

STUDI DI MEDICINA LEGALE
SCIENZE CRIMINOLOGICHE E SOCIALI

Collana diretta da FRANCO FABRONI e GIANCARLO UMANI RONCHI

Actes des IX Journées Internationales Méditerranéennes de Médecine Légale

a cura di

GIANCARLO UMANI RONCHI

PATRIZIA GIORDANO ORSINI

Isola di Capo Rizzuto, 1990



TUTTI I DIRITTI RISERVATI

© Copyright 1991
Edizioni Colosseum
V.le G. Cesare, 223 - 00192 ROMA
Tel. (06) 37.00.119

INCIDENCIA DE LAS INTOXICACIONES AGUDAS POR PESTICIDAS EN LA ZONA SUR-ORIENTAL DE ESPAÑA. ASPECTOS TOXICOLÓGICOS

Antonio F. Hernández, Antonio Pla, Enrique Villanueva

Con este trabajo hemos intentado conocer la incidencia, características, e importancia que plantea el uso comercial de pesticidas en la salud de una determinada comunidad agrícola, concretamente la costa de Almería, situada en el extremo sur-oriental de la Península Ibérica.

Los diferentes agentes plaguicidas incrementan extraordinariamente la productividad agrícola y dan origen a sustanciosos beneficios. Aunque su potencialidad tóxica sobre el hombre es elevada, cada día se utilizan más, produciéndose gran número de intoxicaciones en los procesos de fumigación. Además, en muchas ocasiones se aplican estos productos bajo recintos cerrados de plástico y condiciones ambientales de elevada temperatura. Por otra parte, y dada su fácil disponibilidad, vienen siendo utilizados con mayor frecuencia como agentes suicidas.

La metodología diseñada para la obtención de datos no es de fácil elaboración. Hemos utilizado la información procedente de los libros de registro de urgencias (desde 1986 a 1989) tanto del Hospital General como de los Servicios Médicos de zona y los de empresa, donde se recoge de forma sistemática información básica de todas las intoxicaciones producidas por pesticidas. Además, hemos barajado datos a partir de un proyecto de declaración voluntaria de intoxicaciones agudas, realizado por médicos de atención primaria suficientemente motivados y conscientes del problema y de la importancia de su estudio. Esta información se comparó con la extraída de los libros de registro de urgencias y se valoró su aportación adicional. No obstante, somos conscientes de que la información obtenida en los Centros de Atención Primaria no permite estimar de forma fiable la tasa de incidencia de intoxicaciones agudas que tienen lugar en la zona, bien por las características de las mismas o por una insuficiente participación de los médicos. A pesar de todo, con estos datos sí que nos podemos aproximar un poco a la realidad y permiten establecer canales adecuados para conocer la importancia epidemiológica del uso de estos productos. Así, podemos afirmar que de cada 4 casos declarados que llegan al Servicio de Urgencias de zona, uno se envía al Hospital General, luego la frecuencia de casos debe ser 4 veces superior a la que aparece en los libros de registro hospitalario. Además, el sistema de declaración voluntaria de intoxicaciones representa el 25% del total que acuden al Servicio de Urgencias de zona.

En el último año se han registrado algo más de 100 ingresos hospitalarios a causa de los pesticidas, lo cual en una población de unos 400.000 habitantes supone una tasa de incidencia de 25 hospitalizaciones por 100.000 habitantes. Si consideramos que la población activa agraria es de sólo 14.000 trabajadores, podremos darnos cuenta de la magnitud del problema.

El diagnóstico de intoxicación aguda por pesticidas se efectuó por la sintomatología característica y por el antecedente de contacto con el tóxico. En el medio hospitalario se realizó, además, una medida de la actividad colinesterasa plasmática.

De forma sintética podemos establecer las siguientes **conclusiones**:

1. - Son las personas de edad joven (menores de 25 años) los que se intoxican con mayor frecuencia (Fig.1). Estos jóvenes, en su mayoría, se intoxican por realizar tratamientos con pesticidas (es decir, son intoxicaciones de carácter accidental).

2. - La gran mayoría de los casos se dan en hombres (Fig.2). En mujeres, la edad a la que sufren intoxicaciones es mayor, entre 30 y 35 años, y suelen ocurrir en su domicilio. Manejan menos productos y los utilizan principalmente por las mañanas, en lugar de por las tardes como en el caso de los hombres.

3. - La mayoría de las intoxicaciones que ocurren suceden en el lugar de trabajo (fundamentalmente invernaderos) y en agricultores por cuenta propia, que sufren la intoxicación tratando su propio cultivo. Los agricultores asalariados sufren menos intoxicaciones y estas ocurren sólo en el lugar de trabajo.

