



11222
20. 17

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores

Secretaría de Salud

Curso de Especialización en Medicina de Rehabilitación

**PREVALENCIA DE NEUROPATIA POR
EXPOSICION CRONICA A ORGANOFOS-
FORADOS EN INDIVIDUOS DE LA
COMARCA LAGUNERA**

Tesis de Postgrado

Q u e p r e s e n t a l a :

Dra. María Alicia Velásquez Díaz

para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA DE REHABILITACION

Profr. Titular: Dr. Luis Guillermo Ibarra Ibarra



1988

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Pag.
I.- ANTECEDENTES	2
II.- MATERIAL Y METODO	6
III.- RESULTADOS	7
IV.- DISCUSION	8
V.- REFERENCIAS	9

A N T E C E D E N T E S

Los compuestos organofosforados son básicamente ésteres del ácido fosfórico. Su utilización principal es como insecticidas, pero algunos se emplean como herbicidas y fungicidas. (Henao, 1986).

En los últimos años en la Comarca Lagunera, importante zona agrícola del nortecentro de México, se utilizan anualmente grandes cantidades de agroquímicos de diferentes grupos toxicológicos (1'500,000 litros de líquidos y 3,000 toneladas de polvo), para el control de plagas y enfermedades en 160,000 hectáreas de diversos cultivos principalmente algodonnero (SARH, 1987).

La Comarca Lagunera es considerada a nivel nacional como una de las regiones de mayor producción algodonnera, y para su control de plagas y enfermedades, es el que consume mayor cantidad de plaguicidas. Desde 1948 a la fecha se han utilizado grandes cantidades de plaguicidas como el DDT, algunos organoclorados, carbamatos y piretroides. En los años de 1982 a 1986 se han utilizado las siguientes cantidades de productos agroquímicos:

1982 : Líquidos 1'032,012 Lts; Polvos 3'616,578 Kg. ; Granulados 1'214,300-
Kg. ; Técnicos 804,870 kg.

1983 : Líquidos 584,457 Lts. ; Polvos 2'616,627 kg. ; Granulados 205,522 Kg.
Técnicos 475,757 Kg.

1984 : Líquidos 810,010 Lts. ; Polvos 2'682,062 Kg. ; Granulados 572,134 Kg.-
Técnicos 533,652 Kg.

1985 : Líquidos 1'022,781 Lts. ; Polvos 2'081,991 Kg. ; Granulados 480,211 -
kg. Técnicos 284,117 Kg (Archivos Estadísticos de la SARH 1986);

Los organofosforados ingresan al organismo por todas las vías. Cuando el ingrediente activo se disuelve en el componente orgánico se facilita su absorción. La vía dérmica es responsable de un alto porcentaje de intoxicaciones. (Henao, 1986).

La vida media de los organofosforados es relativamente corta. Son inhibidoras de muchas enzimas hidrolíticas, y sus efectos tóxicos principales se deben a la inhibición de la colinesterasa en los tejidos nerviosos. En la sangre humana hay dos tipos de colinesterasa, la que existe en los eritrocitos y la plasmática. Se sabe que esta última se comporta bioquímicamente de igual manera que la acetilcolinesterasa en el tejido nervioso y, por lo tanto, se puede tomar como índice de lo que ocurre en las sinapsis nerviosas (Prestina, 1986).

La intoxicación aguda se caracteriza por irritación conjuntival, cefaleas, alteraciones visuales, mareos, náuseas, vomitos, debilidad, dolor torácico, disnea, irritación cutánea, prurito, fasciculaciones palpebrales y de miembros superiores, diaforesis, miosis y diarrea. (Coye 1986; Midtling 1984; Peoples 1978; Quiñones 1979, Senannayake 1987).

Estas crisis colinérgicas que ponen en peligro la vida, son tratadas a base de atropina y pralidoxina, que al ser administradas adecuadamente producen recuperación total en algunos días (Henao 1986).

