

7

Directora del capítulo
Donna Mergler

Sumario

Sistema nervioso: visión general <i>Donna Mergler y José Valciukas</i>	7.2
Anatomía y fisiología <i>José A. Valciukas</i>	7.3
Agentes químicos neurotóxicos <i>Peter Arlien-Søborg y Leif Simonsen</i>	7.9
Manifestaciones de intoxicación aguda y crónica precoz <i>Donna Mergler</i>	7.15
Síndromes clínicos asociados a neurotoxicidad <i>Robert G. Feldman</i>	7.18
Determinación de los déficit neurotóxicos <i>Donna Mergler</i>	7.22
Diagnóstico <i>Anna Maria Seppäläinen</i>	7.24
Neuroepidemiología profesional <i>Olav Axelson</i>	7.26

● SISTEMA NERVIOSO: VISION GENERAL

Donna Mergler y José Valciukas

El conocimiento del sistema nervioso en general y del cerebro y el comportamiento humano en particular tiene una importancia capital para quienes se dedican a conseguir un entorno seguro y sano. Las condiciones de trabajo y las exposiciones que afectan directamente a las funciones del cerebro influyen en la mente y en el comportamiento. Para evaluar la información, tomar decisiones y reaccionar de forma adecuada y razonable ante las percepciones del mundo exterior, es necesario que el sistema nervioso funcione adecuadamente y que el comportamiento no resulte afectado por situaciones peligrosas, como accidentes (p. ej., una caída de una escalera mal diseñada) o la exposición a niveles peligrosos de productos químicos neurotóxicos.

La lesión del sistema nervioso puede provocar alteraciones de las aferencias sensoriales (pérdida de visión, de la audición, del olfato, etc.), mermar la capacidad para controlar el movimiento y las funciones del organismo y/o afectar a la capacidad del cerebro para tratar o almacenar la información. Además, la alteración del funcionamiento del sistema nervioso puede originar trastornos del comportamiento o psicológicos. Los cambios del estado de ánimo o de la personalidad son un acontecimiento frecuente después de lesiones físicas u orgánicas del cerebro. A medida que avanzan nuestros conocimientos, aprendemos más acerca de la forma en que se modifican los procesos del sistema nervioso. Las sustancias neurotóxicas pueden atravesar la barrera natural del cerebro e interferir directamente en su complejo funcionamiento. Aunque algunas sustancias tienen una especial afinidad por determinadas regiones del sistema nervioso, la mayor parte de las neurotoxinas tienen efectos generalizados que afectan a los procesos celulares que participan en el transporte de membrana, en las reacciones químicas intracelulares, en la liberación de sustancias secretoras, etc.

La lesión de los distintos componentes del sistema nervioso puede producirse de diferentes formas:

- lesión física directa por objetos que caen, choques, golpes o presión excesiva sobre los nervios;
- cambios en el medio interno, como falta de oxígeno debida a productos asfixiantes y exposición al calor;
- interferencia en los procesos celulares debida a la acción química de sustancias como metales, disolventes orgánicos y pesticidas.

El desarrollo insidioso y polifacético de numerosos trastornos del sistema nervioso exige que las personas que trabajan en el campo de la salud laboral adopten enfoques diferentes, pero complementarios, del estudio, el conocimiento, la prevención y el tratamiento del problema. Pueden descubrirse alteraciones precoces en grupos de trabajadores activos expuestos, utilizando mediciones sensibles del deterioro. La identificación de la disfunción inicial puede permitir la adopción de medidas preventivas. En etapas más tardías es necesario un buen conocimiento clínico, y es fundamental el diagnóstico diferencial para el tratamiento y asistencia adecuados de los trabajadores discapacitados.

Aunque las sustancias químicas se estudian casi siempre una por una, es preciso recordar que en muchos lugares de trabajo se utilizan mezclas de productos químicos potencialmente neurotóxicos, lo que expone a los trabajadores a lo que podemos llamar un "cóctel". En procesos como la impresión, la pintura, la limpieza, en oficinas mal ventiladas, en laboratorios, en la aplicación de pesticidas, en la microelectrónica y en otros muchos sectores, los trabajadores están expuestos a mezclas de productos

químicos. Aunque quizá exista información sobre cada una de las sustancias por separado, tenemos que considerar la nocividad combinada y los posibles efectos aditivos, e incluso sinérgicos, sobre el sistema nervioso. En algunos casos de exposición múltiple, cada sustancia química puede estar presente en una cantidad muy pequeña, incluso inferior al nivel de detección de las técnicas de evaluación de la exposición; sin embargo, cuando se suman todas, la concentración total puede ser muy elevada.

El lector debe ser consciente de tres importantes dificultades que surgen al revisar los aspectos relacionados con el sistema nervioso, que se sitúan en el ámbito de esta *Enciclopedia*.

En primer lugar, el conocimiento de las enfermedades profesionales que afectan al sistema nervioso y al comportamiento ha cambiado notablemente a medida que se han desarrollado nuevos enfoques de las relaciones entre cerebro y comportamiento. El principal interés de la caracterización de las alteraciones morfológicas macroscópicas que se producen a causa de traumatismos mecánicos del sistema nervioso (especialmente del cerebro, pero no exclusivamente) fue seguido por el interés en la absorción de productos neurotóxicos por el sistema nervioso, por el interés en el estudio de los mecanismos celulares de la patología del sistema nervioso, y finalmente, cobró auge la búsqueda de la base molecular de estos procesos patológicos. Estos enfoques coexisten en la actualidad, y todos ellos aportan información para evaluar las condiciones de trabajo que afectan al cerebro, a la mente y al comportamiento.

En segundo lugar, la información aportada por los científicos es asombrosa. La tercera edición del libro *Principles of Neural Sciences*, dirigido por Kandel, Schwartz y Kessell y publicado en 1991—una de las más valiosas revisiones en este campo—, pesa 3,5 kg y tiene más de 1.000 páginas.

En tercer lugar, resulta muy difícil revisar los conocimientos sobre la organización funcional del sistema nervioso, en su aplicación a todas las parcelas de la salud y la seguridad en el trabajo. Hasta hace aproximadamente 25 años, las opiniones teóricas en las que se apoyaban los expertos sanitarios especializados en la detección, vigilancia, prevención y tratamiento clínico de los trabajadores que habían absorbido un producto neurotóxico no coincidían en ocasiones con las opiniones teóricas relativas a los traumatismos cerebrales de los trabajadores y las manifestaciones en el comportamiento de lesiones cerebrales mínimas. Las manifestaciones del comportamiento que se suponían consecuencia de la interrupción de reacciones químicas específicas en el cerebro eran competencia exclusiva de los neurotoxicólogos; la lesión histica estructural de regiones concretas del cerebro y de estructuras neurales distantes ligadas a la zona en la que se produjeron las lesiones eran las explicaciones aducidas por los neurólogos. Sólo en los últimos años han ido apareciendo opiniones convergentes.

Teniendo presente todo esto, en este capítulo se abordan temas importantes para el conocimiento del sistema nervioso y de los efectos de las condiciones del lugar de trabajo sobre su funcionamiento. Comienza con una descripción de la anatomía y la fisiología, seguida de una sección sobre neurotoxicidad en la que se revisan la exposición, sus resultados y su prevención.

Dado que el sistema nervioso es fundamental para el bienestar del organismo, numerosos peligros no químicos pueden igualmente afectar a su funcionamiento normal. Muchos de ellos se abordan en diferentes capítulos en los que se tratan estos peligros. Las lesiones craneoencefálicas de origen traumático se incluyen en *Primeros auxilios*, el estrés por calor se considera en el artículo sobre efectos del estrés por calor y del calor en el trabajo y el mareo por descompresión se revisa en el artículo sobre el estrés por la gravedad. La vibración mano-brazo (vibración transmitida por la mano) y los movimientos repetitivos (Secuelas musculoesqueléticas crónicas) abordados en el capítulo

Sistema Musculosquelético, que son factores de riesgo de neuropatías periféricas, se consideran igualmente en estas secciones de la *Enciclopedia*.

El capítulo termina con una revisión de temas especiales y de las perspectivas de futuras vías de investigación.

● ANATOMIA Y FISILOGIA

José A. Valciukas

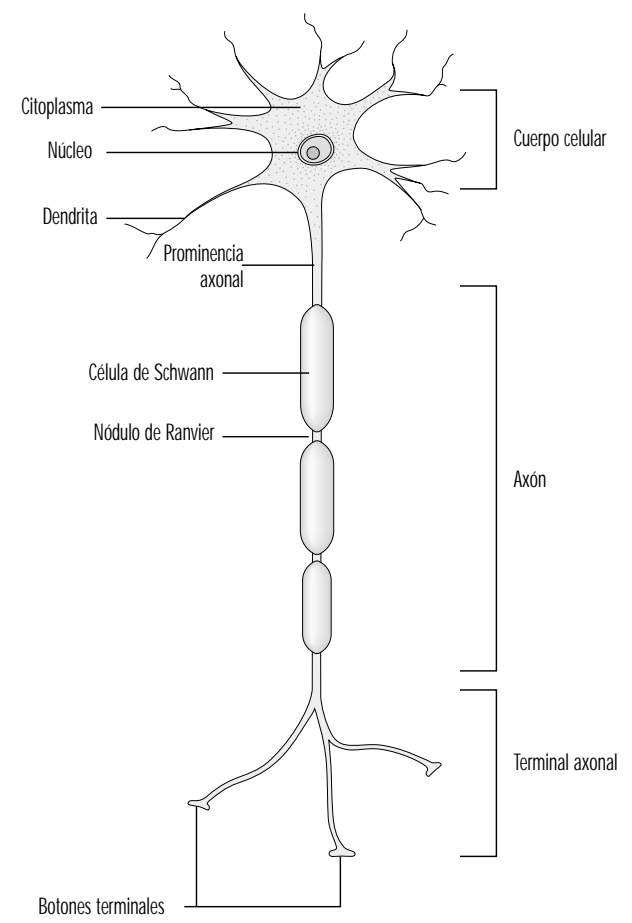
Las células nerviosas son las unidades funcionales del sistema nervioso. Se cree que el sistema nervioso tiene diez mil millones de estas células, llamadas *neuronas* y *células gliales*, siendo mayor el número de células gliales que de neuronas.

La neurona

La Figura 7.1 es un esquema teórico de una neurona con sus tres características estructurales más importantes: el cuerpo celular, las dendritas y el axón terminal.

Las dendritas son prolongaciones finamente ramificadas que se originan cerca del cuerpo celular de una neurona. Reciben impulsos excitadores o inhibidores a través de mensajeros químicos llamados neurotransmisores. El citoplasma es el material del cuerpo celular en el que se encuentran las organelas, incluido el núcleo celular, y otras inclusiones (Figura 7.2). El núcleo contiene la cromatina de la célula, o material genético.

Figura 7.1 • Anatomía de la neurona.



El núcleo de la célula nerviosa es atípico en comparación con el de otras células ya que, aunque contiene el material genético (ácido desoxirribonucleico [ADN]), este no participa en el proceso de división celular; es decir, después de alcanzar la madurez, las células nerviosas no se dividen. (Una excepción a esta regla la constituyen las neuronas del revestimiento de la nariz (epitelio olfatorio).) El núcleo es rico en ácido ribonucleico (ARN), necesario para la síntesis de proteínas. Se han identificado tres tipos de proteínas: proteínas citosólicas, que forman los elementos fibrilares de la célula nerviosa; proteínas intramitocondriales, que generan energía para la actividad celular, y proteínas que forman membranas y productos secretorios. En la actualidad, las neuronas se consideran células secretoras modificadas. Forman gránulos secretorios que se almacenan en vesículas sinápticas y se liberan después como sustancias neurotransmisoras, los mensajeros químicos entre las células nerviosas.

Los elementos fibrilares, que forman el esqueleto de la neurona, participan en la función trófica de esta, actuando como vehículos de transmisión. El transporte axonal puede ser anterógrado (del cuerpo celular al axón terminal) y retrógrado (del axón terminal al cuerpo celular). Se distinguen tres tipos de elementos fibrilares, de mayor a menor grosor: microtúbulos, neurofilamentos y microfilamentos.

Células gliales

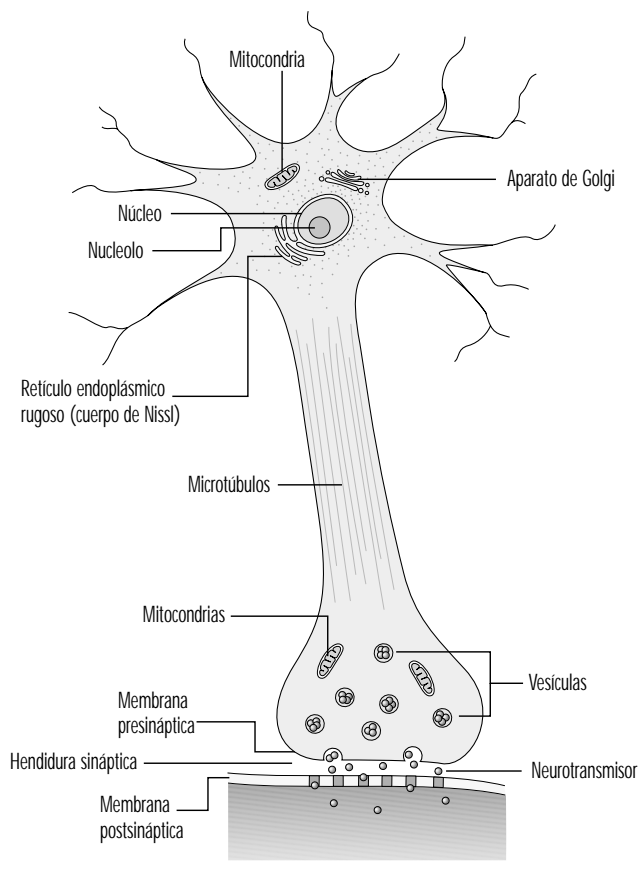
A diferencia de las neuronas, las células gliales no transportan mensajes eléctricos por sí mismas. Hay dos tipos de células gliales: la *macroglia* y la *microglia*. Macroglia es el nombre dado al menos a tres tipos de células: astrocitos, oligodendrocitos y células ependimarias. Las células microgliales son principalmente células depuradoras que eliminan los restos que se producen después de lesiones o infecciones neurales.

Las células gliales tienen también características microscópicas y ultramicroscópicas típicas. Sirven de apoyo físico a las neuronas, aunque se están empezando a conocer también algunas propiedades fisiológicas. Entre las interacciones más importantes de neuronas y células gliales se encuentra el papel de las células gliales como proveedores de nutrientes a las neuronas, la eliminación de fragmentos de neuronas después de su muerte y, lo que es más importante, la contribución al proceso de comunicación química. Las células gliales, en claro contraste con las neuronas, pueden dividirse y, por tanto, reproducirse. Los tumores del sistema nervioso, por ejemplo, se producen por una reproducción anómala de las células gliales.

Mielina

Lo que en la observación macroscópica del tejido neural aparece como "sustancia gris" y "sustancia blanca" tiene una base microscópica y bioquímica. A nivel microscópico, la sustancia gris contiene los cuerpos de las células neuronales, mientras que la sustancia blanca es donde se encuentran las fibras neurales o axones. El aspecto "blanco" se debe a una vaina, formada por una sustancia grasa llamada mielina, que cubre estas fibras. La mielina de los nervios periféricos tiene su origen en la membrana de la célula de Schwann que envuelve al axón. La mielina de las fibras del sistema nervioso central procede de las membranas de los oligodendrocitos (una variedad de células gliales). Habitualmente, los oligodendrocitos mielinizan varios axones, mientras que la célula de Schwann se asocia a un solo axón. Entre las células de Schwann u oligodendrocitos contiguos existen soluciones de continuidad de la vaina de mielina, los llamados nódulos de Ranvier. Se calcula que en la vía motora central más larga, la cubierta de mielina está formada por hasta 2.000 células de Schwann. La mielina, cuya función es facilitar la propagación del potencial de acción, puede ser un objetivo específico de las

Figura 7.2 • Las organelas.



sustancias neurotóxicas. Una clasificación morfológica de las sustancias neurotóxicas describe las alteraciones neuropatológicas características de la mielina como mielinopatías.

Función trófica de la neurona

Las funciones normales de las neuronas son la síntesis de proteínas, el transporte axonal, la generación y conducción del potencial de acción, la transmisión sináptica y la formación y el mantenimiento de la mielina. Algunas de las funciones tróficas básicas de la neurona se describieron ya en el siglo XIX mediante el corte de los axones (axotomía). De los procesos descubiertos, uno de los más importantes fue la degeneración walleriana, llamada así por Waller, el fisiólogo inglés que la describió.