4. - El periodo del año con mayor índice de intoxicaciones es los meses agosto a octubre, siendo septiembre el mes con mayor número absoluto de casos (Fig.3). Esto obedece, principalmente, al calendario de tratamientos y a la elevada temperatura ambiental.

5. - Las intoxicaciones que se dan en el lugar de trabajo ocurren por vía cutánea y/o respiratoria (Fig.4). Suelen ser de carácter leve, se resuelven en el Servicio de Urgencias de zona y la gran mayoría se derivan a domicilio. Por el contrario, las intoxicaciones por vía digestiva, más graves, ocurren en domicilio (fundamentalmente de etiología suicida y con un porcentaje algo mayor en hombres que en mujeres) y se derivan al Servicio de Urgencias del Hospital General.

6. - La frecuencia sintomática, de mayor a menor frecuencia, es la siguiente (Fig.5): síntomas digestivos, neurológicos, cutáneos, oculares, respiratorios y otros (como mareos, etc.).

7. - La mayoría de las intoxicaciones que se atienden en los Servicios de Urgencia de zona están producidas por Carbamatos (destacando de forma importante el Metomilo, solo o asociado a otros productos) y el resto por organofosforados, piretroides, compuestos inorgánicos, organoclorados,(Fig.6). Sin embargo, no hay correspondencia entre la incidencia de intoxicaciones por metomilo y la venta registrada en los Libros Oficiales de Movimiento de pesticidas tóxicos y muy tóxicos. Según estos, la gran mayoría de los pesticidas vendidos son derivados halogenados (bromuro de metilo, etc.) y, en menor proporción, organofosforados y carbamatos en similar porcentaje (Fig.7).

8. - Los casos que llegan a los Servicios de Urgencia hospitalarios están producidos de forma similar por carbamatos y organofosforados, con un ligero predominio de estos últimos que, a su vez, están implicados en los casos suicidas (Tab. I y II; Fig.8). Frecuentemente, las intoxicaciones están producidas por mezclas de distintos tipos de pesticidas.

Por tanto, los pesticidas que representan mayor gravedad son los OP, cuya TOXICIDAD se debe principalmente a dos efectos (Tab.III): uno agudo, derivado de la inhibición de la AChE en el S.N. y responsable de los síntomas muscarínicos y nicotínicos; el otro es retardado, y no implica la inhibición de la AChE sino de otra esterasa, descubierta en el S.N. y denominada "esterasa neurotóxica" ó NTE, y que origina una polineuropatía sensitivo-motora (OPIDN) consistente en una degeneración axonal, distal, simétrica, que se presenta simultáneamente en el SNP y en algunos lugares del SNC. Este efecto se conoce como "Axonopatía distal central-periférica".

La OPIDN ha sido objeto de gran atención desde la perspectiva de la contaminación ambiental y la posibilidad de accidentes tóxicos en el manejo de estos productos, máxime si se tiene en cuenta que la acción neurotóxica puede

producirse tras una dosis única de algunos OP. Se caracteriza por un lapso de 1-3 semanas desde el momento de la intoxicación hasta que aparecen los síntomas clínicos. Según Johnson, el proceso de la OPIDN puede dividirse en 3 partes: (Fig.9)

- 1) Fase de iniciación.
- 2) Fase de desarrollo.
- 3) Fase de expresión.

En la fase de INICIACION, el compuesto neurotóxico produce una fosforilación irreversible de la proteína diana (NTE) (Fig.10). Se requiere además un segundo paso consistente en la pérdida de un grupo "R" ligado al átomo de fósforo, dejando un grupo fosforilo cargado negativamente unido a la NTE, proceso conocido con el nombre de "envejecimiento". Pero para que se manifieste la acción neurotóxica es necesario un umbral mínimo en la inhibición (del 70 al 80%); en tal caso se puede predecir la aparición de síntomas clínicos aproximadamente 2 semanas después.

La fase de DESARROLLO está formada por una serie de acontecimientos a nivel celular y molecular, con extensión aproximada de 1 semana y de la que prácticamente no se tiene conocimiento alguno. Probablemente en este periodo se gestan los posibles cambios metabólicos responsables de las alteraciones observadas posteriormente.

En la siguiente tabla se resumen los principales hallazgos experimentales implicados en esta fase (Tab. IV). Por nuestra parte, nosotros hemos detectado un desdenso del 40% en la actividad PFK de nervio ciático de gallina a los 15 días de administrar una dosis única de TOCP. Este efecto, que no aparece en cerebro, demostró ser dependiente de la dosis y del tiempo, y está relacionado con el proceso de iniciación de la OPIDN.

