD.; Becker, Charles E. M.D. ; Aminoff Michael MD;** MD Organophosphate polyneuropathy: Pathogenesis and Prevention Neurology 34: 658-662. 1984.
6. **I.P.S.S.** Intoxicación Toxicológica. 2: 1-11,1994.
7. **Sancho Riegger, J. Hernández de la Figueroa, T.Lainez.** Manifestaciones Neurológicas de la Intoxicación por Organofosforados. Enfermedades del Sistema Nervioso por Agentes Neurotóxicos. Barcelona M.C.R. 31-46,1989.
8. **Barril J.B., Carrera V.** Polinueropatía Retardada inducidos por Organofosforados: Una gran Desconocida. Medicina Clínica 92:787-793,1989.
9. **Martínez Chuecos J.** Reintoxicaciones endógenas o Síndrome Intermedio. Medicina Clínica 92: 787-793, 1989.
10. **Oliveira, Georgino, Salgado Paulo de Toledo Lepera, Salvador,** Comparacao de dosis métodos para determinacao da actividade da Colinesterase Plasmática. Revista Saúde Ocupo 19: 369-42, 1991.
11. **Péres Sisiruca; Ramón, Hernández Pérez Nelly; Revilla Hernández Norberto.** Intoxicación Crónica por Organofosforados en el Valle de Quibor- Revista Sociedad Medicina Quirúrgica Hospital de Emergencia Pérez de León; 20: 77,83, 1985.
12. **Alvarez Esperanza; Aureloetsea, J.J.** Exposición a plaguicidas Organofosforados en trabajadores de Invernaderos del País Vasco. Medicina Clínica 101: 681-83, 1988.
13. **Kenneth Kulig, MD** Inicial Management of Toxic Substances The New England of Medicine; 326: 1677-81,1992.
14. **Farreras Valenti, Rosman C.** Intoxicación por productos agrícolas. Medicina Interna Sección Ediciones Doyma. Pag. 2545-2550,1994.
15. **Tafari J. Roberts 1:** Organophosphate Poisoning. Annals of Emergency Medicine: 16: 1993-202,1987.