La degeneración walleriana ofrece una buena oportunidad para describir los conocidos cambios de las organelas a causa de lesiones traumáticas o tóxicas. Señalemos de paso que los términos utilizados para describir la degeneración walleriana producida por la axotomía traumática son los mismos que se utilizan para describir las alteraciones producidas por productos neurotóxicos. A nivel celular, las alteraciones neuropatológicas producidas por la lesión tóxica del tejido neural son mucho más complejas que las originadas por la lesión traumática. Hasta hace poco tiempo no ha sido posible observar las alteraciones producidas en las neuronas afectadas por productos neurotóxicos.

Veinticuatro horas después de cortar el axón, la característica más destacada es la hinchazón producida a ambos lados del traumatismo mecánico, que se debe a la acumulación de líquidos y elementos membranosos a ambos lados del lugar de la lesión. Estas alteraciones no son diferentes de las observadas en

una carretera de doble sentido inundada por la lluvia en la que los vehículos están detenidos a ambos lados del lugar inundado. En esta comparación, los vehículos atascados son la hinchazón. Al cabo de unos días, se produce la regeneración de los axones envainados (es decir, cubiertos de mielina). Se producen brotes de crecimiento desde el muñón proximal, que se mueven a una velocidad de 1 a 3 mm por día. En condiciones favorables, los brotes alcanzan el muñón distal (el más alejado del cuerpo celular). Cuando la reinervación (unión de los muñones) se ha completado, se restablecen las características fundamentales de la transmisión normal. El cuerpo celular de la neurona lesionada experimenta profundos cambios estructurales en la síntesis de proteínas y el transporte axonal.

Si la neurobiología molecular es una disciplina joven, la neurobiología de los procesos neurotóxicos es aún más reciente, ya que todavía está en su infancia. Es cierto que en la actualidad se conoce bien el mecanismo de acción de muchas neurotoxinas y productos farmacológicos. Pero con algunas excepciones notables (p. ej., plomo, metil mercurio, acrilamida), la base molecular de la toxicidad de la gran mayoría de los agentes ambientales y neurotóxicos se desconoce. Esta es la razón por la que, en lugar de describir la neurobiología molecular de un grupo selecto de agentes neurotóxicos profesionales y ambientales, nos vemos todavía obligados a referirnos a las comparativamente abundantes estrategias y ejemplos de la neurofarmacología clásica o de las investigaciones de la fabricación de fármacos modernos.

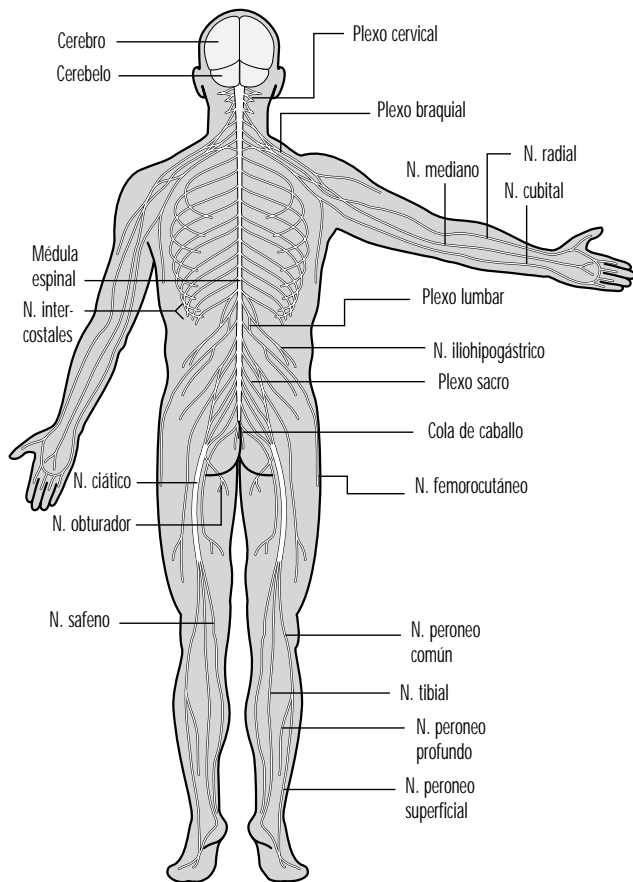
Neurotransmisores

Un neurotransmisor es una sustancia química que, cuando es liberada de las terminales de los axones por el potencial de acción, produce un cambio momentáneo del potencial eléctrico cuando se estimula otra fibra nerviosa. Los neurotransmisores estimulan o inhiben neuronas adyacentes u órganos efectores, como músculos y glándulas. En la actualidad se están estudiando intensivamente neurotransmisores conocidos y sus vías neurales, y constantemente se están descubriendo otros nuevos. Se sabe que algunas enfermedades neurológicas y psiquiátricas se deben a alteraciones químicas de la neurotransmisión, como por ejemplo la miastenia grave, la enfermedad de Parkinson, ciertas formas de trastornos afectivos como la depresión, deformaciones graves de los procesos cognitivos como la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer. Aunque se han publicado excelentes informes aislados sobre el efecto de varios agentes neurotóxicos ambientales y profesionales sobre la neurotransmisión, el conjunto de conocimientos es escaso en comparación con el existente sobre las enfermedades neuropsiquiátricas. Los estudios farmacológicos de fármacos comerciales exigen el conocimiento de la forma en que afectan a la neurotransmisión. Por tanto, la fabricación de fármacos y la investigación de la neurotransmisión están íntimamente relacionadas. Los conocimientos actuales sobre la acción de los fármacos han sido resumidos por Feldman y Quenzer (1984).

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

Una dificultad a la que se enfrentan los neurocientíficos es la necesidad de relacionar procesos conocidos que ocurren a nivel molecular en la neurona con acontecimientos a nivel celular, lo que a su vez puede explicar cómo se producen los cambios neuropsicológicos normales y patológicos, como se expresa claramente en la siguiente afirmación, que sigue siendo válida en gran medida: "A nivel molecular, a menudo es posible una

Figura 7.3 • Las divisiones centrales y periféricas del sistema nervioso.



explicación de la acción de un fármaco; a nivel celular, a veces es posible una explicación, pero a nivel del comportamiento, nuestra ignorancia es abismal" (Cooper, Bloom y Roth 1986).

Los principales componentes del sistema nervioso

El conocimiento de los principales componentes del sistema nervioso es fundamental para comprender las manifestaciones neuropsicológicas más visibles de las enfermedades neurotóxicas, la justificación del uso de técnicas concretas para la valoración de las funciones del sistema nervioso y el conocimiento de los mecanismos farmacológicos de la acción neurotóxica. Desde un punto de vista funcional, el sistema nervioso puede dividirse en dos compartimientos principales: el *sistema nervioso somático* transmite información sensitiva (tacto, temperatura, dolor y posición de los miembros, incluso con los ojos cerrados) desde los segmentos corporales y transporta las vías neurales que inervan y controlan el movimiento de los músculos esqueléticos, como los de los brazos, manos, piernas y pies. El *sistema nervioso visceral* controla los órganos internos que no están normalmente bajo la influencia de los vasos sanguíneos, la dilatación y la contracción de las pupilas de los ojos, etc.

Desde un punto de vista anatómico, es necesario identificar cuatro componentes principales: el *sistema nervioso central*, el *sistema nervioso periférico*, que incluye los pares craneales, el *sistema autónomo* y el *sistema neuroendocrino*.

El sistema nervioso central

El sistema nervioso central está formado por el cerebro y la médula espinal (Figura 7.3). El cerebro se encuentra en la cavidad craneal y está protegido por las meninges. Se divide en tres componentes principales que son, en orden ascendente, es decir, desde la parte caudal (cola) a la cervical (cabeza) del sistema nervioso, el cerebro posterior (también llamado rombencéfalo), el cerebro medio (el mesencéfalo) y el cerebro anterior (el prosencéfalo).

El cerebro posterior

Los tres componentes principales del cerebro posterior son el bulbo raquídeo, la protuberancia y el cerebelo (Figura 7.4).

El bulbo raquídeo contiene estructuras neurales que controlan la frecuencia cardíaca y la respiración, que en ocasiones son el objetivo de agentes neurotóxicos y de fármacos que causan la muerte. Situada entre el bulbo raquídeo y el cerebro medio, la protuberancia (puente) debe su nombre al gran número de fibras que atraviesan su cara anterior en su camino a los hemisferios cerebelosos. El cerebelo (en latín, cerebro pequeño) tiene un aspecto arrugado característico. Recibe información sensitiva y envía mensajes motores esenciales para la coordinación motora. Es el responsable (entre otras funciones) de la ejecución de los movimientos finos. Esta organización, o programación, exige una coordinación adecuada de las aferencias sensitivas y de las respuestas motoras. El cerebelo es a menudo el objetivo de muchos agentes neurotóxicos (por ejemplo bebidas alcohólicas, muchos disolventes industriales, plomo) que afectan a las respuestas motoras.

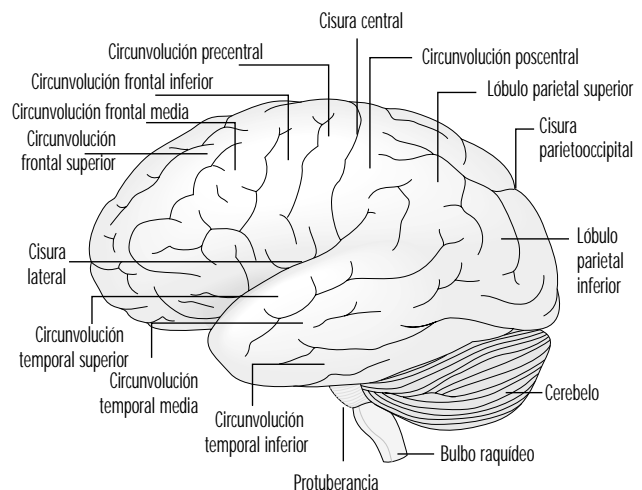
El cerebro medio

El cerebro medio es una parte estrecha del cerebro que conecta el cerebro posterior con el anterior. Sus estructuras son el acueducto cerebral, el tectum, los pedúnculos cerebrales, la sustancia negra y el núcleo rojo. El acueducto cerebral es un canal que conecta el tercer y cuarto ventrículos (cavidades del cerebro llenas de líquido); el líquido cefalorraquídeo (LCR) fluye por esta abertura.

El cerebro anterior

Esta parte del cerebro se subdivide en diencefalo ("entre el cerebro") y cerebro propiamente dicho. Las principales regiones del diencefalo son el tálamo y el hipotálamo. "Tálamo" significa "habitación interior". Los tálamos están formados por

Figura 7.4 • Visión lateral del cerebro.



agrupaciones neuronales, llamadas núcleos, que tienen cinco funciones principales:

- recibir información sensitiva y enviarla a las áreas primarias de la corteza cerebral;
- enviar información sobre el movimiento en el momento en que se produce a las áreas motoras de la corteza cerebral;
- enviar información sobre la actividad del sistema límbico a las áreas de la corteza cerebral relacionadas con este sistema;
- enviar información sobre la actividad intratalámica a las áreas de asociación de la corteza cerebral;
- enviar información de la actividad de la formación reticular del tronco encefálico a áreas dispersas de la corteza cerebral.

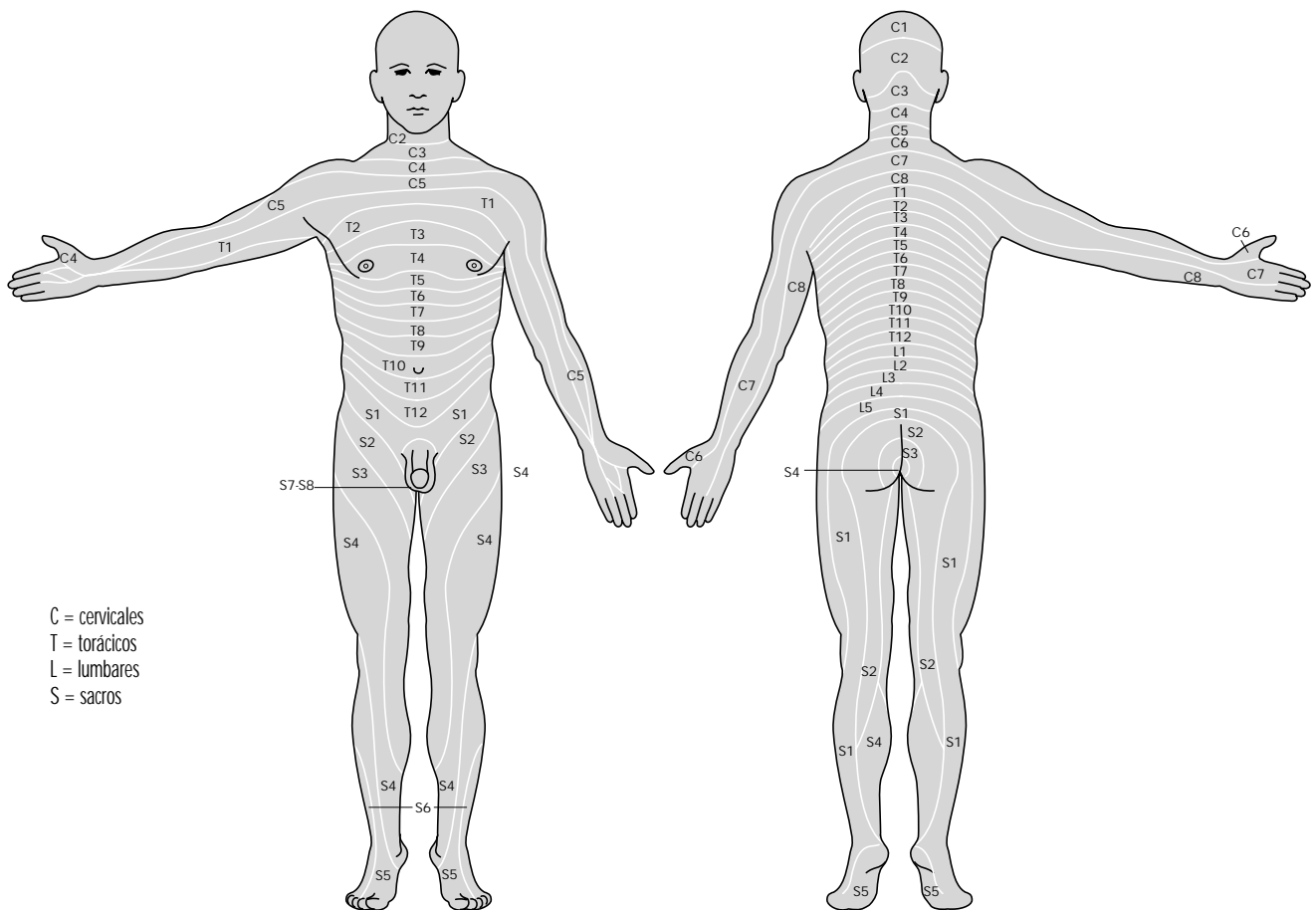
Hipotálamo significa “debajo del tálamo”. Forma la base del tercer ventrículo, un punto de referencia importante para la representación por imagen del cerebro. El hipotálamo es una estructura neural compleja y diminuta responsable de muchos aspectos del comportamiento, como los impulsos biológicos básicos, la motivación y la emoción. Es la conexión entre los sistemas nervioso y neuroendocrino, que se revisa más adelante. La hipófisis (también llamada glándula pituitaria) está conectada por neuronas a los núcleos hipotalámicos. Se sabe que las células nerviosas hipotalámicas realizan numerosas funciones neurosecretoras. El hipotálamo está conectado con otras muchas regiones importantes del cerebro, como el rinencéfalo (la corteza

primitiva asociada originalmente al olfato) y el sistema límbico, incluido el hipocampo.

La corteza cerebral es el mayor componente del cerebro, y está formada por dos hemisferios cerebrales conectados por una masa de sustancia blanca llamada cuerpo caloso. La corteza cerebral es la capa superficial de cada uno de los hemisferios cerebrales. Los profundos surcos de la corteza cerebral —las cisuras central y lateral (Figura 7.4)— se toman como puntos de referencia para separar regiones anatómicas del cerebro. El lóbulo frontal se sitúa por delante de la cisura central. El lóbulo parietal comienza por detrás de la cisura central, y se sitúa junto al lóbulo occipital, que ocupa la parte posterior del cerebro. El lóbulo temporal comienza bastante dentro del pliegue de la cisura lateral y se extiende a las caras ventrales de los hemisferios cerebrales. Dos componentes importantes del cerebro son los ganglios basales y el sistema límbico.