Fase de EXPRESION. A los 10-14 días de un periodo de latencia tras la intoxicación por compuestos OP sin síntomas clínicos precedentes se puede desarrollar una debilidad y ataxia que progresa a parálisis flácida de los miembros inferiores principalmente y que se extiende de forma centrípeta. En casos más severos, los músculos del tronco, brazos y manos pueden verse también afectados, aunque es poco común. No hay síntomas (o estos son muy ligeros) de alteraciones sensitivas o perturbación de funciones cerebrales.

Después de semanas o meses de la aparición de estos síntomas iniciales, la parálisis flácida se transforma en espástica, lo que sugiere un síndrome de neurona motora superior (compromiso medular). Las funciones motoras pueden mejorar poco a poco durante el primer año, especialmente bajo intensa fisioterapia, pero nunca se alcanza una "restitutio ad integrum". En la OPIDN pero nunca se alcanza una "restitutio ad integrum". En la OPIDN clásica, la atrofia muscular es secundaria a la afectación de las motoneuronas largas y, teniendo en cuenta que la degeneración de las mismas ocurre desde las terminaciones periféricas del axón hacia el soma neuronal, se ha descrito como fenómeno de "dying back".

Por último, hemos comprobado que el principal marcador enzimático capaz de predecir con suficiente antelación la aparición de la neuropatía retardada es la actividad NTE en linfocitos. Esto permite que pueda ser utilizado en la monitorización de los trabajadores que sufren una exposición ocupacional a OP que causan neurotoxicidad retardada.

Bibliografía

- 1) Proyecto de Declaración Voluntaria de intoxicaciones por plaguicidas. Poniente, (Almería). Balance 1986-89. Servicio Andaluz de Salud. Dirección General de Atención Primaria y Promoción de la Salud.
- 2) Martínez-Chuecos J. (1988): Intoxicación aguda por insecticidas organofosforados. En: Monografías Dr. Antonio Esteve: Bases del tratamiento de las intoxicaciones agudas. Ed. Doyma, Barcelona, pp 89-100.
- 3) Solé-Violán J., Martínez-Chuecos J., Molinero-Somolinos F., Marco-Moreno J.M., Rubio-Sanz R., Rodríguez-Nieto F. (1985): Manifestaciones neurológicas en la intoxicación aguda por insecticidas organofosforados. Med. Clin. (Barc) 85: 217-220.
- 4) Yélamos-Rodríguez F. (1990): Insecticidas organofosforados: intoxicaciones agudas, frecuencia y características. Intoxicaciones crónicas: incidencia de la neurotoxicidad retardada (OPIDN) en trabajadores de invernaderos aparentemente sanos. Prevención. Tesis doctoral. Universidad de Granada.
- 5) Johnson M.K. (1982): The target dor initiation of delayed neurotoxicity by organophosphorus esters: biochemical studies and toxicological applications. Rev. in Biochem. Pharmacol. 4: 141-212.
- 6) Hernández A.F. (1989): Neurotoxicidad retardada inducida por organofosfatos (OPIDN): Alteraciones de la glucólisis durante la fase de desarrollo. Estudio "in vitro" e "in vivo". Tesis doctoral. Universidad de Granada.
- 7) Hernández A.F., Gil F. (1990): Intoxicación por insecticidas organofosforados. Actualidad Médica 709: 29-37.

TABLA I

PORCENTAJE DE INTOXICACIONES SEGUN GRUPO QUIMICO

PESTICIDA	HOSPITALARIAS	EXTRAHOSPITALARIAS
Carbamatos*	35%	48%
Organofosforados**	39%	17%
Piretrinas	1%	9%
Comp. Inorganicos	} 25%	5%
Organoclorados		3%
Biologicos		2%
Der. Halogenados		1%
Desconocidos		15%

* Todas las intoxicaciones son accidentales y por vía respiratoria y/o cutánea.

** 3/4 son accidentales y 1/4 suicidas.

60% por vía respiratoria, 37% por vía digestiva y un 3% por vía cutánea.

TABLA II
PRINCIPALES INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS IMPLICADOS
EN LAS INTOXICACIONES HOSPITALARIAS

INSECTICIDA	% RESPECTO AL TOTAL DE OP
Metamidofos*	34
Clorpirifos**	15
Malation	6
Paration	6
Metil Paration	5
Dimetoato (+ Ometoato)**	4
Otros + Desconocidos	30

* Neurotóxico (demostrado)

** Neurotóxico (con reservas)

TABLA III
ASPECTOS TOXICOLOGICOS DE LAS INTOXICACIONES POR
ORGANOFOSFORADOS

1) Inhibición de la AChE.