Después de un tiempo (1 a 3 semanas) pueden aparecer algunos signos de neurotoxicidad retardada. En el sistema nervioso hay una proteína que tiene actividad enzimática estéarica; ésta al ser fosforilada por el plaguicida se convierte en estearasa neurotóxica, responsable de la polineuropatía retardada por degeneración axónica (Aminoff 1985; Fengseng 1985).

Las llamadas proteínas blanco para la neurotoxicidad tienen función relacionada con el soporte energético para el transporte normal de axoplasma. Su fosforilación, podría resultar en una disminución o freno del transporte axónico y la acumulación de mitocondrias en las partes distales de los axones. El rompimiento de la mitocondria podría liberar iones de calcio en el axoplasma. Esta disrupción, repercute en la relación iónica a través de la membrana y produce edema celular con degeneración y por lo tanto daño axonal con perdida celular.(Fengseng 1985).

Este daño axonal que predomina en los nervios de los músculos distales produce una neuropatía retardada, manifestada como una polineuropatía distal. Los primeros sintomas son distales (sensación de hormigueo y quemazón luego debilidad y ataxia de miembros inferiores), pudiendo llegar a la parálisis y en casos graves afecta miembros superiores. La recuperación es lenta y rara vez completa.(Aminoff 1985; Henao 1986; Senannayake 1987; Vasilescu 1985).

También se ha descrito un efecto neurotóxico llamado intermedio, el cual es posterior a la crisis colinérgica y precede a la neuropatía retardada, manifestándose por debilidad muscular de los flexores del cuello, afectación de pares craneales y alto riesgo de muerte por depresión respiratoria. Se presenta de 24 a 96 horas posterior a la intoxicación aguda y es resistente al tratamiento con atropina (Senannayake 1987).

En 1973 la O.M.S. presentó datos que sugerían un envenenamiento por plaguicidas ocurre cada 65 segundos en el mundo, y es causa de muerte cada 105 minutos. Otros reportes sugerían que las cifras han aumentado considerablemente, pero no hay estadísticas fidedignas (Levin 1985).

Desde la década de los cincuentas al introducirse comercialmente el uso de organofosforados, se inició su estudio, y se reconoció el riesgo de intoxicación aguda por parte del personal en contacto con ellos. (Coye --- 1986). Al declinar el uso de los organoclorados y aumentar el de los organofosforados, aumentó rápidamente el número de reportes de intoxicación y se vió la necesidad de programas de prevención.

En la actualidad se realizan mediciones de la actividad de la colinesterasa para estimar el porcentaje de inhibición. Yager y col. analizaron las fuentes de variabilidad de actividad de la colinesterasa en plasma y eritrocitos siendo de 10% para la actividad en eritrocitos y 14.4% en la plasmática (Coye 1986). Lo adecuado es contar con valores preexposición ya que los valores normales son muy amplios y, una disminución en la actividad probablemente nos den valores dentro de límites normales (Midtling - 1984; Peoples 1978; Plastina 1986; Quiñones 1979).

La actividad de la colinesterasa no se ve afectada por la edad, sexo, ni raza. Ciertos estados de patología hepática, neoplasias, desnutrición, infecciones agudas, ciertas anemias y la ingestión de algunos medicamentos produce una disminución en la actividad de la colinesterasa (Coye 1986; Christakes 1984; Plastina 1986).

Los organofosforados al atacar directamente los axones produce alteraciones en la velocidad de conducción nerviosa, pero hasta que la condición está relativamente avanzada. Los músculos distales muestran datos de denervación o atrofia (Jusic 1980).

Jusic y Col. en 1980 realizaron un seguimiento electromiografico de trabajadores en contacto con organofosforados, no encontrando alguna alteración temprana sugestiva de daño incipientes.

Aminoff en 1985 refiere que en personas con sospecha de neuropatía inducida por organofosforados, la medición de la amplitud del potencial de acción sensitivo, es el mejor parametro de registro, aun cuando la evidencia clínica sea mínima.