Los ganglios basales son núcleos—es decir, agrupaciones de células nerviosas—situados hacia el centro del cerebro y constituyen centros importantes del sistema motor extrapiramidal. (El sistema piramidal, con el que se contrasta el término, participa en el control voluntario del movimiento.) El sistema extrapiramidal es afectado de forma selectiva por numerosos agentes neurotóxicos (p. ej., manganeso). En las dos últimas décadas se han realizado importantes descubrimientos en relación con el papel que desempeñan estos núcleos en varias enfermedades

Figura 7.5 • Distribución segmentaria de los nervios espinales (metameras).



Fuente: Adaptado de Kandel, Schwartz y Kessel 1991.

degenerativas neurales (p. ej., enfermedad de Parkinson, corea de Huntington).

El sistema límbico está formado por estructuras neurales contorneadas que se ramifican en muchas direcciones y establecen conexiones con muchas regiones "arcaicas" del cerebro, especialmente con el hipotálamo. Participa en el control de la expresión emocional. Se cree que el hipocampo es una estructura en la que tienen lugar muchos procesos de la memoria.

La médula espinal

La médula espinal es una estructura blanquecina situada dentro del canal vertebral. Se divide en cuatro regiones: cervical, torácica, lumbar y sacrococcígea. Las dos zonas de la médula espinal que se reconocen con mayor facilidad son la sustancia gris que contiene los cuerpos celulares de las neuronas y la sustancia blanca que contiene los axones mielinizados. La región ventral de la sustancia gris de la médula espinal contiene células nerviosas que regulan la función motora; la región media de la médula espinal dorsal se asocia a funciones autónomas. La porción dorsal recibe información sensitiva de los nervios raquídeos.

El sistema nervioso periférico

El sistema nervioso periférico está formado por las neuronas situadas fuera del sistema nervioso central. El adjetivo *periférico* describe la distribución anatómica de este sistema, pero funcionalmente es artificial. Los cuerpos celulares de las fibras motoras periféricas, por ejemplo, están situados en el sistema nervioso central. En neurotoxicología experimental, clínica y epidemiológica, la denominación de *sistema nervioso periférico* (SNP) describe un sistema que es vulnerable de forma selectiva a los efectos de los agentes tóxicos y que es capaz de regenerarse.

Los nervios raquídeos

Las raíces ventral y dorsal son los lugares en los que los nervios periféricos entran y salen de la médula espinal en todo su recorrido. Las vértebras adyacentes tienen orificios para permitir que las fibras de las raíces que forman los nervios raquídeos salgan del conducto vertebral. Hay 31 pares de nervios raquídeos, que reciben su nombre según la región de la columna vertebral con la que están asociados: 8 cervicales, 12 torácicos, 5 lumbares, 5 sacros y 1 coccígeo. Una metámera es una región del cuerpo inervada por un nervio raquídeo (Figura 7.5).

Mediante una exploración meticulosa de las funciones motora y sensitiva de las metámeras, los neurólogos pueden deducir la localización de las lesiones.

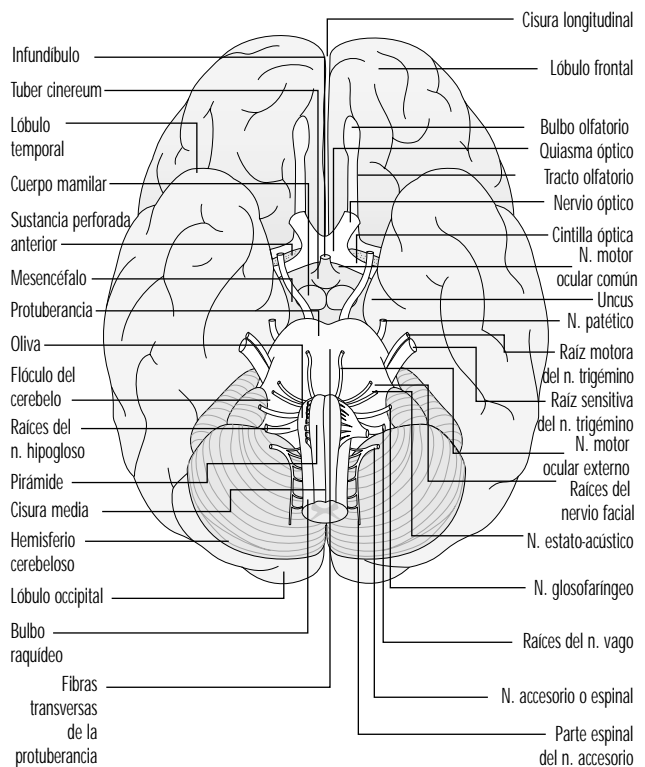
Los pares craneales

El *tronco encefálico* es una denominación general que designa la región del sistema nervioso que incluye el bulbo raquídeo, la protuberancia y el cerebro medio. Es una continuación de la médula espinal hacia arriba y hacia delante (ventralmente). Es en esta región por donde entran y salen la mayor parte de los pares craneales. Hay 12 pares de nervios craneales; en la Tabla 7.1 se describen el nombre y la función principal de cada par, y en la Figura 7.6 se muestran los puntos de entrada y salida de algunos pares craneales en el cerebro.

El sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo es la parte del sistema nervioso que controla la actividad de los componentes viscerales del cuerpo humano. Se denomina "autónomo" porque realiza sus funciones de forma automática, lo que significa que su funcionamiento no puede controlarse fácilmente a voluntad. Desde un punto de vista anatómico, el sistema autónomo tiene dos componentes principales: el sistema nervioso simpático y el parasimpático. Los nervios simpáticos que controlan la actividad visceral proceden

Figura 7.6 • Visión inferior del cerebro, con la entrada y salida de los nervios craneales.



de las porciones torácica y lumbar de la médula espinal; los nervios parasimpáticos proceden del tronco encefálico y de la porción sacra de la médula espinal.

Desde un punto de vista fisiológico, no puede hacerse una generalización única que se aplique a la forma en que los sistemas nerviosos simpático y parasimpático controlan diferentes órganos corporales. En la mayor parte de los casos, los órganos viscerales están inervados por ambos sistemas, y cada uno de ellos tiene un efecto opuesto en un sistema de controles y equilibrios. El corazón, por ejemplo, está inervado por nervios simpáticos cuya excitación produce una aceleración del ritmo cardíaco, y también por nervios parasimpáticos cuya excitación produce un retardo del mismo. Cada sistema puede estimular o inhibir los órganos que inerva. En otros casos, los órganos son controlados de forma predominante o exclusiva por uno de los dos sistemas. Una función vital del sistema nervioso autónomo es el mantenimiento de la homeostasia (estado estable de equilibrio) y la adaptación del organismo animal a su medio ambiente externo. La homeostasia es el estado de equilibrio de las funciones corporales conseguido por un proceso activo; el control de la temperatura corporal, del agua y de los electrolitos son ejemplos de procesos homeostáticos.

Desde el punto de vista farmacológico, no hay un neurotransmisor único asociado a funciones simpáticas o parasimpáticas, como se creyó en tiempos. La antigua creencia de que la acetilcolina era el transmisor predominante del sistema autónomo tuvo que abandonarse cuando se encontraron nuevas clases de neurotransmisores y neuromoduladores (p. ej., dopamina, serotonina, purinas y diversos neuropéptidos).

Recientemente, los científicos han resucitado el enfoque conductual del sistema nervioso autónomo. El sistema nervioso autónomo participa en la reacción instintiva de lucha o huida,

Tabla 7.1 • Nombres y principales funciones de los pares craneales.

Nervio	Conduce impulsos	Funciones
I. Olfatorio	De la nariz al cerebro	Sentido del olfato
II. Óptico	Del ojo al cerebro	Visión
III. Motor ocular común	Del cerebro a los músculos del ojo	Movimientos oculares
IV. Patético	Del cerebro a los músculos externos del ojo	Movimientos oculares
V. Trigémino (o trifacial)	De la piel y membranas mucosas de la cabeza y de los dientes al cerebro; también del cerebro a los músculos de la masticación	Sensibilidad de la cara, cuero cabelludo y dientes; movimientos de la masticación
VI. Motor ocular externo	Del cerebro a los músculos externos del ojo	Vuelve los ojos hacia fuera
VII. Facial	De las papilas gustativas de la lengua al cerebro; del cerebro a los músculos de la cara	Sentido del gusto; contracción de los músculos de la expresión facial
VIII. Estato acústico	Del oído al cerebro	Audición; sentido del equilibrio
IX. Glosofaríngeo	De la garganta y las papilas gustativas de la lengua al cerebro; también del cerebro a los músculos de la garganta y glándulas salivales	Sensibilidad de la garganta, gusto, movimientos de la deglución, secreción de saliva
X. Vago	De la garganta, laringe y órganos de las cavidades torácica y abdominal al cerebro; también del cerebro a los músculos de la garganta y a los órganos de las cavidades torácica y abdominal	Sensibilidad de la garganta, de la laringe y de los órganos torácicos y abdominales; deglución, producción de la voz, reducción de la frecuencia cardíaca, aceleración del peristaltismo
XI. Espinal	Del cerebro a determinados músculos del hombro y del cuello	Movimientos del hombro; movimientos de giro de la cabeza
XII. Hipogloso	Del cerebro a los músculos de la lengua	Movimientos de la lengua

todavía presente en el ser humano, que constituye en esencia la base de las reacciones fisiológicas causadas por el estrés. Las interacciones entre el sistema nervioso y las funciones inmunológicas son posibles a través del sistema nervioso autónomo. Las emociones que tienen su origen en el sistema nervioso autónomo pueden expresarse a través de los músculos esqueléticos.

El control autónomo de los músculos lisos

Los músculos de las vísceras, exceptuando los del corazón, son músculos lisos. El músculo cardíaco tiene características de músculo esquelético y liso al mismo tiempo. Al igual que los músculos esqueléticos, los músculos lisos contienen también las dos proteínas actina y, en menor proporción, miosina.

A diferencia de los músculos esqueléticos, no presentan la organización regular en sarcolemas, la unidad contráctil de la fibra muscular. El corazón tiene la singularidad de que puede generar actividad miógena, es decir, incluso después de haberse seccionado sus inervaciones neurales, puede contraerse y relajarse durante varias horas por sí mismo.

El acoplamiento neuromuscular en los músculos lisos es diferente al de los músculos esqueléticos. En los músculos esqueléticos, la unión neuromuscular es la conexión entre el nervio y las fibras musculares. En el músculo liso no hay unión neuromuscular; las terminaciones nerviosas entran en el músculo, y se extienden en todas direcciones. Por tanto, los acontecimientos eléctricos en el interior del músculo liso son mucho más lentos que en los músculos esqueléticos. Finalmente, el músculo liso tiene la característica exclusiva de presentar contracciones espontáneas, como las mostradas por el intestino. En gran parte, el sistema nervioso autónomo regula la actividad espontánea de los músculos lisos.

Los componentes centrales del sistema nervioso autónomo

El principal papel del sistema nervioso autónomo es regular la actividad de los músculos lisos, del corazón, de las glándulas del aparato digestivo, de las glándulas sudoríparas y de las suprarrenales y otras glándulas endocrinas. El sistema nervioso autónomo tiene un componente central, el hipotálamo, situado en la base del cerebro, donde se integran muchas funciones autónomas. Y lo que es más importante, los componentes centrales del sistema nervioso autónomo participan directamente en la regulación de los impulsos biológicos (regulación de la temperatura, del hambre, de la sed, del impulso sexual, de la micción, de la defecación y otros), la motivación, la emoción y, en gran medida, de funciones "psicológicas" como el estado de ánimo, la afectividad y los sentimientos.

Sistema neuroendocrino

Las glándulas son los órganos del sistema endocrino. Se llaman glándulas endocrinas porque liberan sus mensajes químicos en el interior del organismo, directamente a la circulación sanguínea (a diferencia de las glándulas exocrinas, como las glándulas sudoríparas, cuyas secreciones aparecen en la superficie externa del cuerpo). El sistema endocrino proporciona un control lento pero duradero de órganos y tejidos, a través de mensajeros químicos llamados hormonas. Las hormonas son los principales reguladores del metabolismo corporal. Sin embargo, debido a las íntimas conexiones entre los sistemas nerviosos central, periférico y autónomo, el *sistema neuroendocrino* —un término que engloba estas complejas conexiones— se considera actualmente un potente modificador de la estructura y función del cuerpo y del comportamiento humanos.

Las hormonas se han definido como mensajeros químicos que son liberados de las células a la circulación sanguínea para ejercer su acción sobre células efectoras situadas a cierta distancia. Hasta hace poco, las hormonas se distinguían de los neurotransmisores, comentados anteriormente. Estos últimos son mensajeros químicos liberados por las neuronas en una sinapsis entre las terminales nerviosas y otra neurona o un efector (músculo o glándula). Sin embargo, con el descubrimiento de que neurotransmisores clásicos, como la dopamina, pueden actuar también como hormonas, la distinción entre neurotransmisores y hormonas está cada vez menos clara. Por tanto, basándose en consideraciones puramente anatómicas, las hormonas que proceden de células nerviosas pueden llamarse neurohormonas. Desde un punto de vista funcional, el sistema nervioso puede considerarse un verdadero sistema neurosecretor.

Tabla 7.2 • Agrupación de los efectos neurotóxicos para reflejar su potencia relativa en el establecimiento de la neurotoxicidad.

Nivel	Grupo	Explicación/Ejemplos
6	Alteraciones morfológicas	Comprenden muerte celular y axonopatía, así como alteraciones morfológicas subcelulares.
5	Alteraciones neurológicas	Abarcan hallazgos anómalos en las exploraciones neurológicas en individuos concretos.
4	Alteraciones fisiológicas/del comportamiento	Comprenden hallazgos experimentales en grupos de animales o seres humanos, como variaciones de los potenciales evocados y los EEG o alteraciones en las pruebas psicológicas y del comportamiento.
3	Alteraciones bioquímicas	Incluyen alteraciones de importantes parámetros bioquímicos (p. ej., nivel del transmisor, contenido de proteína-AFG (proteína ácida fibrilar glial) o actividades enzimáticas).
2 ¹	Síntomas subjetivos irreversibles	Síntomas subjetivos. Ausencia de indicios de anomalías en las exploraciones neurológica, psicológica o cualquier otra exploración médica.
1 ¹	Síntomas subjetivos reversibles	Síntomas subjetivos. Ausencia de indicios de anomalías en las exploraciones neurológica, psicológica o cualquier otra exploración médica.

¹ Solo en seres humanos.

Fuente: Modificado de Simonsen y cols. 1994.

El hipotálamo controla las funciones endocrinas a través de una conexión con la hipófisis (también llamada glándula pituitaria, una diminuta glándula situada en la base del cerebro). Hasta mediados de los 50, las glándulas endocrinas se consideraban un sistema diferente, gobernado por la hipófisis, a menudo llamada la "glándula maestra". En aquel momento se formuló una hipótesis neurovascular que establecía el papel funcional de factores hipotalámicos/hipofisarios en el control de la función endocrina. Según esta visión, el hipotálamo endocrino proporciona la vía neuroendocrina final común en el control del sistema endocrino. Hoy en día está claramente demostrado que el propio sistema endocrino es regulado por el sistema nervioso central y por las aferencias endocrinas. Por tanto, *neuroendocrinología* es actualmente el término adecuado para describir la especialidad que estudia las funciones integradas recíprocas de los sistemas nervioso y endocrino en el control de los procesos fisiológicos.

A medida que aumenta nuestro conocimiento sobre la neuroendocrinología, desaparecen las divisiones originales. El hipotálamo, situado encima de la hipófisis y conectado a ella, es la conexión entre los sistemas nervioso y endocrino, y muchas de sus células nerviosas llevan a cabo funciones secretoras. También está conectado con otras regiones importantes del cerebro, como el rinencéfalo (la corteza primitiva originalmente asociada a la olfacción o sentido del olfato) y el sistema límbico, asociado a las emociones. Es en el hipotálamo donde se producen las hormonas liberadas por la hipófisis posterior. El hipotálamo produce también sustancias que reciben el nombre de hormonas liberadoras e inhibidoras. Estas actúan sobre la adenohipofisis para que aumente o inhiba la producción de hormonas de la hipófisis anterior, que actúan sobre glándulas situadas en otros lugares (tiroides, corteza suprarrenal, ovarios, testículos y otras).