Efectos MUSCARINICOS: miosis, sialorrea, hiperperistalsis defecación,
micción, bradicardia, hipotensión, disnea asmatiforme.
Efectos NICOTINICOS: Fasciculaciones, calambres, parálisis, hipoventilación,
movimientos involuntarios.
Alt. NEUROLOGICAS: Confusión, convulsiones, alteración central vasomo-
tora y cardiorreguladora, paro respiratorio.
Alt. DIGESTIVAS: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor cólico abdominal.

2) Inhibición y envejecimiento de la NTE.

Alt. SNP: Debilidad, ataxia, parálisis flácida.
Alt. SNC: Signos piramidales, parálisis espástica, atrofia neurógena de múscu-
los distales.

TABLA IV

PRINCIPALES HALLAZGOS BIOQUIMICOS DURANTE LA FASE DE DESARROLLO

1. – Efectos sobre LIPIDOS.
 - * ↑ turnover de trifosfoinosítidos en nervio ciático.
 - * Esfingomielina/fosfatidilcolina >> 1.
2. – Estudios sobre PROTEINAS (in vitro).
 - * ↑ Fosforilación de proteínas por alteración de la PK.
3. – Actividades ENZIMATICAS.
 - * ↑ Fosfocolina hidrolasa (in vitro).
 - * ↓ Proteasa Neutra.
 - * ↑ Fosfatasa Acida.
 - * ↑ MAP proteasa (in vitro).
 - * ↓ CNP
 - * ↑ Colina Acetil Transferasa (in vitro).
 - * Alteración de Proteín Kinasa (in vitro).
 - * Alteración de Adenil Ciclasa (in vitro).
4. – Efectos sobre el METABOLISMO ENERGETICO.
 - * ↓ PFK.
5. – Efectos sobre el TRANSPORTE AXONAL.
 - * ↓ Transporte axonal lento.
 - * ↓ Transporte axonal retrógrado.
6. – OTROS efectos.
 - * Alteración del Cobre y Ceruloplasmina.
 - * Alteración de receptores de neurotransmisores (↓ DA en cuerpo estriado).
 - * Alteración de la Inmunidad celular.