Frecuentemente el deficit periférico se acompaña de signos piramidales y otros de disfunción del sistema nervioso central. El grado de participación piramidal puede determinar el pronostico final de recuperación funcional (Aminoff 1985).

El estudio electromiográfico con electrodo de aguja muestra actividad de inserción y espontanea anormal con disminución del patron de reclutamiento. Las latencias motoras son pequeñas y las distales pueden estar retardadas, siendo normales las proximales o levemente retrasadas. Las latencias sensitivas son pequeñas o ausentes. (Aminoff 1985; Kimura 1985).

El presente estudio es para dar a conocer la prevalencia de neuropatía en aquellas personas expuestas en forma crónica a organofosforados a causa de su ocupación, con identificación electrodiagnostica de una alteración para detección de neuropatía retardada, relacionar tiempo de exposición y tipo de daño neurologico a diferentes niveles del organismo.

M A T E R I A L Y M E T O D O

Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo en un corte transversal, para observar prevalencia de neuropatía, mediante la realización de estudio clínico, electromiografía, audiometría y determinación de la actividad de la colinesterasa.

Condiciones de Inclusión en el estudio fue que los sujetos hubiesen tenido exposición crónica a organofosforados no menor a cinco años.

Las condiciones de exclusión fueron que no cumplieren el requisito anterior y/o la presencia de un padecimiento neurológico de otro origen (P.E. metabólico, por etanol, intoxicaciones químicas , etc.).

Se les realizó estudios de latencias motoras y sensitivas en nervios cubital y mediano en miembros superiores y del nervio peroneo en miembros inferiores según métodos tradicionales (Mayer , 1963). En un electromiografo TECA-4.

Las audiometrías se efectuaron de forma bilateral según el método descrito por Jerger & Jerger con un audiometro GSI 1723.

Las determinaciones de la actividad de colinesterasa se realizaron según el método de Michel modificado con determinaciones en plasma y eritrocitos.

RESULTADOS

Se estudiaron a 9 profesionales en el manejo de muestras de plaguicida con edades de 24 a 39 años de edad (edad media de 33.33 a), las cuales -- llevaban un tiempo de exposición de 5 a 13 años (tiempo medio 9.4 años).

Como grupo control se estudiaron a 9 profesionistas no expuestas a Organofosforados profesionalmente, con edades de 22 a 47 años (edad media 31.66).

No hubo diferencia entre los valores de actividad de acetilcolinesterasa en plasma ni en eritrocitos, de los pacientes tomados como control en relación con los llamados problema (cuadro 1).

En cuanto a los grupos audiométricos, el comportamiento fue similar, -- ya que los individuos de todos los grupos fueron normales. (Graficas 1 y 2).

Con respecto a los estudios de electrodiagnostico se observó una afectación principal de los nervios cubital y mediano, 20% afectadas solamente por retraso en las latencias sensitivas, 40% afectadas en forma además motora. Siendo un total de 60% las afectadas. (Cuadros 2, 3 y 4). La prueba T student independiente de 2 extremos y al 0.05 indica que hay diferencia estadística al 95%.

En la muestra estudiada no hay relación tiempo de exposición y severidad del daño (Graficas 3,4,5 y 6).

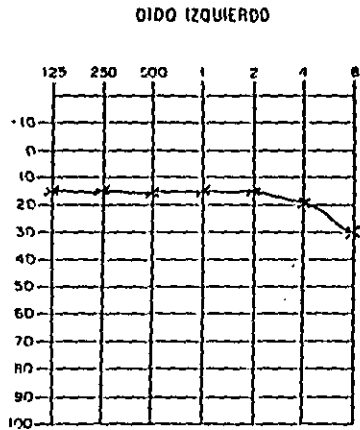
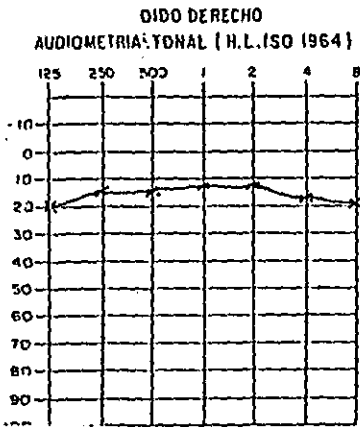
C U A D R O 1.