AGENTES QUÍMICOS NEUROTOXICOS

Peter Arlien-Søborg y Leif Simonsen

Definición de neurotoxicidad

Se entiende por *neurotoxicidad* la capacidad de inducir efectos adversos en el sistema nervioso central, los nervios periféricos o los órganos de los sentidos. Se considera que un producto químico es neurotóxico cuando es capaz de inducir un patrón constante de disfunción neural o cambios en la química o la estructura del sistema nervioso.

Por lo general, la neurotoxicidad se manifiesta como un continuo de síntomas y efectos que dependen de la naturaleza del producto químico, de la dosis, de la duración de la exposición y de las características del individuo expuesto. La gravedad de los efectos observados, así como los indicios de neurotoxicidad, aumentan del nivel 1 hasta el 6, mostrados en la Tabla 7.2. Las exposiciones a sustancias químicas neurotóxicas de corta duración o a dosis bajas pueden causar síntomas subjetivos como cefaleas y mareos, pero el efecto suele ser reversible. A medida que aumenta la dosis, pueden aparecer alteraciones neurológicas, y eventualmente producirse alteraciones morfológicas irreversibles. El grado de disfunción necesario para suponer la neurotoxicidad de un producto químico es un tema discutido. Según la definición, se considera un patrón constante de disfunción neural o de alteraciones de la química o la estructura del sistema nervioso si existen pruebas documentadas de efectos persistentes en los niveles 3, 4, 5 ó 6 de la Tabla 7.2. Estos niveles reflejan el peso de las pruebas proporcionadas por diferentes signos de neurotoxicidad. Las sustancias neurotóxicas comprenden elementos naturales como el plomo, el mercurio y el manganeso; compuestos biológicos, como la tetrodotoxina (del pez globo, un manjar japonés) y el ácido domoico (de mejillones contaminados), y compuestos sintéticos, como muchos pesticidas, disolventes industriales y monómeros.

Figura 7.7 • Efectos neurológicos y comportamentales de la exposición a agentes químicos neurotóxicos.

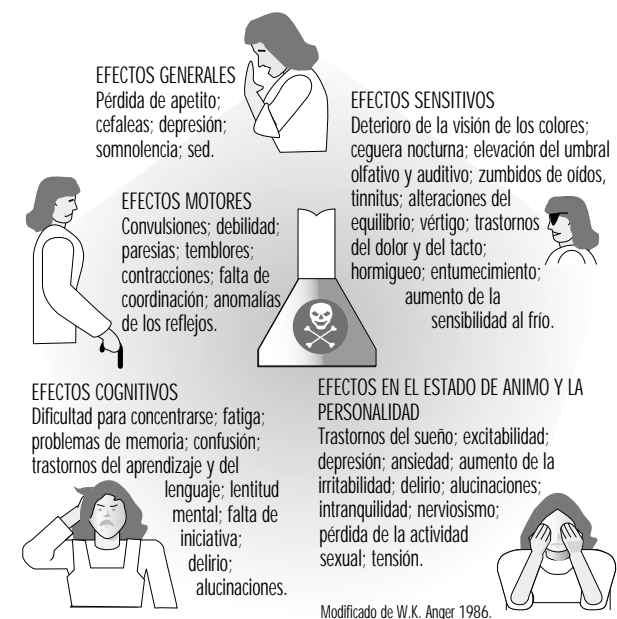


Tabla 7.3 • Gases asociados a efectos neurotóxicos.

Producto químico	Ejemplos de fuentes de exposición	Selección de industrias con riesgo	Efectos ¹
Anhidrido carbónico (CO ₂)	Soldadura; fermentación; fabricación, almacenamiento y uso de hielo seco	Industria metalúrgica; minería; fábricas de cervezas	M: Vasodilatación A: Cefaleas; disnea; temblor; pérdida de conciencia C: Prácticamente ninguno
Monóxido de carbono (CO)	Reparación de coches; soldadura; fundición de metales; conductores; bomberos	Industria metalúrgica; minería; transportes; centrales eléctricas	M: Privación de oxígeno A: Cefaleas; somnolencia; pérdida de conciencia
Acido sulfhídrico (H ₂ S)	Fumigación de invernaderos; abonos; pescadores; descarga de pescado; manipulación de alcantarillado	Agricultura; pesca; trabajo en alcantarillas	M: Bloqueo del metabolismo oxidativo A: Pérdida de conciencia C: Encefalopatía
Cianuro (HCN)	Electrosoldadura; galvanoplastia con níquel; cobre y plata; fumigación de barcos, casas, alimentos y suelos de invernaderos	Industria metalúrgica; industrias químicas; viveros; minería; fábricas de gas	M: Bloqueo de enzimas respiratorias A: Disnea; descenso de la tensión arterial; convulsiones; pérdida de conciencia; muerte C: Encefalopatía; ataxia; neuropatía (p.ej., después de comer cavasava) Alteración profesional incierta
Oxido nitroso (N ₂ O)	Anestesia general durante cirugía; narcosis ligera en asistencia dental y parto	Hospitales (anestesia); dentistas; comadronas	M: Alteración aguda de la membrana de la célula nerviosa; degeneración de células nerviosas después de exposición prolongada A: Mareos; somnolencia; pérdida de conciencia C: Entumecimiento de los dedos de manos y pies; disminución de la coordinación; encefalopatía

¹ M: mecanismo; A: efectos agudos; C: efectos crónicos.

Neuropatía: disfunción de fibras nerviosas periféricas motoras y sensitivas.

Encefalopatía: disfunción cerebral debida a deterioro generalizado del cerebro.

Ataxia: deterioro de la coordinación motora.

En Estados Unidos, existen entre 50.000 y 100.000 productos químicos comercializados, y cada año se someten a evaluación entre 1.000 y 1.600 nuevas sustancias químicas. Se sospecha que más de 750 sustancias y varias clases o grupos de compuestos químicos son neurotóxicos (O'Donoghue 1985), aunque nunca se han estudiado las propiedades neurotóxicas de la mayor parte

de ellos. La mayoría de los productos químicos neurotóxicos conocidos en la actualidad se han identificado por informes de casos o por accidentes.

Aunque los productos químicos neurotóxicos a menudo se fabrican para usos concretos, la exposición puede tener su origen en varias fuentes: uso casero, en la agricultura y en

Tabla 7.4 • Metales y sus compuestos inorgánicos asociados a neurotoxicidad.

Producto químico	Ejemplos de fuentes de exposición	Selección de industrias con riesgo	Efectos ¹
Plomo	Fundición; soldadura; molienda; reparaciones; vidriado; plastificado	Metalurgia; minería; fábricas de acumuladores; reparación de coches; astilleros; trabajadores del vidrio; cerámica; alfarería; plásticos	M: Deterioro del metabolismo oxidativo de células nerviosas y glia A: Dolor abdominal; cefaleas; encefalopatía; convulsiones C: Encefalopatía; polineuropatía, incluida mano péndula
Mercurio elemental	Electrólisis; instrumentos eléctricos (giroscopio; manómetro; termómetro; pilas; bombillas eléctricas; tubos, etc.); empastes de amalgama	Plantas de cloroalcalinos; minería; electrónica; dentistas; producción de polímeros; industria papelera y de la celulosa	M: Deterioro en varios lugares de las células nerviosas A: Inflamación pulmonar; cefaleas; trastornos del lenguaje C: Inflamación de las encías; pérdida de apetito; encefalopatía; temblor; irritabilidad
Calomel Hg ₂ Cl ₂		Laboratorios	A: Toxicidad aguda baja, efectos tóxicos crónicos, véase más arriba
HgCl ₂ sublimado	Desinfección	Hospitales; clínicas; laboratorios	M: Degeneración renal tubular y glomerular aguda. Muy tóxico incluso en dosis orales pequeñas, letal hasta 30 mg/kg de peso C: Véase más arriba.
Manganeso	Fundición (aleación de acero); corte; soldadura de acero; pilas	Minas de manganeso; producción de acero y aluminio; industria metalúrgica; producción de pilas; industrias químicas; fábricas de ladrillos	M: Desconocido, posibles cambios de dopamina y catecolaminas en los ganglios basales del centro del cerebro A: Disforia C: Encefalopatía, incluido parkinsonismo; psicosis; pérdida de apetito; irritabilidad; cefaleas; debilidad
Aluminio	Metalurgia; molienda; pulimentado	Industria del metal	M: Desconocido C: Posiblemente encefalopatía

¹ M: mecanismo; A: efectos agudos; C: efectos crónicos. Neuropatía: disfunción de fibras nerviosas periféricas motoras y sensitivas. Encefalopatía: disfunción cerebral debido a un deterioro generalizado del cerebro.

Tabla 7.5 • Monómeros neurotóxicos.

Compuesto	Ejemplos de fuentes de exposición	Selección de industrias con riesgo	Efectos ¹
Acrilamida	Trabajadores expuestos al monómero	Producción de polímeros; túneles y perforaciones	M: Deterioro del transporte axonal C: Polineuropatía; mareos; temblores y ataxia
Acrilonitrilo	Accidentes en laboratorios e industrias; fumigación de casas	Producción de polímeros y caucho; síntesis de productos químicos	A: Hiperexcitabilidad; salivación; vómitos; cianosis; ataxia; dificultad para respirar
Disulfuro de carbono	Producción de caucho y rayón viscoso	Industrias de caucho y rayón viscoso	M: Es probable un deterioro del transporte axonal y de la actividad enzimática C: Neuropatía periférica; encefalopatía; cefaleas; vértigo; trastornos gastrointestinales
Estireno	Producción de plásticos reforzados con vidrio; fabricación y transporte de monómeros; uso de resinas y baños que contienen estireno	Industrias químicas; producción de fibra de vidrio; industria de los polímeros	M: Desconocido A: Depresión del sistema nervioso central; cefaleas C: Polineuropatía; encefalopatía; pérdida de audición
Viniltolueno	Producción de resinas; compuestos insecticidas	Industrias de productos químicos y polímeros	C: Polineuropatía; reducción de la velocidad de conducción nerviosa motora

¹ M: mecanismo; A: efectos agudos; C: efectos crónicos.

Neuropatía: disfunción de las fibras nerviosas periféricas motoras y sensitivas.

Encefalopatía: disfunción cerebral debido a deterioro generalizado del cerebro.

Ataxia: deterioro de la coordinación motora.

industrias, agua potable contaminada, etc. En consecuencia, las ideas preconcebidas sobre qué compuestos neurotóxicos cabe esperar encontrar en determinadas profesiones deben contemplarse con cautela, y deben consultarse las referencias siguientes como posibles ejemplos que incluyen algunos de los productos químicos neurotóxicos más comunes (Arlie-Søborg 1992; O'Donoghue 1985; Spencer y Schaumburg 1980; OMS 1978).

Síntomas de neurotoxicidad

Por lo general, el sistema nervioso reacciona de forma bastante estereotipada ante la exposición a sustancias neurotóxicas (Figura 7.7). A continuación se exponen algunos síndromes típicos.

Polineuropatía

Se produce por una alteración de la función motora y sensitiva que origina debilidad muscular; la paresia suele ser más intensa a nivel periférico, en las extremidades superiores e inferiores (manos y pies). Antes o al mismo tiempo pueden producirse parestesias (hormigueo o entumecimiento de los dedos de manos y pies). Esto puede provocar dificultades para caminar o para la coordinación fina de las manos y sus dedos. Algunos metales pesados, disolventes y pesticidas, entre otros productos químicos, pueden ocasionar este síndrome, aunque el mecanismo tóxico de estos compuestos pueda ser totalmente diferente.

Encefalopatía

Esta enfermedad se debe a una alteración difusa del cerebro, y puede provocar fatiga; deterioro del aprendizaje, de la memoria y de la capacidad de concentración; ansiedad, depresión, aumento de la irritabilidad e inestabilidad emocional. Estos síntomas pueden ser indicativos de un trastorno degenerativo difuso precoz del cerebro, y también de una encefalopatía tóxica crónica profesional. A menudo, puede encontrarse también una mayor frecuencia de cefaleas, mareos, alteraciones del patrón del sueño y disminución de la actividad sexual desde las etapas precoces de la enfermedad. Estos síntomas pueden aparecer después de una exposición prolongada de bajo nivel a varios productos químicos diferentes, como disolventes, metales pesados o ácido sulfhídrico, y también se observan en varios trastornos causantes de demencia no relacionados con el trabajo. En algunos casos pueden encontrarse síntomas neurológicos más concretos

(p. ej., parkinsonismo con temblor, rigidez de los músculos y lentitud de los movimientos, o síntomas cerebelosos como temblor y disminución de la coordinación de los movimientos de las manos y de la marcha). Estos cuadros clínicos se observan después de la exposición a productos químicos concretos, como el manganeso o la MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) en el primer caso, y el tolueno o el mercurio en el segundo caso.

Gases

Una amplia variedad de productos químicos con estructuras químicas totalmente diferentes son gases a temperatura normal y tienen una neurotoxicidad demostrada (véase Tabla 7.3). Algunos de ellos son sumamente tóxicos incluso en dosis muy pequeñas, y se han utilizado como gases de guerra (fosgeno y cianuro); otros necesitan dosis más altas durante periodos más largos para originar síntomas (p. ej., anhídrido carbónico). Algunos se utilizan para la anestesia general (p. ej., óxido nitroso); otros son ampliamente utilizados en la industria y en productos para la desinfección (p. ej., formaldehído). Los primeros pueden inducir alteraciones irreversibles del sistema nervioso después de exposiciones repetidas de bajo nivel, mientras que los segundos sólo provocan aparentemente síntomas agudos. La exposición en habitaciones pequeñas con mala ventilación resulta particularmente arriesgada. Algunos de los gases son inodoros, lo que los hace especialmente peligrosos (p. ej., el monóxido de carbono). Como se muestra en la Tabla 7.3, algunos gases son componentes importantes en la producción industrial, mientras que otros son el resultado de una combustión incompleta o completa (p. ej., CO y CO₂, respectivamente). Esta situación se da en la minería, la siderurgia, centrales eléctricas, etc., pero también pueden encontrarse en hogares con ventilación insuficiente. Para el tratamiento es fundamental interrumpir la exposición y proporcionar aire fresco u oxígeno, y en los casos graves ventilación artificial.

Metales

Por regla general, la toxicidad de los metales aumenta con el peso atómico, resultando especialmente tóxicos el plomo y el mercurio. Los metales se encuentran habitualmente en la naturaleza en concentraciones bajas, pero en determinadas industrias se utilizan en grandes cantidades (véase Tabla 7.4), y pueden dar lugar a riesgos profesionales para los trabajadores. Además, se encuentran cantidades importantes de metales en las aguas residuales,

Tabla 7.6 • Disolventes orgánicos asociados a neurotoxicidad.

Producto químico	Ejemplos de fuentes de exposición	Selección de industrias con riesgo	Efectos ¹
Hidrocarburos clorados: tricloroetileno; 1,1,1-tricloroetano; tetracloroetileno	Desengrasado; galvanización; pintura; impresión; limpieza; anestesia general y ligera	Industria metalúrgica; industria gráfica; industria electrónica; limpiezas en seco; anestesiastas	M: Desconocido A: Síntomas prenárcóticos C: Encefalopatía; polineuropatía; afectación trigeminal (TRI); pérdida de audición
Cloruro de metileno	Extracción, incluida la extracción de cafeína; decapante de pinturas	Industria alimentaria; pintores; industria gráfica	M: Metabolismo → CO A: Síntomas prenárcóticos; coma C: Encefalopatía
Cloruro de metilo	Producción y reparación de frigoríficos	Producción de frigoríficos; industria del caucho; industria de los plásticos	M: Desconocidos A: Síntomas prenárcóticos; pérdida de conciencia; muerte C: Encefalopatía
Tolueno	Impresión; limpieza; desengrasado; galvanización; pintura; pintura con pistola	Industria gráfica; industria electrónica	M: Desconocido A: Síntomas prenárcóticos C: Encefalopatía; disfunción cerebelosa; polineuropatía; pérdida de audición; polineuropatía trastornos visuales
Xileno	Impresión; síntesis de anhídrido ftálico; pinturas; técnicas histológicas de laboratorio	Industria gráfica; industria de los plásticos; laboratorios de histología	M: Desconocido A: Síntomas prenárcóticos C: Encefalopatía; trastornos visuales; pérdida polineuropatía de audición
Estireno	Polimerización; moldeado	Industria de los plásticos; producción de fibra de vidrio	M: Desconocido A: Síntomas prenárcóticos C: Encefalopatía; polineuropatía; pérdida de audición
Hexacarbonos: n-hexano; metil butil cetona (MBK); metil etil cetona (MEK)	Encolado; impresión; revestimientos plásticos; pinturas; extracción	Industria del cuero y del calzado; industria gráfica; pintores; laboratorios	M: Deterioro del transporte axonal A: Síntomas prenárcóticos C: Polineuropatía; encefalopatía
Disolventes diversos: Freón 113	Producción y reparación de frigoríficos; limpieza en seco; desengrasado	Producción de frigoríficos; industria metalúrgica; industria electrónica; limpieza en seco	M: Desconocido A: Síntomas prenárcóticos leves C: Encefalopatía
Diétiléter; halotano	Anestésicos generales (personal de enfermería; médicos)	Hospitales; clínicas	M: Desconocido A: Síntomas prenárcóticos C: Encefalopatía
Disulfuro de carbono	Véase monómeros	Véase monómeros	Véase monómeros
Mezclas: aguarrás y diluyentes	Pintura; desengrasante; limpieza; impresión; impregnación; tratamiento superficial	Industria metalúrgica; industria gráfica; industria de la madera; pintores	M: Desconocido A: Síntomas prenárcóticos C: Encefalopatía

¹ M: mecanismo; A: efectos agudos; C: efectos crónicos.