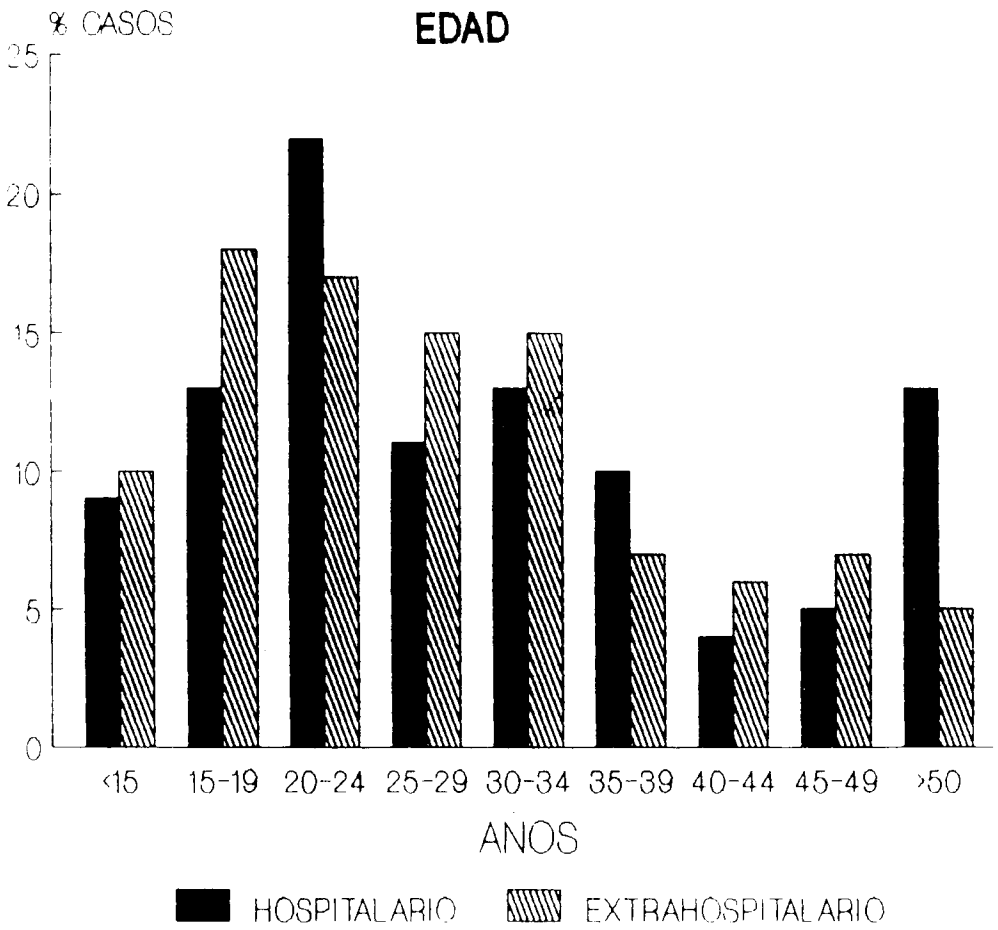


FIG. 1

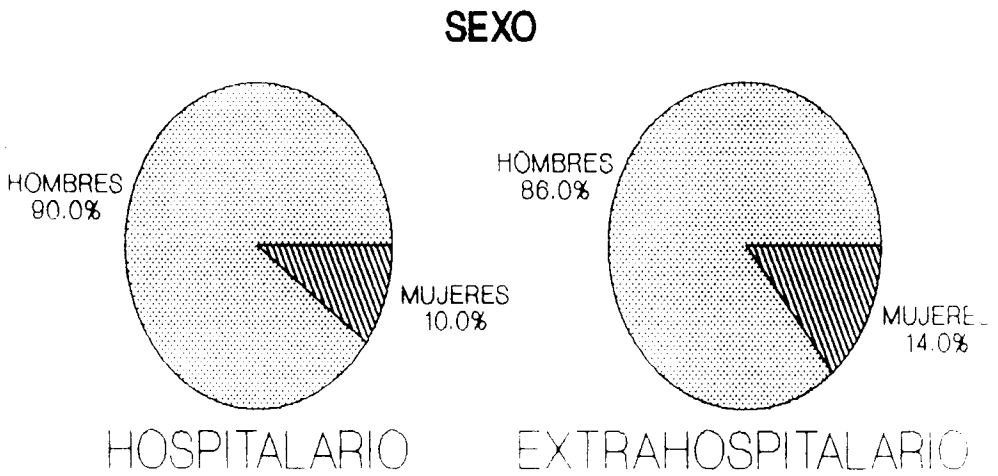


FIG. 2

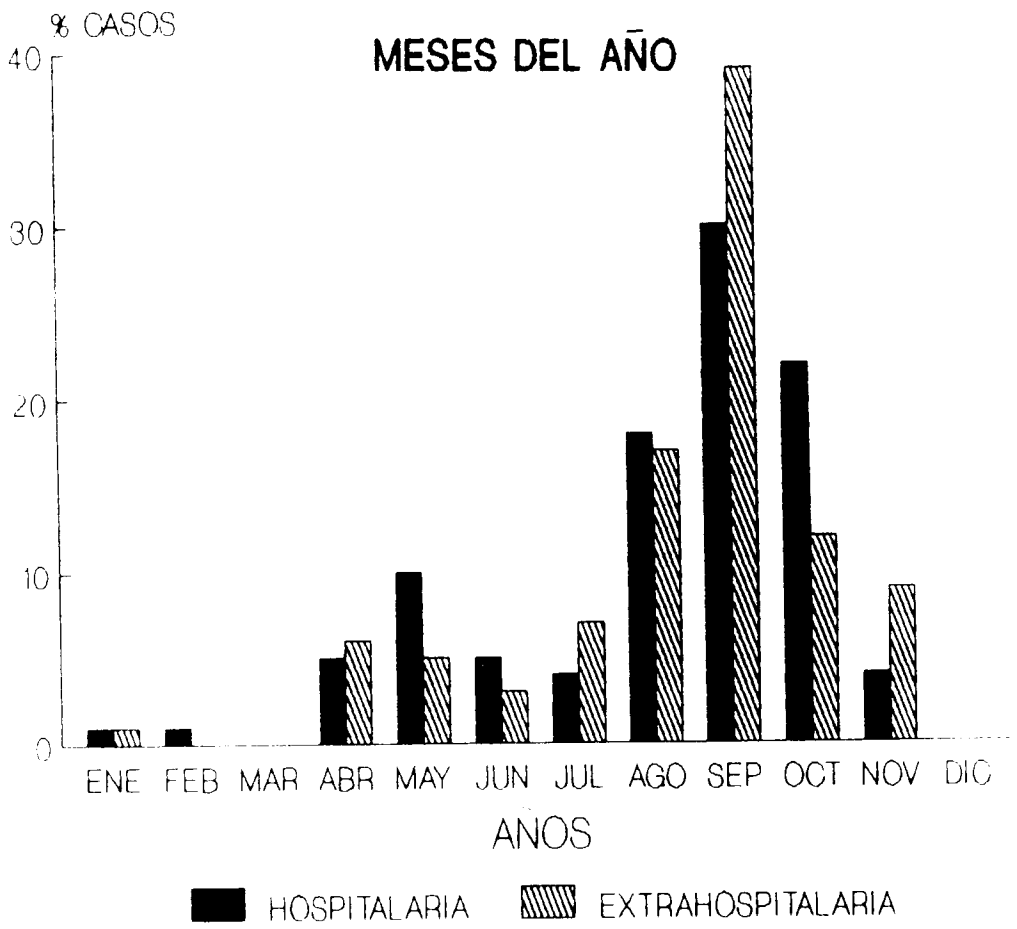