**ACTIVIDAD DE ACETILCOLINESTERASA EN PLASMA Y ERITROCITOS EN
9 PROFESIONALES EXPUESTOS A PLAGUICIDAS Y 9 CONTROLES.**

	Act. Plasma	Act. Eritrocitos
GRUPO CONTROL	\bar{x} 0.99 pH/h (DS 0.8)	\bar{x} 0.91 pH/h (DS0.34)
GRUPO PROBLEMA	\bar{x} 1.04 pH/h (DS 0.23)	\bar{x} 0.67 pH/h (DS 0.15)
VALORES NORMALES	0.5 a 1.3 pH/h	0.65 a 1.3 pH/h

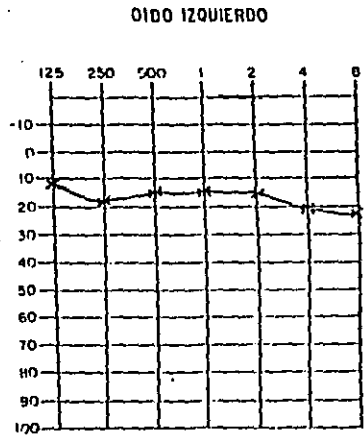
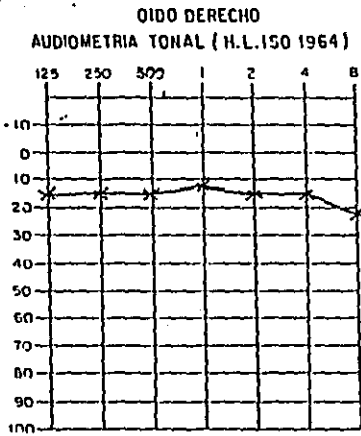
GRAFICA I.

VALORES MEDIO DE AUDIOMETRIAS REALIZADAS EN 9 PERSONAS
COMO GRUPO CONTROL.



G R A F I C A 2

VALORES MEDIO DE AUDIOMETRIAS REALIZADAS EN 9 PROFESIONALES
EXPUESTOS A PLAGUICIDAS.



C U A D R O 2.

Valor Medio de Latencias Motoras, Sensitiva y Velocidad De Conducción
 Motora del Nervio Mediano en 9 Profesionales Expuestos a Plaguicidas
 Y 9 Personas Como Control.

	N. Mediano Derecho	
	Gpo. Control	Gpo. Estudio
Latencia Distal	\bar{X} = 3.34 (DS 0.55)	\bar{X} = 4.50 (DS 1.10)**
Latencia Proximal	\bar{X} = 6.33 (DS 2.12)	\bar{X} = 8.80 (DS 2.84)**
V.C.M.	\bar{X} = 60.39 (DS 6.83)	\bar{X} = 49.26 (DS9.79)
Latencia Sensitiva	\bar{X} = 3.01 (DS 0.53)	\bar{X} = 3.80 (DS 0.53)**

	N. Mediano Izquierdo	
	Gpo. Control	Gpo. Estudio
Latencia Distal	\bar{X} = 2.96 (DS 1.14)	\bar{X} = 4.14 (DS 0.75)**
Latencia Proximal	\bar{X} = 6.60 (DS 0.76)	\bar{X} = 7.75 (DS 0.75)**
V.C.M.	\bar{X} = 61.83 (DS 3.81)	\bar{X} = 58.34 (DS 3.81)
Latencia Sensitiva	\bar{X} = 2.81 (DS 1.97)	\bar{X} = 3.90 (DS 1.97)**

Latencias medidas en milisegundos

V.C.M. medida en metros/segundo

** Datos con significancia estadística

C U A D R O 3.