Neuropatía: disfunción de fibras nerviosas periféricas motoras y sensitivas.

Encefalopatía: disfunción cerebral debida a deterioro generalizado del cerebro.

que pueden dar lugar a riesgos ambientales para quienes viven cerca de las industrias, pero también para los que están a mayor distancia de ellas. A menudo, los metales (o, por ejemplo, los compuestos de mercurio orgánicos) entran en la cadena alimentaria y se irán acumulando en peces, aves y animales, lo que representa un riesgo para los consumidores. La toxicidad y la forma en que el organismo procesa los metales puede depender de la estructura química. Los metales puros pueden ser absorbidos por inhalación o por contacto de vapores con la piel (mercurio) o partículas pequeñas (plomo), o por vía oral (plomo). Los compuestos de mercurio inorgánico (p. ej., HgCl₂) son absorbidos principalmente por la boca, mientras que los compuestos metálicos orgánicos (p. ej., tetraetilo de plomo) son absorbidos principalmente por inhalación o por contacto con la piel. La carga corporal puede reflejarse en cierto grado en la concentración del metal en la sangre o en la orina. Esta es la base del

control biológico. Para el tratamiento, hay que recordar que sobre todo el plomo se libera muy lentamente de los depósitos del organismo. La cantidad de plomo en los huesos sólo se reducirá normalmente en un 50 % a los 10 años. Esta liberación puede acelerarse utilizando agentes quelantes: BAL (dimercapto-1-propanol), Ca-EDTA o penicilamina.

Monómeros

Los monómeros constituyen un gran grupo heterogéneo de productos químicos reactivos utilizados para la síntesis química y la producción de polímeros, resinas y plásticos. Los monómeros comprenden compuestos aromáticos polihalogenados, como el *p*-clorobenceno y el 1,2,4-triclorobenceno; disolventes orgánicos no saturados, como el estireno y el viniltolueno, la acrilamida y compuestos relacionados, fenoles, ϵ -caprolactam y γ -aminobutir-olactam. En la Tabla 7.5 se enumeran algunos de los monómeros

Tabla 7.7 • Clasificación de pesticidas neurotóxicos comunes, exposición, efectos y síntomas asociados.

Compuesto	Ejemplos de fuentes de exposición	Selección de industrias con riesgo	Efectos ¹
Compuestos organofosforados: beomil; demeton; diclorvos; etil paratión; mevinfos; fosfolán; terbufos; malatión	Manipulación; tratamiento de cultivos; trabajo con cultivos tratados; trabajadores de muelles	Agricultura; silvicultura; productos químicos; jardinería	M: Inhibición de la acetilcolinesterasa A: Hiperactividad; parálisis neuromuscular; deterioro visual; dificultad para respirar; nerviosismo; debilidad; vómitos; convulsiones
Carbamatos: aldicarb; carbaril; carbofurano; propoxur			M: Axonopatía por neurotoxicidad diferida ² C: Polineuropatía; entumecimiento y hormigueo en los pies; debilidad muscular; trastornos sensitivos; parálisis
Organoclorados: aldrin; dieldrin; DDT; hendrín; heptaclor; lindano; metoxidor; mirex; toxafeno	Véase más arriba	Véase más arriba	A: Excitabilidad; aprensión; mareos; cefaleas; confusión; pérdida de equilibrio; debilidad; ataxia; temblores; convulsiones; coma C: Encefalopatía
Piretroides	Véase más arriba	Véase más arriba	M: Alteración del flujo de iones sodio a través de la membrana de la célula nerviosa A: Descarga repetida de la célula nerviosa; temblor; convulsiones
2,4-D	Herbicidas	Agricultura	C: Polineuropatía
Hidróxido de trietiltina	Tratamiento superficial; manipulación de madera tratada	Madera y derivados	A: Cefaleas; debilidad; parálisis; trastornos visuales C: Polineuropatía; efectos sobre el SNC
Bromuro de metilo	Fumigación	Invernaderos; insecticidas; fábricas de frigoríficos	M: Desconocido A: Trastornos visuales y del lenguaje; delirio; convulsiones C: Encefalopatía

¹ M: mecanismo; A: efectos agudos; C: efectos crónicos.

Neuropatía: disfunción de fibras nerviosas periféricas motoras y sensitivas.

Encefalopatía: disfunción cerebral debida a deterioro generalizado del cerebro.

Ataxia: deterioro de la coordinación motora.

² Principalmente fosfatos o fosfonatos.

neurotóxicos más utilizados, junto a su efecto sobre el sistema nervioso. La exposición profesional a monómeros neurotóxicos puede tener lugar en industrias que fabrican, transportan y utilizan productos químicos y plásticos. Durante la manipulación de polímeros que contienen monómeros y durante el moldeo en astilleros y en clínicas dentales, se produce una importante exposición a monómeros neurotóxicos. Tras la exposición a estos monómeros, se puede absorber por inhalación (p. ej., disulfuro de carbono y estireno) o por contacto con la piel (p. ej., acrilamida). Como los monómeros son un grupo heterogéneo de productos químicos, es probable que existan varios mecanismos diferentes de toxicidad, lo que se refleja en las diferencias en los síntomas (Tabla 7.5).

Disolventes orgánicos

Disolventes orgánicos es una denominación común para un gran grupo de más de 200 compuestos químicos lipófilos capaces de disolver grasas, aceites, ceras, resinas, goma, asfalto, filamentos de celulosa y materiales plásticos. Suelen ser líquidos a temperatura ambiente, con puntos de ebullición por debajo de 200 a 250°C, y se evaporan con facilidad. Se absorben principalmente a través de los pulmones, aunque algunos pueden atravesar también la piel. Debido a su carácter lipófilo, se distribuyen en órganos ricos en grasas. Por ello, se encuentran concentraciones elevadas en la grasa corporal, la médula ósea, el hígado y el cerebro, que pueden actuar también como reservorios. El coeficiente de distribución octanol/agua puede indicar si cabe esperar concentraciones altas en el cerebro. Todavía no se conoce el mecanismo de la toxicidad, pero se han apuntado varias posibilidades: bloqueo de

importantes enzimas en la degradación metabólica de la glucosa y, por tanto, reducción de la energía disponible para el funcionamiento neuronal; reducción de la formación de energía en las mitocondrias; alteraciones de las membranas neuronales que causan deterioro de la función de los canales iónicos; retardo del flujo axonal. El cloruro de metileno se metaboliza a CO, que bloquea el transporte de oxígeno en la sangre. Grandes grupos de trabajadores en una amplia variedad de profesiones sufren exposiciones a diario, o al menos frecuentemente (véase Tabla 7.6). En algunos países, el consumo de disolventes orgánicos ha descendido en algunas profesiones debido a las mejoras higiénicas y su sustitución (p. ej., pintores de brocha gorda, trabajadores de industrias gráficas, trabajadores del metal), mientras que en otras profesiones el patrón de la exposición ha cambiado, pero la cantidad total de disolventes orgánicos no se ha modificado. Por ejemplo, el tricloroetileno ha sido sustituido por el 1,1,1-tricloroetano y el freón. Así pues, los disolventes siguen siendo un problema de higiene importante en muchos lugares de trabajo. Las personas corren un riesgo especial cuando sufren las exposiciones en habitaciones pequeñas con escasa ventilación y con elevadas temperaturas, lo que aumenta la evaporación. El trabajo físico aumenta la absorción pulmonar de disolventes. En varios países (sobre todo en los nórdicos) se han concedido indemnizaciones a trabajadores que han desarrollado encefalopatía tóxica crónica después de exposiciones prolongadas de bajo nivel a disolventes.

Pesticidas

Pesticidas es una denominación genérica para todos los productos químicos utilizados para destruir grupos de plantas o animales

Tabla 7.8 • Otros productos químicos asociados a neurotoxicidad.

Producto químico	Ejemplos de fuentes de exposición	Selección de industrias con riesgo	Efectos ¹
Acido bórico	Soldaduras; flujos; conservación	Metal; vidrio	A: Delirio; convulsiones C: Depresión del SNC.
Disulfiram	Farmacéutica	Caucho	C: Fatiga; neuropatía periférica; somnolencia
Hexaclorofeno	Jabones antibacterianos	Químicas	C: Edema del SNC; lesión de nervios periféricos
Hidrazina	Agentes reductores	Química; ejército	A: Excitación; pérdida de apetito; temblor; convulsión
Fenol/Cresol	Antisépticos	Plásticos; resinas; productos químicos; hospitales; laboratorios	M: Desnaturaliza proteínas y enzimas A: Pérdida de reflejos; debilidad; temblor; sudoración; coma C: Pérdida de apetito; trastornos mentales; zumbidos en los oídos
Piridina	Desnaturalización del etanol	Química; textil	A: depresión del SNC; depresión mental; fatiga; pérdida de apetito C: Irritabilidad; trastornos del sueño; polineuropatía; visión doble
Tetraetilo de plomo	Aditivo de la gasolina	Química; transporte	C: Irritabilidad; debilidad; temblor; dificultades de visión
Arsina	Pilas; insecticidas; fundición	Fundición; fábricas de vidrio; cerámica; fábricas de papel	M: Deterioro de la función enzimática A: Disminución de la sensibilidad; parestias; convulsiones; coma C: Deterioro motor; ataxia; pérdida de la sensibilidad vibratoria; polineuropatía
Litio	Aditivo de aceites; farmacéutica	Petroquímica	A/C: Pérdida de apetito; zumbidos de oídos; visión borrosa; temblor; ataxia
Selenio	Fundición; producción de rectificadores; vulcanización; lubricante para cuchillas; antioxidantes	Electrónica; fábricas de vidrio; industria metalúrgica; industria del caucho	A: Delirio; anosmia C: Olor a ajo; polineuropatía; nerviosismo
Talio	Raticida	Vidrio; productos de vidrio	A: Pérdida de apetito; cansancio; somnolencia; sabor metálico; entumecimiento; ataxia
Telurio	Fundición; producción de caucho; catalizador	Metal; química; caucho; electrónica	A: Cefaleas; somnolencia; neuropatía C: Olor a ajo; sabor metálico; parkinsonismo; depresión
Vanadio	Fundición	Minería; siderurgia; industria química	A: Pérdida de apetito; zumbidos de oídos; somnolencia, temblor C: Depresión; temblor; ceguera

¹ M: mecanismo; A: efectos agudos; C: efectos crónicos.

Neuropatía: disfunción de las fibras nerviosas periféricas motoras y sensitivas.

Encefalopatía: disfunción cerebral debida a deterioro generalizado del cerebro.

Ataxia: trastorno de la coordinación motora.

que constituyen un peligro para la salud humana o que pueden causar pérdidas económicas. Se engloban en ella insecticidas, fungicidas, raticidas, fumigantes y herbicidas. Anualmente se utilizan en la agricultura en todo el mundo unos 2.500 millones de kilos de productos pesticidas, que contienen más de 600 componentes activos. Los pesticidas con organofosforados, carbamato y organoclorados, junto a los piretroides, los herbicidas clorofenoxidos y los compuestos de metales orgánicos utilizados como fungicidas tienen propiedades neurotóxicas (Tabla 7.7). Entre los numerosos productos químicos utilizados como raticidas, algunos (p. ej., estricnina, fosforo de zinc y talio) son también neurotóxicos. La exposición profesional a pesticidas neurotóxicos está asociada principalmente con trabajos agrícolas como la manipulación de pesticidas y el trabajo con cultivos tratados, aunque los exterminadores, los trabajadores en la fabricación y formulación de pesticidas, los trabajadores de carreteras y ferrocarriles y los de invernaderos, silvicultura y viveros, pueden tener también un riesgo importante de exposición a pesticidas

neurotóxicos. Los niños, que son una parte importante de la mano de obra en la agricultura, son especialmente vulnerables porque su sistema nervioso todavía no está completamente desarrollado. Los efectos agudos de los pesticidas están por lo general bien descritos, y se ven con frecuencia efectos duraderos tras la exposición repetida o exposiciones únicas a dosis altas (Tabla 7.7), aunque el efecto de la exposición subclínica repetida es incierto.

Otros productos químicos

Varios productos químicos diferentes que no pertenecen a ninguno de los grupos mencionados anteriormente poseen también neurotoxicidad. Algunos de ellos se utilizan como pesticidas, y también en distintos procesos industriales. Algunos tienen efectos neurotóxicos agudos y crónicos documentados; otros tienen efectos agudos evidentes, pero sus efectos crónicos apenas se han analizado. En la Tabla 7.8 se ofrecen ejemplos de estos productos químicos, de sus usos y sus efectos.

● MANIFESTACIONES DE INTOXICACION AGUDA Y CRONICA PRECOZ

Donna Mergler

Los conocimientos actuales de las manifestaciones a corto y largo plazo de la exposición a sustancias neurotóxicas proceden de estudios con animales de experimentación y de estudios de cámara humanos, de estudios epidemiológicos de trabajadores activos y jubilados o enfermos, de estudios e informes clínicos y también de catástrofes a gran escala, como las ocurridas en Bhopal, después de un escape de metilisocianato, y en Minamata por intoxicación con metilmercurio.

La exposición a sustancias neurotóxicas puede producir efectos inmediatos (agudos) o a largo plazo (crónicos). En ambos casos, los efectos pueden ser reversibles y desaparecer con el paso del tiempo tras la reducción o el cese de la exposición, u originar una lesión permanente irreversible. La gravedad del deterioro agudo y crónico del sistema nervioso dependerá de la dosis de la exposición, referida tanto a la cantidad como a la duración. Al igual que el alcohol y las drogas, muchas sustancias neurotóxicas pueden ser inicialmente excitantes, produciendo una sensación de bienestar o euforia y/o una aceleración de las funciones motoras; a medida que aumenta la dosis, ya sea en cantidad o en tiempo, estas mismas neurotoxinas deprimirán el sistema nervioso. De hecho, un gran número de sustancias neurotóxicas, que alteran la mente y deprimen el sistema nervioso central, inducen narcosis (un estado de estupor o insensibilidad).

Intoxicación aguda

Los efectos agudos reflejan la respuesta inmediata a la sustancia química. La gravedad de los síntomas y los trastornos resultantes dependen de la cantidad que llegue al sistema nervioso. Con exposiciones leves, los efectos agudos son leves y transitorios, y desaparecen al cesar la exposición. Cefaleas, cansancio, mareos, dificultad para concentrarse, sensación de embriaguez, euforia, irritabilidad, vértigo y disminución de los reflejos son los tipos de síntomas experimentados durante la exposición a productos químicos neurotóxicos. Aunque estos síntomas son reversibles, cuando la exposición se repite día tras día, los síntomas también

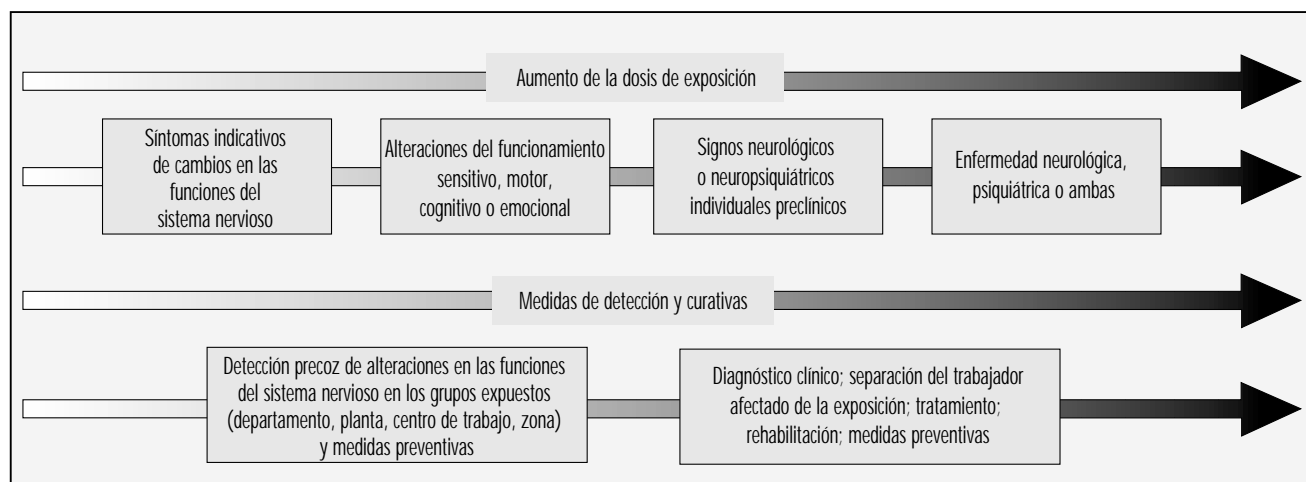
recurren. Además, como la sustancia neurotóxica no es eliminada inmediatamente del organismo, los síntomas persisten después del trabajo. Los síntomas comunicados en un determinado puesto de trabajo son un buen reflejo de interferencia química con el sistema nervioso y deben considerarse un signo de aviso de posible exposición excesiva; deben instaurarse medidas preventivas para reducir los niveles de exposición.