FIG. 3

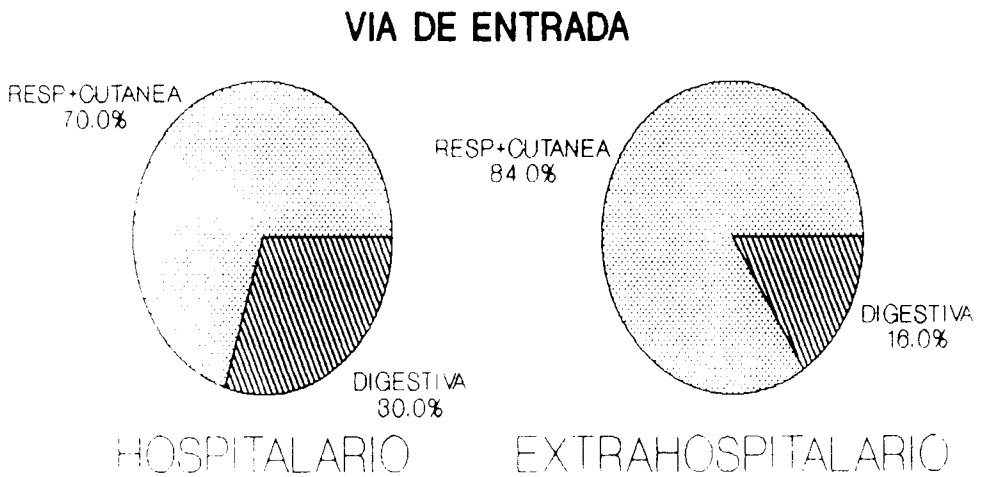


FIG. 4

SINTOMATOLOGIA POR APARATOS

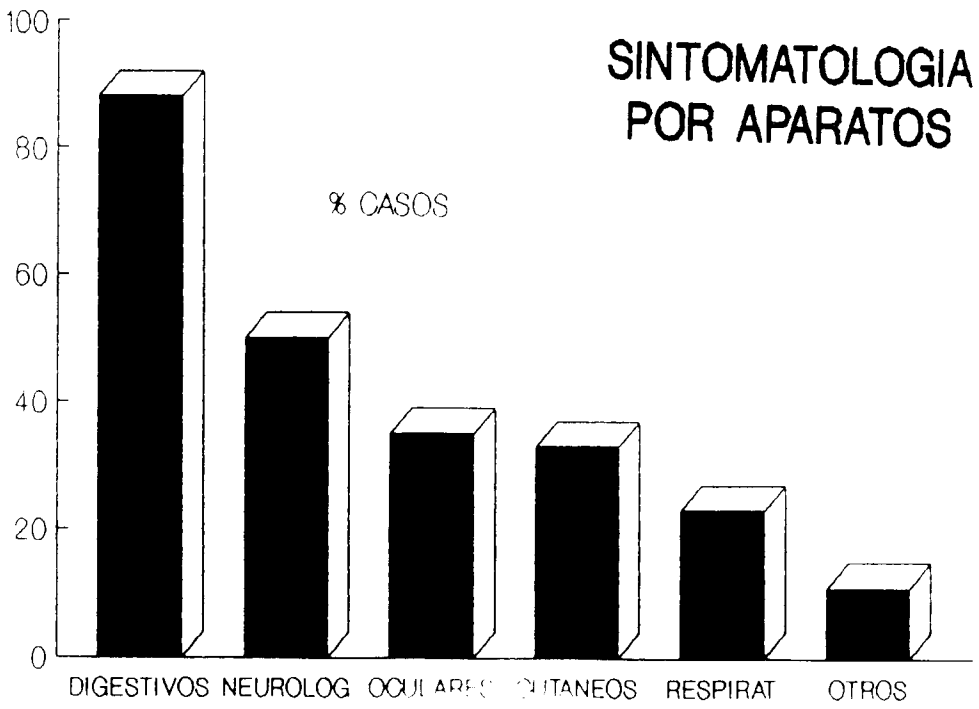


FIG. 5