Valor Medio de Latencias Motoras, Sensitiva Y Velocidad de Conducción
 Motora Del Nervio Cubital En 9 Profesionales Expuestos a Plaguicidas Y 9 -
 Personas Como Grupo Control

N. Cubital Derecho

	Gpo. Control	Gpo. Estudio
Latencia Distal	\bar{x} = 2.88 (DS 0.29)	\bar{x} = 4.20(DS 0.71) **
Latencia Proximal	\bar{x} = 6.58 (DS 0.71)	\bar{x} = 7.87(DS 0.73) **
V.C.M.	\bar{x} = 68.42 (DS 6.83)	\bar{x} = 68.33(DS11.27)
Latencia Sensitiva	\bar{x} = 3.01 (DS 0.13)	\bar{x} = 3.99(DS 0.44) **

N. Cubital Izquierdo

	Gpo. Control	Gpo. Estudio
Latencia Distal	\bar{x} = 2.83(DS 0.37)	\bar{x} = 4.36(DS 1.02) **
Latencia Proximal	\bar{x} = 5.80 (DS 2.01)	\bar{x} = 8.26(DS 1.26) **
V.C.M.	\bar{x} = 69.57 (DS 4.80)	\bar{x} = 64.85(DS 7.42)
Latencia Sensitiva	\bar{x} = 3.00 (DS 0.16)	\bar{x} = 4.07(DS 0.48) **

Latencias medidas en milisegundos

V.C.M. medida en metros/segundo

** Datos con significancia estadistica

ESTA
 TESIS
 NO DEBE
 SALIR DE LA
 BIBLIOTECA

C U A D R O 4.

Valor Medio de Latencias Motoras Y Velocidad De Conducción Motora
De Nervio Peroneo En 9 Profesionales Expuestos A Plaguicidas Y 9-
Personas Como Grupo Control.

N. Peroneo Derecho

	Gpo. Control	Gpo. Estudio
Latencia Distal	$\bar{x} = 4.58$ (DS 1.05)	$\bar{x} = 4.56$ (DS 2.16)
Latencia Proximal	$\bar{x} = 10.71$ (DS 1.09)	$\bar{x} = 10.10$ (DS 2.03)
V.C.M.	$\bar{x} = 46.96$ (DS 18.77)	$\bar{x} = 52.37$ (DS 7.50)

N. Peroneo Izquierdo

	Gpo. Control	Gpo. Estudio
Latencia Distal	$\bar{x} = 3.98$ (DS 1.52)	$\bar{x} = 4.03$ (DS 1.70)
Latencia Proximal	$\bar{x} = 9.48$ (DS 3.50)	$\bar{x} = 10.43$ (DS 2.03)
V.C.M.	$\bar{x} = 55.50$ (DS 11.90)	$\bar{x} = 51.02$ (DS 3.68)