Si la exposición es muy elevada, como puede suceder en casos de fugas, escapes, explosiones y otros accidentes, los síntomas y signos de intoxicación son debilitantes (cefaleas intensas, confusión mental, náuseas, mareos, incoordinación, visión borrosa, pérdida de conciencia); si la exposición es lo bastante alta, los efectos pueden ser duraderos, conduciendo posiblemente al coma y la muerte.

Los trastornos agudos relacionados con pesticidas son un fenómeno común entre los agricultores de países productores de alimentos, en los que se utilizan grandes cantidades de sustancias tóxicas como insecticidas, fungicidas, nematocidas y herbicidas. Organofosfatos, carbamatos, organoclorados, piretro, piretrina, paraquat y diquat son algunas de las principales clases de pesticidas; sin embargo, existen miles de formulaciones, que contienen cientos de principios activos. Algunos pesticidas, como el maneb, contienen manganeso, mientras que otros se disuelven en disolventes orgánicos. Además de los síntomas antes mencionados, la intoxicación aguda por organofosfatos y carbamatos puede ir acompañada de sialorrea, incontinencia, convulsiones, sacudidas musculares, diarrea y trastornos de la visión, así como dificultad respiratoria y taquicardia; estos síntomas se deben a un exceso del neurotransmisor acetilcolina, que se produce cuando estas sustancias atacan a una enzima llamada colinesterasa. La colinesterasa en sangre disminuye proporcionalmente al grado de intoxicación aguda por organofosfatos o carbamatos.

Con algunas sustancias, como los pesticidas organofosforados y el monóxido de carbono, exposiciones agudas de alto nivel pueden causar un efecto nocivo retardado en determinadas partes del sistema nervioso. Con el primero, pueden producirse entumecimiento y hormigueo, debilidad y pérdida del equilibrio algunas semanas después de la exposición, mientras que con el último puede tener lugar un deterioro neurológico retardado, con síntomas de confusión mental, ataxia, incoordinación motora y paresias. La repetición de episodios agudos de

Figura 7.8 • Espectro del deterioro de salud con el aumento de la dosis.



exposición a niveles altos de monóxido de carbono se ha asociado a parkinsonismo en épocas tardías de la vida. Es posible que exposiciones elevadas a determinados productos químicos neurotóxicos puedan ir asociadas a un mayor riesgo de trastornos neurodegenerativos en épocas posteriores de la vida.

Intoxicación crónica

El reconocimiento de los peligros de los productos químicos neurotóxicos ha llevado a muchos países a reducir los niveles de exposición permisibles. Sin embargo, para la mayoría de éstos productos todavía se desconoce el nivel con el que no se producirán efectos adversos tras la exposición prolongada. La exposición repetida a niveles bajos o medios de sustancias neurotóxicas durante muchos meses o años puede alterar las funciones del sistema nervioso de forma insidiosa y progresiva. La interferencia continua con los procesos moleculares y celulares hace que las funciones neurofisiológicas y psicológicas experimenten lentas alteraciones, que inicialmente pueden pasar inadvertidas debido a la existencia de grandes reservas en los circuitos del sistema nervioso, por lo que en las primeras etapas el daño puede compensarse mediante nuevos aprendizajes.

Por lo tanto, la lesión inicial del sistema nervioso no va necesariamente acompañada de trastornos funcionales y puede ser reversible. Sin embargo, a medida que el daño progresa, los síntomas y signos, a menudo de naturaleza inespecífica, se hacen evidentes y es posible que los individuos soliciten atención médica. Finalmente, el deterioro puede llegar a ser tan grave que se manifieste un síndrome clínico evidente, generalmente irreversible.

En la Figura 7.8 se esquematiza el deterioro continuado de la salud asociado a la exposición a sustancias neurotóxicas. La progresión de la disfunción neurotóxica depende tanto de la duración como de la concentración de la exposición (dosis), y pueden influir en ella otros factores del lugar de trabajo, el estado de salud y la sensibilidad de cada persona y el estilo de vida, especialmente el consumo de alcohol y la exposición a sustancias neurotóxicas utilizadas en actividades de ocio, como las colas utilizadas para el montaje de muebles o la construcción de maquetas de plástico, las pinturas y los disolventes de pintura.

Para la identificación de enfermedades relacionadas con neurotoxinas en cada trabajador se adoptan diferentes estrategias, así como para la vigilancia del deterioro precoz del sistema nervioso en trabajadores activos. El diagnóstico clínico se basa en una constelación de signos y síntomas, junto a la historia médica y de exposición de un individuo; deben descartarse de forma sistemática otras etiologías distintas a la exposición. Para la vigilancia del deterioro precoz en los trabajadores activos, es importante un retrato colectivo de la disfunción. Lo más frecuente es que el patrón de disfunción observado para el grupo sea similar al patrón de deterioro clínico observado en la enfermedad. Es algo parecido a sumar las alteraciones leves precoces para obtener un cuadro de lo que está sucediendo en el sistema nervioso. El patrón o perfil de la respuesta global precoz da una indicación de la especificidad y el tipo de acción de la sustancia o mezcla neurotóxica concreta. En lugares de trabajo con exposición potencial a sustancias neurotóxicas, la vigilancia sanitaria de grupos de trabajadores puede resultar especialmente útil para la prevención y la adopción de medidas en el lugar de trabajo que eviten el desarrollo de una enfermedad más grave (véase la Figura 7.9). Estudios realizados en lugares de trabajo de todo el mundo con trabajadores activos expuestos a sustancias neurotóxicas concretas, o a mezclas de varios productos químicos, han proporcionado información valiosa sobre las manifestaciones precoces de disfunción del sistema nervioso en grupos de trabajadores expuestos.

Figura 7.9 • Prevención de la neurotoxicidad laboral.

Un trabajador no expuesto a una sustancia neurotóxica nunca presentará efectos adversos neurotóxicos sobre la salud. Una exposición nula supone una protección total frente a los efectos neurotóxicos. Esta es la esencia de todas las medidas preventivas primarias.



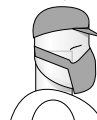
PRUEBAS DE TOXICIDAD

Cuando se introducen nuevos compuestos químicos en un lugar de trabajo y en entornos profesionales ya debe haberse estudiado su neurotoxicidad. La inexistencia de estudios de toxicidad previos a la comercialización puede originar el contacto con los trabajadores, con posibles efectos adversos graves sobre la salud. La introducción de la metil n-butil cetona en un centro de trabajo en Estados Unidos es un ejemplo clásico de los posibles riesgos de la introducción de productos neurotóxicos no ensayados en el lugar de trabajo (Spencer y Schaumburg 1980).



CONTROLES TÉCNICOS

Los controles técnicos (p. ej., sistemas de ventilación, instalaciones de producción cerradas) son el mejor medio para mantener las exposiciones de los trabajadores por debajo de los límites de exposición permisibles. Lo ideal es el uso de procesos químicos cerrados que impidan la liberación de cualquier producto tóxico al medio ambiente del centro de trabajo. Si esto no es posible, son útiles los sistemas de ventilación cerrados que extraen los vapores del aire ambiental y están diseñados para alejar el aire contaminado de los trabajadores, siempre que estén bien diseñados, mantenidos adecuadamente y bien manejados.



EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL

En situaciones en las que no se dispone de controles técnicos para reducir el contacto de los trabajadores con productos neurotóxicos, debe facilitarse equipo de protección personal. Dada la cantidad de productos neurotóxicos presentes en los lugares de trabajo, y las diferentes vías de exposición según el centro y las condiciones de trabajo, habrá que seleccionar cuidadosamente el tipo de equipo de protección personal para cada situación. Por ejemplo, el plomo puede ejercer su toxicidad al respirar partículas de polvo cargadas o al ingerirlas con los alimentos o el agua. Por tanto, el equipo de protección personal debe proteger frente a ambas vías de exposición. Ello implicaría un equipo de protección respiratoria y la adopción de medidas de higiene personal para evitar el consumo de alimentos o bebidas contaminados por plomo. Para muchos productos neurotóxicos (como los disolventes industriales), la absorción de la sustancia por la piel intacta es una vía principal de exposición. Por tanto, habrá que proporcionar guantes impermeables, delantales y demás material oportuno para impedir la absorción cutánea. Estas medidas se añadirían a los controles técnicos o al equipo de protección respiratoria personal. Es necesaria una planificación detenida para adaptar el equipo de protección personal al trabajo concreto que se vaya a realizar.

CONTROLES ADMINISTRATIVOS



Los controles administrativos consisten en los esfuerzos de la empresa para reducir los peligros del lugar de trabajo a través de la planificación, la formación, la rotación de los trabajadores en los puestos de trabajo, los cambios en los procesos de producción y la sustitución de productos (Urie 1992), así como la observancia estricta de todas las normas existentes.



DERECHOS DE INFORMACIÓN DE LOS TRABAJADORES

Mientras que la empresa tiene la responsabilidad de facilitar un lugar de trabajo o una experiencia de trabajo que no sea dañina para la salud de los trabajadores, éstos tienen la responsabilidad de seguir las normas del centro que están pensadas para su protección. Los trabajadores han de conocer qué medidas deben adoptar para protegerse. Esto significa que tienen derecho a conocer la neurotoxicidad de las sustancias con las que entran en contacto y las medidas que pueden adoptar para protegerse.



VIGILANCIA DE LA SALUD DEL TRABAJADOR

Cuando las condiciones lo permitan, los trabajadores deben ser sometidos a exploraciones médicas periódicas. La vigilancia de la salud del trabajador consiste en la realización periódica de una evaluación por parte de médicos del trabajo u otros especialistas. En el caso de trabajadores que entran en contacto con sustancias neurotóxicas conocidas, los médicos deben conocer los efectos de dicha exposición. Por ejemplo, las exposiciones de bajo nivel a muchos disolventes orgánicos producirán síntomas de fatiga, trastornos del sueño, cefaleas y trastornos de la memoria. Ante dosis elevadas de plomo, serían signos indicativos de toxicidad la mano péndula y los trastornos nerviosos periféricos. Cualquier signo y síntoma de intoxicación neurotóxica debería llevar al cambio del trabajador a una zona libre de productos neurotóxicos, y a adoptar medidas para reducir los niveles de dicha sustancia en el lugar de trabajo.

Barry L. Johnson

Tabla 7.9 • Lista de control de las síntomas crónicos.

Síntomas experimentados en el último mes
1. ¿Se ha cansado con más facilidad de lo esperado para el tipo de actividad que realiza?
2. ¿Se ha sentido mareado o con vértigo?
3. ¿Ha tenido dificultades para concentrarse?
4. ¿Se ha sentido confuso o desorientado?
5. ¿Ha tenido problemas para recordar cosas?
6. ¿Han notado sus familiares que tiene problemas para recordar las cosas?
7. ¿Ha tenido que anotar las cosas para recordarlas?
8. ¿Ha notado dificultades para entender lo que dicen los periódicos?
9. ¿Se ha sentido irritable?
10. ¿Se ha sentido deprimido?
11. ¿Ha notado palpitaciones del corazón incluso cuando no estaba haciendo ejercicio?
12. ¿Ha tenido convulsiones?
13. ¿Ha dormido más de lo habitual?
14. ¿Ha tenido dificultades para conciliar el sueño?
15. ¿Se ha sentido molesto por falta de coordinación o pérdida del equilibrio?
16. ¿Ha notado pérdida de fuerza muscular en las piernas o los pies?
17. ¿Ha notado pérdida de fuerza muscular en los brazos o las manos?
18. ¿Ha tenido dificultades para mover los dedos de las manos o para coger cosas?
19. ¿Ha notado entumecimiento y hormigueo en los dedos de las manos de más de un día de duración?
20. ¿Ha notado entumecimiento y hormigueo en los dedos de los pies de más de un día de duración?
21. ¿Ha tenido cefaleas al menos una vez a la semana?
22. ¿Ha tenido dificultades para conducir del trabajo a su casa porque se haya sentido mareado o cansado?
23. ¿Se ha sentido "eufórico" por los productos químicos utilizados en el trabajo?
24. ¿Ha observado si tiene una menor tolerancia al alcohol (se emborracha con mayor facilidad)?

Fuente: Tomado de Johnson 1987.

Síntomas precoces de intoxicación crónica

Las alteraciones del estado de ánimo son casi siempre los primeros síntomas de los cambios iniciales del funcionamiento del sistema nervioso. Irritabilidad, euforia, cambios bruscos del estado de ánimo, cansancio exagerado, sentimientos de hostilidad, inquietud, depresión y tensión se encuentran entre los estados de ánimo asociados con mayor frecuencia a exposiciones neurotóxicas. Otros síntomas son problemas de memoria, dificultad de concentración, cefaleas, visión borrosa, sensación de embriaguez, mareos, lentitud, sensación de hormigueo en las manos y los pies, pérdida de la libido y otros. Aunque en las etapas iniciales estos síntomas no suelen ser lo bastante graves para interferir en el trabajo, reflejan una disminución del bienestar y afectan a la capacidad de la persona para disfrutar plenamente de la familia y de las relaciones sociales. A menudo, debido a la naturaleza inespecífica de estos síntomas, trabajadores, empresas y profesionales de la salud laboral suelen ignorarlos y buscan causas distintas a la exposición en el lugar de

trabajo. De hecho, estos síntomas pueden contribuir a una situación personal ya difícil o agravarla.

En lugares de trabajo en los que se utilizan sustancias neurotóxicas, trabajadores, empresas y personal de salud y seguridad laboral deben estar especialmente atentos a la sintomatología de intoxicación inicial, indicativa de la vulnerabilidad del sistema nervioso a la exposición. Se han ideado cuestionarios sobre los síntomas para estudios de los puestos de trabajo y vigilancia de los lugares en los que se utilizan sustancias neurotóxicas. En la Tabla 7.9 se ofrece un ejemplo de este tipo de cuestionario.

Alteraciones motoras, sensitivas y cognitivas precoces de la intoxicación crónica

A medida que aumenta la exposición, pueden observarse cambios en las funciones motora, sensitiva y cognitiva de los trabajadores expuestos a sustancias neurotóxicas, que no presentan signos clínicos. Dada la complejidad del sistema nervioso, y la

Tabla 7.10 • Efectos neurofuncionales característicos de exposiciones a algunas sustancias neurotóxicas importantes en el lugar de trabajo.

	Mezclas de disolventes orgánicos	Disulfuro de carbono	Estireno	Organo-fosforados	Plomo	Mercurio
Aprendizaje	+				+	
Afectividad	+		+		+	
Categorización	+					
Codificación	+	+			+	+
Visión de los colores	+		+			
Distinción de conceptos	+					
Distracción					+	
Inteligencia	+	+		+	+	+
Memoria	+	+	+	+	+	+
Coordinación motora	+	+	+		+	+
Velocidad motora	+	+	+		+	+
Sensibilidad al contraste visual cercano	+					
Umbral de percepción de olores	+					
Identificación de olores	+				+	
Personalidad	+	+				+
Relaciones espaciales	+	+			+	
Umbral vibrotáctil	+			+		+
Vigilancia	+	+			+	
Campo visual					+	+
Vocabulario					+	

Fuente: Adaptado de Anger 1990.

vulnerabilidad de ciertas áreas a productos químicos concretos, mientras que otras son sensibles a la acción de un gran número de productos tóxicos, un único producto tóxico o una mezcla de neurotoxinas pueden afectar a una amplia gama de funciones del sistema nervioso. El tiempo de reacción, la coordinación visuomotora, la memoria a corto plazo, las memorias visual y auditiva, la atención y la vigilancia, la destreza manual, el vocabulario, la desviación de la atención, la fuerza de prensión, la velocidad motora, la firmeza de la mano, el estado de ánimo, la visión de los colores, la percepción vibrotáctil, la audición y el olfato se encuentran entre las numerosas funciones cuya alteración por diversas sustancias neurotóxicas se ha demostrado.