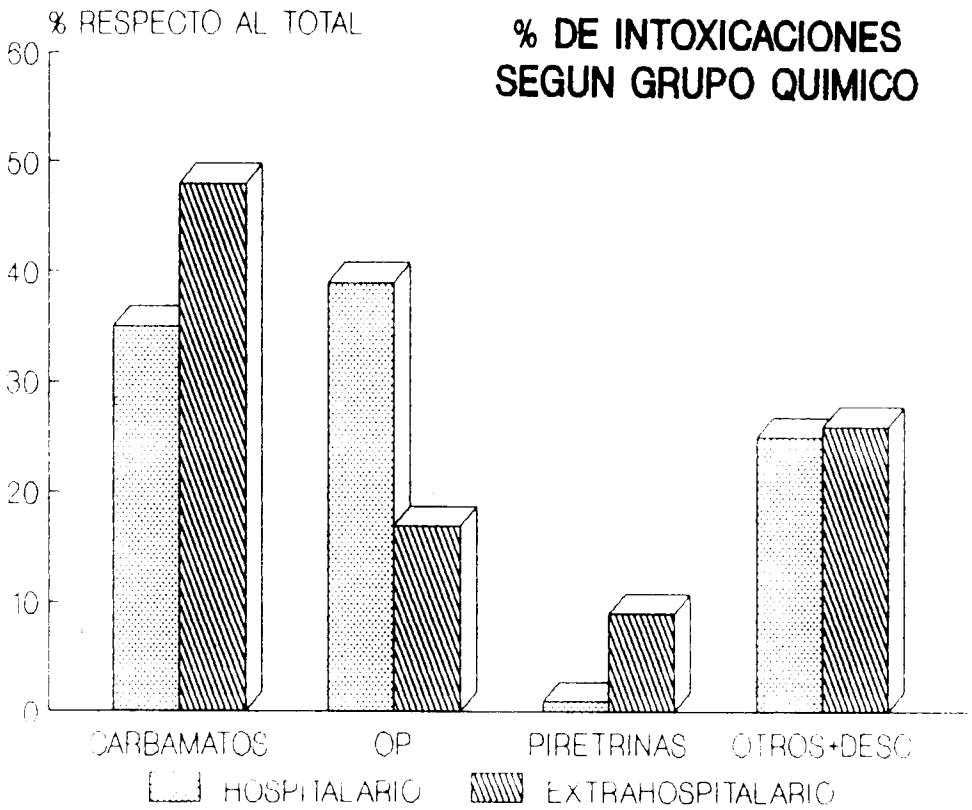
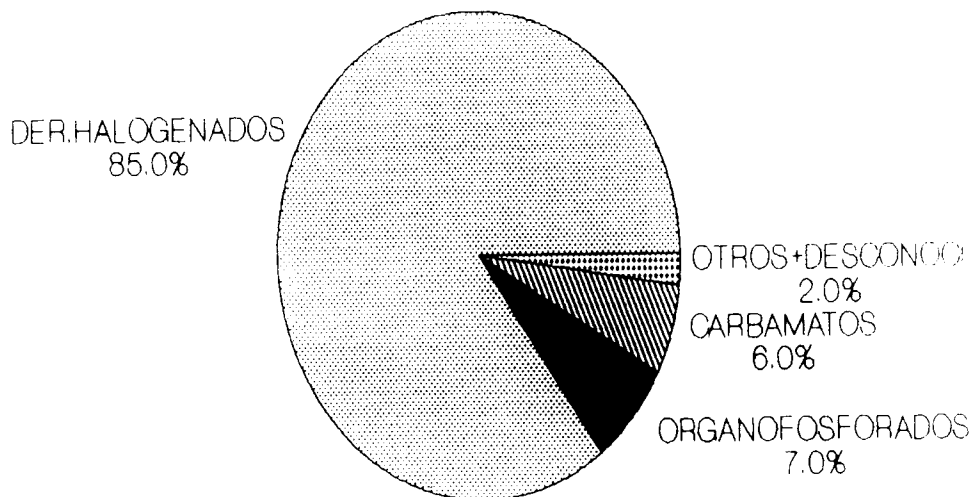


FIG. 6

REGISTRO OFICIAL DE VENTAS



PESTICIDAS VENDIDOS SEGUN LOS L.O.M.