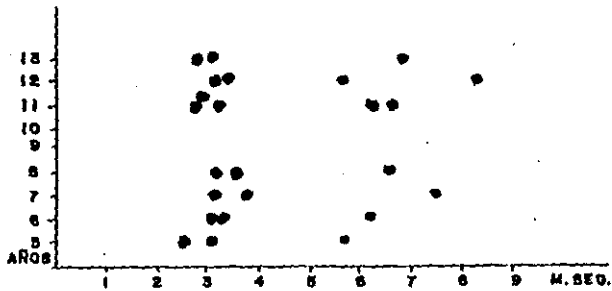
Latencias medidas en milisegundos

V.C.M. medida en metros/segundo

** Datos con significancia estadística

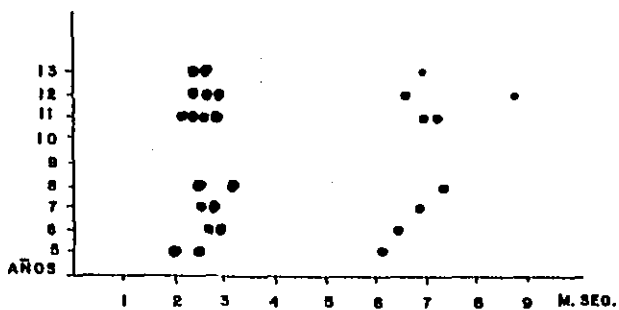
GRAFICA 3

LATENCIA PROXIMAL, DISTAL Y SENSITIVA DE NERVIO MEDIANO DERECHO EN 9 PROFESIONALES EXPUESTOS A PLAGUICIDAS CON PARADO CON TIEMPO DE EXPOSICIÓN EN AÑOS.



GRAFICA 4

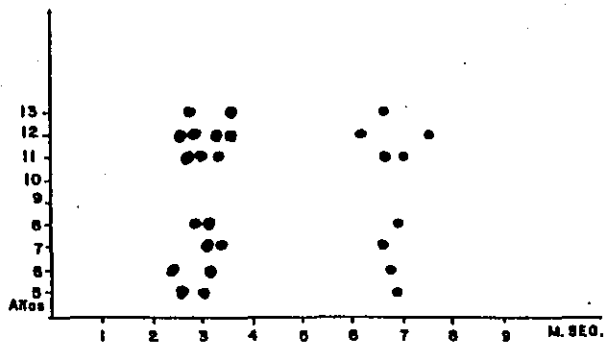
LATENCIA PROXIMAL, DISTAL Y SENSITIVA DE NERVIO MEDIANO
IZQUIERDO EN 9 PROFESIONALES EXPUESTOS A PLAGUICIDAS --
COMPARADO CON TIEMPO DE EXPOSICION EN AÑOS.



- DISTAL.
- SENSITIVA
- PROXIMAL

GRAFICA 5

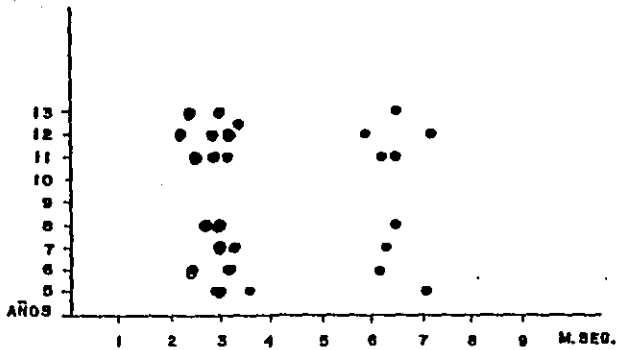
LATENCIA PROXIMAL, DISTAL Y SENSITIVA DE NERVIO CUBITAL DERECHO EN 9 PROFESIONALES EXPUESTOS A PLAGUICIDAS COMPARADO CON TIEMPO DE EXPOSICIÓN EN AÑOS..



- DISTAL
- SENSITIVA
- PROXIMAL

GRAFICA 6

LATENCIA PROXIMAL, DISTAL Y SENSITIVA DE NERVI0 CUBITAL
IZQUIERDO EN 9 PROFESIONALES EXPUESTOS A PLAGUICIDAS -
COMPARADO CON TIEMPO DE EXPOSICION EN AÑOS.



- DISTAL
- SENSITIVA
- PROXIMAL

D I S C U S I O N

Inferimos que existe alteración en el sistema nervioso periférico de profesionales expuestos a organofosforados, observándose tal alteración localizada en los miembros superiores del grupo. Creemos que es indicativo de daño ya que siendo químicas analíticas estos se encuentran más expuestos al plaguicida.

La electromiografía demostró ser un medio efectivo para diagnóstico -- probable de alteración neurológica en personas expuestas a insecticidas -- organofosforados en forma crónica, tomando en cuenta las latencias motoras y sensitivas.