La comparación del rendimiento de los trabajadores expuestos y no expuestos con respecto al grado de exposición ofrece información importante sobre el tipo de déficit precoces producidos por la exposición. Anger (1990) ofrece una excelente revisión de la investigación neurológica del comportamiento en los lugares de trabajo hasta 1989. En la Tabla 7.10, adaptada de este artículo, se ofrece un ejemplo del tipo de déficit neurofuncionales que se han observado de forma constante en grupos de trabajadores activos expuestos a algunas de las sustancias neurotóxicas más comunes.

Aunque en esta etapa del continuo entre bienestar y enfermedad, la pérdida no puede situarse dentro de los límites de la anormalidad clínica, tales alteraciones pueden ir acompañadas de consecuencias relacionadas con la salud. Por ejemplo, la disminución del estado de vigilia y de los reflejos puede aumentar el peligro de accidentes laborales. Para la identificación de escapes se utiliza el olfato, por lo que la saturación de las mascarillas (rotura del cartucho) y la pérdida aguda o crónica del olfato hacen que una persona esté menos capacitada para identificar una situación potencialmente peligrosa. Los cambios del estado de ánimo pueden perturbar las relaciones interpersonales en el trabajo, sociales y en el hogar. Estas etapas iniciales de deterioro del sistema nervioso, que se pueden observar explorando a grupos de trabajadores expuestos y comparándolos con trabajadores no expuestos o en relación con su grado de exposición, reflejan la disminución del bienestar y pueden predecir un riesgo de problemas neurológicos más graves en el futuro.

Salud mental en la intoxicación crónica

Los trastornos neuropsiquiátricos se han atribuido desde hace tiempo a la exposición a sustancias neurotóxicas. Las descripciones clínicas varían desde trastornos afectivos, incluidas ansiedad y depresión, hasta manifestaciones de comportamiento psicótico y alucinaciones. La exposición aguda a niveles altos de muchos metales pesados, disolventes orgánicos y pesticidas puede producir delirio. La "locura del manganeso" se ha descrito en personas con exposiciones prolongadas al manganeso, y el conocido síndrome del "sombbrero loco" se debe a intoxicación por mercurio. La encefalopatía tóxica del tipo 2a, caracterizada por alteraciones mantenidas de la personalidad consistentes en fatiga, labilidad emocional, alteración del control de los impulsos y del estado de ánimo y motivación general, se ha asociado a exposición a disolventes orgánicos. Cada vez son más las pruebas obtenidas de estudios clínicos y de la población que muestran la persistencia de los trastornos de la personalidad con el paso del tiempo, mucho después de cesar la exposición, aunque otros tipos de deterioro pueden mejorar.

En el continuo que va del bienestar a la enfermedad, los cambios del estado de ánimo, la irritabilidad y la fatiga excesiva son a menudo los primeros indicios de sobreexposición a sustancias neurotóxicas. Aunque en los estudios en los centros de trabajo se revisan de forma sistemática los síntomas neuropsiquiátricos, rara vez se presentan como un problema de salud mental con posibles consecuencias sobre el bienestar mental y

social. Por ejemplo, las alteraciones del estado de salud mental afectan al comportamiento, contribuyendo a la dificultad de las relaciones interpersonales y a las desavenencias en el hogar; estas pueden agravar a su vez el estado mental. En lugares de trabajo con programas de ayuda a los empleados, dirigidos a ayudar a los trabajadores con problemas personales, la ignorancia de los potenciales efectos sobre la salud mental de la exposición a sustancias neurotóxicas puede hacer que el tratamiento vaya dirigido a los efectos, y no a las causas. Es interesante señalar que entre los numerosos brotes comunicados de "histeria masiva" o enfermedades psicógenas, las industrias con exposición a sustancias neurotóxicas están exageradamente representadas. Es posible que estas sustancias, que en su mayor parte no se cuantificaron, contribuyeran a los síntomas comunicados.

Las manifestaciones en la salud mental de la exposición a neurotoxinas pueden ser similares a las causadas por los factores de estrés psicosociales asociados a una mala organización del trabajo, así como a las reacciones psicológicas a accidentes, acontecimientos muy estresantes e intoxicaciones graves, que se denominan trastorno por estrés postraumático (comentado en otro lugar de esta *Enciclopedia*). Un buen conocimiento de la relación entre los problemas de salud mental y las condiciones de trabajo es importante para instaurar medidas preventivas y curativas adecuadas.

Consideraciones generales en la evaluación de la disfunción neurotóxica precoz

Al evaluar la disfunción precoz del sistema nervioso entre trabajadores activos deben tenerse en cuenta varios factores. En primer lugar, muchas de las funciones neuropsicológicas y neurofisiológicas que se exploran disminuyen con la edad; en algunas de ellas influyen la cultura o el nivel educativo. Se deben tener en cuenta estos factores al considerar la relación entre exposición y alteraciones del sistema nervioso. Para ello pueden compararse grupos con situaciones sociodemográficas similares o utilizar métodos de ajuste estadísticos. Sin embargo, existen ciertos escollos que hay que evitar. Por ejemplo, los trabajadores de más edad quizá tengan historiales de trabajo más largos, y se ha sugerido que algunas sustancias neurotóxicas pueden acelerar el envejecimiento. La segregación laboral puede limitar a los trabajadores con escasa educación, a las mujeres y a las minorías a los trabajos con exposiciones más altas. En segundo lugar, el consumo de alcohol, de tabaco y de drogas, que contienen sustancias neurotóxicas, puede afectar también a los síntomas y al rendimiento. Para desenmarañar los diferentes factores que contribuyen a la disfunción del sistema nervioso y para la implantación de medidas preventivas es importante un buen conocimiento del lugar de trabajo.

SINDROMES CLINICOS ASOCIADOS A NEUROTOXICIDAD

Robert G. Feldman

Los síndromes neurotóxicos, producidos por sustancias que afectan de forma adversa al tejido nervioso, figuran entre las diez principales enfermedades profesionales en Estados Unidos. Los efectos neurotóxicos constituyen la base para establecer los criterios del límite de exposición para el 40 %, aproximadamente, de los agentes considerados peligrosos por el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) de Estados Unidos.

Una neurotoxina es cualquier sustancia capaz de interferir en la función normal del tejido nervioso y causar daño celular

Tabla 7.11 • Exposiciones a productos químicos y síndromes neurotóxicos asociados.

Neurotoxina	Fuentes de exposición	Diagnóstico clínico	Localización de la patología ¹
Metales			
Arsénico	Pesticidas; pigmentos; pintura antimanchas; galvanoplastia; marisco; fundidores; semiconductores	Agudo: encefalopatía Crónico: neuropatía periférica	Desconocida (a) Axón (c)
Plomo	Soldadura; perdigones; whisky ilegal; insecticidas; taller de chapa; fabricación de acumuladores; fundiciones, fundidores; pinturas con plomo; tuberías de plomo	Agudo: encefalopatía Crónico: encefalopatía y neuropatía periférica	Vasos sanguíneos (a) Axón (c)
Manganeso	Hierro, siderurgia; operaciones de soldadura; operaciones de acabado de metales; fertilizantes; pirotecnia, cerillas; fabricantes de pilas secas	Agudo: encefalopatía Crónico: parkinsonismo	Desconocida (a) Neuronas de los ganglios basales (c)
Mercurio	Instrumental científico; equipo eléctrico; amalgamas; galvanoplastia; fotografía; fabricación de fieltro	Agudo: cefaleas, náuseas, inicio de temblor Crónicos: ataxia, neuropatía periférica, encefalopatía	Desconocida (a) Axón (c) Desconocida (c)
Estaño	Industria conservera; soldadores; componentes electrónicos; plásticos de polivinilo; fungicidas	Agudo: defectos de la memoria, encefalopatía convulsiones, desorientación Crónico: encefalomielopatía	Neuronas del sistema límbico (a y c) Mielina (c)
Disolventes			
Disulfuro de carbono	Fabricantes de rayón viscosa; conservantes; textiles; pegamento de caucho; barnices; galvanoplastia	Agudo: encefalopatía Crónico: neuropatía periférica, parkinsonismo	Desconocida (a) Axón (c) Desconocida
n-hexano, metil butil cetona	Pinturas; lacas; barnices; compuestos para la limpieza de metales; tintas de secado rápido; decapantes de pintura; pegamentos, adhesivos	Agudo: narcosis Crónico: neuropatía periférica desconocido (a) Axón (c)	
Percloroetileno	Decapantes de pintura; desengrasantes; agentes de extracción; industria de la limpieza en seco; industria textil	Agudo: narcosis Crónico: neuropatía periférica, encefalopatía	Desconocida (a) Axón (c) Desconocida
Tolueno	Disolventes de caucho; productos de limpieza; pegamentos; fabricantes de benceno; gasolina, combustible para aviación; pinturas, diluyentes de pintura; lacas	Agudo: narcosis Crónico: ataxia, encefalopatía	Desconocida (a) Cerebelo (c) Desconocida
Tricloroetileno	Desengrasantes; industria de la pintura; barnices; quitamanchas; proceso de descafeinización; industria de la limpieza en seco; disolventes de caucho	Agudo: narcosis Crónico: encefalopatía, neuropatía craneal	Desconocida (a) Desconocida (c) Axón (c)
Insecticidas			
Organofosforados	Industria agrícola fabricación y aplicación	Agudo: intoxicación colinérgica Crónico: ataxia, parálisis, neuropatía periférica	Acetilcolinesterasa (a) Vías largas de la médula espinal (c) Axón (c)
Carbamatos	Industria agrícola fabricación y aplicación polvos para pulgas	Agudo: intoxicación colinérgica Crónico: temblor, neuropatía periférica	Acetilcolinesterasa (a) Sistema dopaminérgico (c)

¹ (a), agudo; (c), crónico.

Fuente: Modificado de Feldman 1990, con permiso del editor.

irreversible, muerte celular o ambas cosas. Dependiendo de sus propiedades concretas, una neurotoxina determinada atacará puntos seleccionados o elementos celulares específicos del sistema nervioso. Los compuestos que no son polares tienen una mayor solubilidad en lípidos y, por lo tanto, tienen mayor acceso al tejido nervioso que las sustancias químicas muy polares y menos liposolubles. El tipo y tamaño de las células y los diversos

sistemas neurotransmisores afectados en distintas regiones del cerebro, los mecanismos desintoxicantes protectores innatos y la integridad de las membranas celulares y de las organelas intracelulares son todos elementos que influyen en las respuestas a los neurotóxicos.

Las neuronas (la unidad celular funcional del sistema nervioso) tienen una elevada tasa metabólica y corren un gran

riesgo de lesión neurotóxica, seguidas por los oligodendrocitos, los astrocitos, la microglia y las células del endotelio capilar. Las alteraciones de la estructura de la membrana celular deterioran la excitabilidad e impiden la transmisión de impulsos. Los efectos de los tóxicos alteran la estructura proteica, el contenido líquido y la capacidad de intercambio iónico de las membranas, provocando la hinchazón de neuronas y astrocitos y lesionando las delicadas células que revisten los capilares sanguíneos. La interrupción de los mecanismos neurotransmisores bloquea el acceso a los receptores postsinápticos, produce falsos efectos neurotransmisores, y altera la síntesis, almacenamiento, liberación, recaptación o inactivación enzimática de los neurotransmisores naturales. Por tanto, las manifestaciones clínicas de neurotoxicidad están determinadas por varios factores diferentes: las características físicas de la sustancia neurotóxica, la dosis de la exposición a ella, la vulnerabilidad de la célula diana, la capacidad del organismo para metabolizar y excretar la toxina, y por la capacidad reparadora de las estructuras y mecanismos afectados. En la Tabla 7.11 se ofrece una lista de varias exposiciones a sustancias químicas y sus síndromes neurotóxicos.

El establecimiento de un diagnóstico de síndrome neurotóxico y el diagnóstico diferencial con enfermedades neurológicas de etiología no neurotóxica exige el conocimiento de la patogenia de los síntomas neurológicos y de los signos y síntomas observados; el conocimiento de que determinadas sustancias son capaces de afectar al tejido nervioso; la documentación de la exposición; pruebas de la presencia de neurotoxinas o metabolitos en los tejidos de un individuo afectado, y la delimitación cuidadosa de una relación temporal entre la exposición y la aparición de síntomas, con remisión posterior de los síntomas una vez finalizada la exposición.

Después de la aparición de los síntomas, habitualmente no hay pruebas de que una sustancia determinada ha alcanzado una dosis tóxica. A menos que exista un programa de vigilancia medioambiental, es necesario un elevado índice de sospecha para reconocer los casos de lesión neurotoxicológica. La identificación de síntomas atribuibles a los sistemas nerviosos central o periférico puede ayudar al médico a centrarse en determinadas sustancias, que tienen una mayor predilección por una parte u otra del sistema nervioso, como posibles culpables. Convulsiones, debilidad, temblor/sacudidas, anorexia (pérdida de peso), trastornos del equilibrio, depresión del sistema nervioso central, narcosis (estado de estupor o inconsciencia), trastornos visuales, trastornos del sueño, ataxia (incapacidad para coordinar movimientos musculares voluntarios), fatiga y alteraciones del tacto son síntomas referidos habitualmente después de la exposición a determinados productos químicos. Estos grupos de síntomas forman síndromes asociados a la exposición a neurotóxicos.

Alteraciones del comportamiento

En algunos trabajadores se han descrito enfermedades con síntomas que afectan principalmente al comportamiento, como psicosis aguda, depresión y apatía crónica. Es fundamental distinguir el deterioro de la memoria asociado a otras enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Alzheimer, la arteriosclerosis o la presencia de un tumor cerebral, de los déficit cognitivos asociados a la exposición tóxica a disolventes orgánicos, metales o insecticidas. Las alteraciones pasajeras de la conciencia o las convulsiones epilépticas, con afectación motora asociada o sin ella, deben identificarse como diagnóstico principal, diferenciándolas de trastornos de la conciencia aparentemente similares relacionados con los efectos neurotóxicos. Los síndromes tóxicos subjetivos y del comportamiento, como cefaleas, vértigo, fatiga y alteraciones de la personalidad, se manifiestan como encefalopatías leves con sensación de embriaguez, y pueden indicar la

exposición a monóxido de carbono, anhídrido carbónico, plomo, zinc, nitratos o mezclas de disolventes orgánicos. Es necesario realizar pruebas neuropsicológicas estandarizadas para documentar elementos de deterioro cognitivo en pacientes con sospecha de encefalopatía tóxica, que es preciso distinguir de los síndromes demenciantes causados por otras patologías. Las pruebas específicas utilizadas en las baterías diagnósticas deben incluir una amplia muestra de pruebas de función cognitiva que proporcionarán predicciones sobre la funcionalidad y la vida diaria del paciente, así como pruebas que previamente hayan demostrado sensibilidad a los efectos de neurotoxinas conocidas. Estas baterías normalizadas deben incluir pruebas han sido validadas en pacientes con tipos concretos de lesión cerebral y déficit estructurales, para separar claramente estos procesos de los efectos neurotóxicos. Además, las pruebas deben incluir medidas de control interno para detectar la influencia de la motivación, la hipocondría, la depresión y las dificultades del aprendizaje, y deben utilizar un lenguaje que tenga en cuenta los efectos culturales y los antecedentes educativos.