FIG. 7

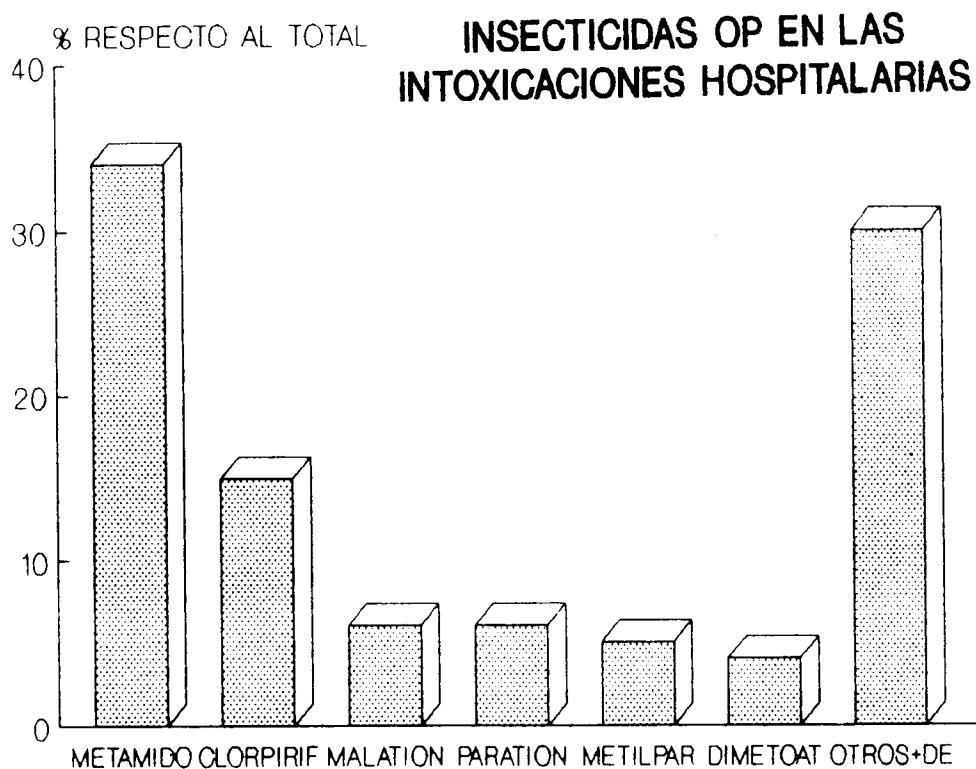


FIG. 8

ETAPAS DE LA OPIDN

INGRESO DEL OP
EN EL ORGANISMO

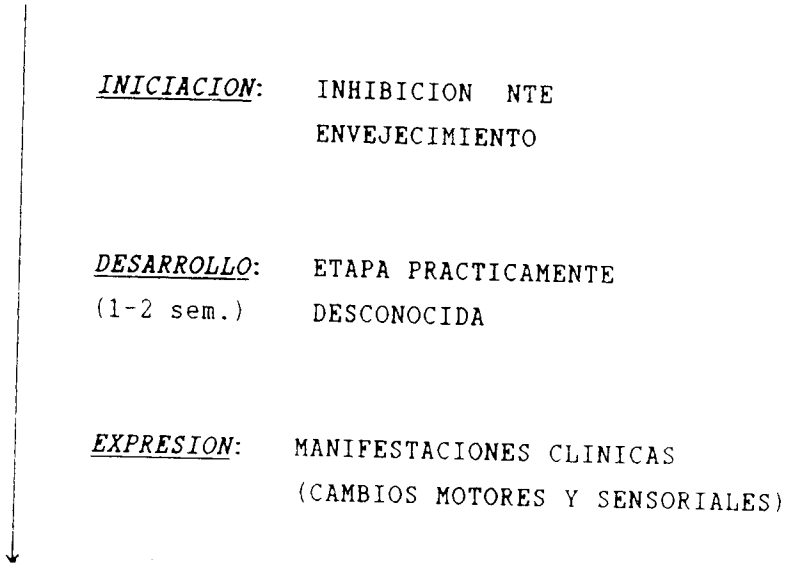


FIG. 9

<u>TIPO DE OP</u>	<u>INHIBICION NTE</u>	<u>ENVEJECIMIENTO DE NTE INHIBIDA</u>	<u>EFECTO CLINICO</u>
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O-R} \\ \parallel \quad / \\ \text{X-P} \\ \backslash \\ \quad \text{O-R} \end{array}$ <p>FOSFATO</p>	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O-R} \\ \parallel \quad / \\ \text{NTE-P} \\ \backslash \\ \quad \text{O-R} \end{array}$ <p>(70-80%)</p>	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O}^- \\ \parallel \quad / \\ \text{NTE-P} \\ \backslash \\ \quad \text{O-R} \end{array}$	<p>NEUROPATIA</p>
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{R} \\ \parallel \quad / \\ \text{X-P} \\ \backslash \\ \quad \text{R} \end{array}$ <p>FOSFINATO</p>	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{R} \\ \parallel \quad / \\ \text{NTE-P} \\ \backslash \\ \quad \text{R} \end{array}$ <p>(30-40%)</p>	<p>NO ENVEJECIMIENTO</p>	<p>NO NEUROPATIA pero SI protección frente a una dosis subsiguiente de OP</p>

FIG. 10