Existe una relación directa entre el sitio de exposición y la alteración del sistema nervioso periférico. Más en la muestra estudiada no hay datos para establecer una relación de daño y tiempo de exposición.

No existe daño al sistema nervioso generalizado por exposición crónica, ya que las audiometrías fueron normales, y al parecer solo en el sitio de exposición se manifestó la alteración.

La negatividad en la alteración o normalidad en la actividad de la acetilcolinesterasa fue indicativo de no intoxicación aguda de organofosforados.

REFERENCIAS A

- 1.- Aminoff, M.J.: Electrophysiological Recognition Of Certain - occupational related Neurotoxic Disorders. *Neur. Clin* 1905 3.
- 2.- Brown, J.R., Chai, F.C., Chow, L.C.: Human blood cholinesterase activity-Holland, March Canada. 1976.
- 3.- Carlson, M., Feterson, G.: Mortality of California agricultural workers. *Jour. Occup. Med.* 1978 20:3
- 4.- Coye, M.: Clinical confirmation of organophosphate poisoning of agricultural workers. *Am. Jour. Indus. Med.* 1986 10:
- 5.- Coye, M. Loye, J., Maddy, K. :Biological Monitoring of agricultural workers exposed to pesticides; I.- Cholinesterase - activity dereminations;II .- Monitoring of intact pesticides and their metabolites. *Jours. Occup. Med.* 1986 28:8
- 6.- C6ye M., Rosentock, L. The occupational health history in family practice setting. *Amm. Family Phis.* 1983 28:5
- 7.- Christakes, G., Freed, V., Davies, J. Estados nutricionales- y toxicidad de plaguicidas. *Univ. Miami* 1986.
- 8.- Davies, J. Changing profile of pesticide poisoning. *New Engl Jour. Med.* March 1987 .
- 9.- Fengseng, H. Occupational toxic neuropathics- un up-date. -- *Scand Jours Work Environ. Health* 1985, 11.
- 10.- Ganelin, R., Cueto, C. Exposure to parathion. *Jour. Am. Med- Ass* 1964 188.
- 11.- Henao, S.H., Corey G.O. Plaguicidas organofosforados y carbamicos. *O.M.S.* 1986.
- 12.- Jerger, FL. Jerger FA extra and Intraaxial Brain sten Auditory Disorders 1975, 14:92
- 13.- Jusic, M. Jurenic, H. Electromiographical neuromuscular synapse testing and neurological finfings in workers esposed- to organophosphate pesticides. *Arch. Environ. Health.* 1980 - 35:3
- 14.- Kahn,A.Pesticide Related illness in California farm workers- *Jour.Occup.Med.* 1976. 18:10
- 15.- Levis,R.S. Assesment of mortality and morbidity due to unintentional pesticide poisoning. *Dept. Epidemiology and Public Health. Univ. Miami* 1985

- 16.- Mayer,R.F. Nerve conductions in man. *Neurol.* 1963 13:1021.
- 17.- Midtling,M. Velasco M., Clemente M. Dieldrin poisoning--
Calif. Bull. NIOSH 1984, 5:67.
- 18.- Munn,S. Keefe,T., Eldon S. A comparative Study of pesticide
exposures in adult and young migrant field workers. *Arch.
Environ. Health* 1985,40:4.
- 19.- Plastina,R. Prevención, diagnóstico y tratamiento de intoxicaciones por insecticidas. O.M.S. 1986.
- 20.- Senannayake ,M. Laksman K. Neurotoxic effects of organophosphate insecticides. *New Engl. Jour,Med.* 1987, 136:13.
- 21.- Vasilescu,C. Alexianú M. Delayed neuropathy after organophosphate insecticide(dipterex) poisoning: a clinical, electrophysiologic and nerve biopsy study. *Jour. Neur. Neurosurg. Psychia.* 1985. 984:47.