En los pacientes expuestos a sustancias tóxicas existe un continuo desde el deterioro leve del sistema nervioso central al grave:

- *Síndrome afectivo orgánico (efecto de tipo I)*, en el que predominan los trastornos leves del estado de ánimo como principal síntoma del paciente, con características más compatibles con las de los trastornos afectivos orgánicos de tipo depresivo. Este síndrome parece ser reversible después del cese de la exposición al agente agresor.
- *Encefalopatía crónica tóxica leve*, en la que, además de los trastornos en el estado de ánimo, el deterioro del sistema nervioso central es más llamativo. Los pacientes presentan indicios de trastornos de la función psicomotora y de la memoria, que pueden confirmarse mediante pruebas neuropsicológicas. Además, pueden verse signos de deterioro visoespacial y de la formación de conceptos abstractos. Las actividades de la vida diaria y el rendimiento laboral están mermados.
- Pueden observarse *cambios de personalidad o del estado de ánimo mantenidos (efecto de tipo IIA) o deterioro de la función intelectual (tipo II)*. En la encefalopatía tóxica crónica leve, el curso es insidioso. Los síntomas pueden persistir tras el cese de la exposición y desaparecer progresivamente, mientras que en algunos individuos puede observarse un deterioro funcional persistente. Si la exposición continúa, la encefalopatía puede progresar a una etapa de mayor gravedad.
- En la *encefalopatía tóxica crónica grave (efecto de tipo III)* se observan demencia con deterioro global de la memoria y otros problemas cognitivos. Los efectos clínicos de la encefalopatía tóxica no son específicos de un determinado agente. La encefalopatía crónica asociada a tolueno, plomo y arsénico no es diferente a la de otras etiologías tóxicas. Sin embargo, la presencia de otros hallazgos asociados (trastornos visuales con alcohol metílico) puede ayudar a distinguir los síndromes según la etiología química de cada uno.

Los trabajadores expuestos a disolventes durante largos periodos de tiempo pueden mostrar trastornos permanentes de la función del sistema nervioso central. Como se han comunicado una cantidad exagerada de síntomas subjetivos, como cefaleas, fatiga, trastornos de la memoria, pérdida de apetito y dolores torácicos difusos, a menudo resulta difícil confirmar este efecto en cada caso. Un estudio epidemiológico en el que se compararon pintores de brocha gorda expuestos a disolventes con trabajadores industriales no expuestos demostró, por ejemplo, que los pintores presentaban puntuaciones medias significativamente más bajas que los sujetos de referencia en las pruebas psicológicas que medían la capacidad intelectual y la

coordinación psicomotora. Los pintores presentaban también rendimientos significativamente más bajos de lo esperado en las pruebas de memoria y de tiempo de reacción. También resultaron evidentes las diferencias entre trabajadores expuestos durante varios años al combustible para aviones y trabajadores no expuestos en las pruebas que exigían una estrecha atención y una velocidad motora sensitiva alta. Se han comunicado asimismo deterioro del rendimiento psicológico y cambios de la personalidad en los pintores de coches, con afectación de la memoria visual y verbal, reducción de la reactividad emocional y mal rendimiento en las pruebas de inteligencia verbal.

Ultimamente, se ha descrito un síndrome neurotóxico discutible, la *sensibilidad química múltiple*. Estos pacientes desarrollan diversos síntomas que afectan a varios sistemas orgánicos cuando sufren exposición incluso a niveles bajos de varios productos químicos encontrados en el lugar de trabajo y el medio ambiente. Los trastornos del estado de ánimo se caracterizan por depresión, fatiga, irritabilidad y falta de concentración. Estos síntomas recidivan tras la exposición a estímulos predecibles, siendo desencadenados por productos químicos de diversas clases estructurales y toxicológicas, y a niveles muy inferiores a los que causan respuestas adversas en la población general. Muchos de los síntomas de sensibilidad química múltiple son compartidos por individuos que únicamente muestran una forma leve de trastornos del estado de ánimo, cefaleas, fatiga, irritabilidad y falta de memoria cuando se encuentran en edificios con escasa ventilación y emanación de sustancias volátiles de materiales y moquetas sintéticas. Los síntomas desaparecen cuando abandonan estos ambientes.

Trastornos de la conciencia, convulsiones y coma

Cuando el cerebro se ve privado de oxígeno, por ejemplo, en presencia de monóxido de carbono, anhídrido carbónico, metano o agentes que bloquean la respiración de los tejidos, como el ácido cianhídrico, o que causan impregnación masiva del sistema nervioso, como determinados disolventes orgánicos, pueden producirse trastornos de la conciencia. La pérdida de conciencia puede ir precedida de convulsiones en trabajadores con exposición a sustancias anticolinérgicas, como los insecticidas organofosforados. También pueden producirse convulsiones en la encefalopatía por plomo, asociadas a edema cerebral. Las manifestaciones de toxicidad aguda después de la intoxicación por organofosforados incluyen signos del sistema nervioso autónomo que preceden a la aparición de mareos, cefaleas, visión borrosa, miosis, dolor torácico, aumento de las secreciones bronquiales y convulsiones. Estos efectos parasimpáticos tienen su explicación en la acción inhibitoria de estas sustancias tóxicas sobre la actividad colinérgica.

Trastornos del movimiento

Lentitud de movimientos, aumento del tono muscular y anomalías posturales son algunos de los signos encontrados en trabajadores expuestos al manganeso, al monóxido de carbono, al disulfuro de carbono y a la toxicidad de un subproducto de la meperidina, la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). En ocasiones parece que estos individuos tienen la enfermedad de Parkinson. El *parkinsonismo secundario a exposición tóxica* tiene características de otros trastornos neurológicos, como la corea y la atetosis. El temblor característico no se ve en estos casos, y no suelen responder bien al tratamiento con levodopa. La discinesia (deterioro de la potencia de la movilidad voluntaria) puede ser un síntoma común de la intoxicación por bromometano. Pueden observarse movimientos espasmódicos de los dedos de las manos, de la cara, de los músculos peribucales y del cuello, así como espasmos de las extremidades. El temblor es frecuente después de la intoxicación por mercurio. Un temblor más evidente asociado

a ataxia (falta de coordinación de la acción muscular) se observa en individuos después de la inhalación de tolueno.

El *opsoclonus* es un movimiento anormal de los ojos en forma de sacudidas en todas direcciones. Se observa a menudo en la encefalitis del tronco encefálico, aunque puede ser un síntoma que aparece también después de la exposición a la clordecona. La anomalía consiste en ráfagas irregulares de sacudidas bruscas involuntarias rápidas y simultáneas de ambos ojos, de forma conjugada, posiblemente multidireccionales, en individuos con afectación grave.

Cefaleas

La aparición frecuente de dolor de cabeza después de la exposición a varios gases de metales, como el zinc y otros vapores de disolventes, puede deberse a vasodilatación (ensanchamiento de los vasos sanguíneos) y a edema cerebral (hinchazón). La experimentación de dolor es un síntoma común de estos trastornos, así como de los provocados por monóxido de carbono, hipoxia (falta de oxígeno) o anhídrido carbónico. Se cree que el "síndrome del edificio enfermo" provoca cefaleas debido a la presencia de un exceso de anhídrido carbónico en una zona mal ventilada.

Neuropatía periférica

Las fibras nerviosas periféricas que realizan funciones motoras comienzan en las neuronas motoras del asta ventral de la médula espinal. Los axones motores se extienden periféricamente hacia los músculos que inervan. Una fibra nerviosa sensitiva tiene su cuerpo celular en el ganglio de la raíz dorsal o en la sustancia gris dorsal de la médula espinal. Tras haber recibido información de la periferia detectada en receptores distales, los impulsos nerviosos son conducidos en dirección central a los cuerpos de las células nerviosas, donde conectan con vías de la médula espinal que transmiten información al tronco encefálico y a los hemisferios cerebrales. Algunas fibras sensitivas tienen conexiones inmediatas con fibras motoras de la médula espinal, proporcionando una base para la actividad refleja y las respuestas motoras rápidas a estímulos nociceptivos. Estas relaciones sensitivo-motoras existen en todas las partes del organismo; los pares craneales son los equivalentes de los nervios periféricos que proceden de las neuronas del tronco encefálico, en lugar de la médula espinal. Las fibras nerviosas sensitivas y motoras discurren juntas en haces y se denominan nervios periféricos.

Los efectos tóxicos en las fibras nerviosas periféricas pueden dividirse en los que afectan principalmente a los axones (axonopatías), los que causan pérdidas sensitivo-motoras distales y los que afectan principalmente a la vaina de mielina y a las células de Schwann. Las axonopatías resultan evidentes en etapas precoces en las extremidades inferiores, donde los axones tienen mayor longitud y están más alejados del cuerpo de la célula nerviosa. Se produce desmielinización aleatoria en segmentos entre los nódulos de Ranvier. Si se produce un daño axonal suficiente, a continuación tiene lugar una desmielinización secundaria; mientras los axones estén conservados, pueden producirse regeneración de las células de Schwann y remielinización. Un patrón observado a menudo en neuropatías tóxicas es la axonopatía distal con desmielinización segmentaria secundaria. La pérdida de mielina reduce la velocidad de conducción de los impulsos nerviosos. Así, la lesión de fibras motoras y sensitivas provoca la aparición progresiva de hormigueo intermitente y entumecimiento que evolucionan a la ausencia de sensibilidad y sensaciones desagradables, debilidad muscular y atrofia. La disminución o ausencia de reflejos tendinosos y los patrones de pérdida sensitiva anatómicamente congruentes, que afectan a las extremidades inferiores más que a las superiores, son características de la neuropatía periférica.

Puede observarse debilidad motora distal en las extremidades que evoluciona hacia una marcha inestable e incapacidad para coger objetos. Se produce una afectación mayor de las partes distales de las extremidades, aunque en los casos graves también aparecen debilidad muscular proximal o atrofia. Se afectan antes los grupos de músculos extensores que los flexores. En ocasiones los síntomas evolucionan durante algunas semanas, incluso después de suspender la exposición. El deterioro de la función nerviosa puede persistir durante varias semanas después de suspendida la exposición.

Dependiendo del tipo y gravedad de la neuropatía, resulta útil realizar una exploración electrofisiológica de los nervios periféricos para documentar el deterioro funcional. Se pueden observar disminución de la velocidad de conducción, amplitudes reducidas de los potenciales de acción sensitivos o motores o períodos de latencia prolongados. La disminución de las velocidades de conducción motoras o sensitivas se asocia por lo general con desmielinización de las fibras nerviosas. La conservación de valores normales de velocidad de conducción en presencia de atrofia muscular indica neuropatía axonal. Se producen excepciones cuando existe una pérdida progresiva de fibras nerviosas motoras y sensitivas en la neuropatía axonal que afecta a la velocidad de conducción máxima a causa de la desaparición de las fibras nerviosas de mayor diámetro y de conducción más rápida. En las etapas precoces de la recuperación en las axonopatías aparecen fibras en regeneración, en las que la conducción es más lenta, especialmente en los segmentos distales.

El estudio electrofisiológico de pacientes con neuropatías tóxicas debe incluir determinaciones de la velocidad de conducción motora y sensitiva en las extremidades superiores e inferiores. Hay que prestar especial atención a las características de conducción sensitiva del nervio sural de la pierna. Esto tiene gran valor cuando se utiliza luego este nervio para obtener una biopsia, al ofrecer una correlación anatómica entre la histología de las fibras nerviosas dañadas y las características de la conducción. El estudio electrofisiológico diferencial de las capacidades de conducción de los segmentos proximales y distales de un nervio es útil para identificar una axonopatía tóxica distal, o para localizar un bloqueo de conducción neuropático, probablemente debido a desmielinización.

El conocimiento de la fisiopatología de una supuesta polineuropatía neurotóxica tiene un gran valor. Por ejemplo, en pacientes con neuropatía provocada por n-hexano y metilbutil cetona disminuyen las velocidades de conducción de los nervios motores, pero en algunos casos los valores pueden entrar dentro de los márgenes normales si únicamente se estimulan y utilizan como resultado medido las fibras de descarga más rápida. Dado que los disolventes hexacarbonados neurotóxicos causan degeneración axonal, se producen alteraciones secundarias de la mielina que explican la reducción global de la velocidad de conducción a pesar del valor dentro de los límites normales producido por las fibras de conducción conservadas.

Entre las técnicas electrofisiológicas se encuentran pruebas especiales además de los estudios de la velocidad de conducción directa, de la amplitud y de la latencia. Los potenciales evocados somatosensitivos, auditivos y visuales son formas de estudiar las características de los sistemas de conducción sensitivos, así como de pares craneales específicos. Los circuitos aferentes-eferentes pueden explorarse mediante la prueba del reflejo del parpadeo, en el que intervienen las respuestas del V par craneal a músculos inervados por el VII par craneal; los reflejos H valoran las vías de los reflejos motores segmentarios. La estimulación vibratoria separa las afectaciones de fibras de mayor y menor tamaño. Se dispone de técnicas electrónicas bien controladas para medir el umbral necesario para desencadenar una respuesta, y después

para determinar la velocidad a la que se desplaza dicha respuesta, así como la amplitud de la contracción muscular o la amplitud y el patrón de un potencial de acción sensitivo evocado. Todos los resultados fisiológicos deben evaluarse a la luz del cuadro clínico y con el conocimiento de los procesos fisiopatológicos subyacentes.

Conclusión

El diagnóstico diferencial entre un síndrome neurotóxico y una enfermedad neurológica primaria plantea un enorme reto a los médicos que trabajan en el marco laboral. La obtención de una buena historia, el mantenimiento de un elevado grado de sospecha y el seguimiento adecuado de un individuo, así como de grupos de individuos, es necesario y gratificante. El reconocimiento precoz de enfermedades relacionadas con agentes tóxicos en su medio ambiente o con una exposición profesional determinada es fundamental, ya que un diagnóstico adecuado puede conducir a la separación inmediata de un individuo de los peligros de la exposición continua a una sustancia tóxica, evitando posibles lesiones neurológicas irreversibles. Además, el reconocimiento de los primeros casos afectados en un entorno determinado puede conseguir que se produzcan cambios que protegerán a otros todavía no afectados.

DETERMINACION DE LOS DEFICIT NEUROTOXICOS

Donna Mergler

Baterías de pruebas neurofuncionales

Desde hace mucho tiempo se han observado síntomas y signos neurológicos subclínicos en trabajadores activos expuestos a neurotoxinas; sin embargo, hasta mediados de los 60 no se centraron los esfuerzos de la investigación en el desarrollo de baterías de pruebas sensibles capaces de descubrir alteraciones sutiles, leves de las funciones perceptivas, psicomotoras, cognitivas, sensitivas y motoras, y en la afectividad presentes en las primeras etapas de la intoxicación.

La primera batería de pruebas neurológicas del comportamiento concebida para ser utilizada en estudios en centros de trabajo fue desarrollada por Helena Hänninen, una pionera en el campo de los déficit del comportamiento asociados a la exposición a productos tóxicos (Batería de pruebas de Hänninen) (Hänninen y Lindstrom 1979). Desde entonces, se han realizado esfuerzos en todo el mundo para desarrollar, perfeccionar y, en algunos casos, informatizar baterías de pruebas neurológicas del comportamiento. Anger (1990) describe cinco baterías de pruebas para centros de trabajo desarrolladas en Australia, Suecia, Gran Bretaña, Finlandia y Estados Unidos, además de dos baterías de detección selectiva de neurotoxicidad procedentes de Estados Unidos, que se han utilizado en estudios de trabajadores expuestos a neurotoxinas. Además, el Sistema computarizado de evaluación neurológica del comportamiento (Neurobehavioral Evaluation System, NES) y el Sistema sueco de evaluación del rendimiento (Swedish Performance Evaluation System, SPES) han sido ampliamente utilizados en todo el mundo. Existen también baterías de pruebas diseñadas para evaluar funciones sensoriales, como mediciones de la visión, del umbral de percepción vibrotáctil, del olfato, de la audición y del equilibrio (Mergler 1995). Los estudios sobre varios agentes neurotóxicos en los que se han utilizado alguna de estas baterías han contribuido en gran medida a nuestro conocimiento del deterioro neurotóxico precoz; sin embargo, ha sido difícil

Tabla 7.12 • Ejemplos de baterías “nucleares” para la evaluación de los efectos neurotóxicos precoces.

Batería de pruebas nucleares neurológicas del comportamiento (NCTB)		Orden de las pruebas	Batería de pruebas neurológicas del comportamiento en relación con factores ambientales para adultos (AENTB) de la Agency for toxic Substances and Disease Registry	
Dominio funcional	Prueba		Dominio funcional	Prueba
Continuidad motora	Persecución (Pursuit Aiming II)	1	Visión	Agudeza visual, sensibilidad al contraste de cerca
Atención/velocidad de respuesta	Tiempo de reacción simple	2		Visión de colores (prueba desaturada Lanthony D-15)
Velocidad motora perceptual	Dígitos-símbolos (WAIS-R)	3	Somatosensitivo	Umbral de percepción vibrotáctil
Destreza manual	Santa Ana (versión de Helsinki)	4	Fuerza motora	Dinamómetro (incluye evaluación de la fatiga)
Percepción visual/memoria	Retención visual de Benton	5	Coordinación motora	Santa Ana
Memoria auditiva	Separación de dígitos (WAIS-R, WMS)	6	Funciones intelectuales superiores	Matrices progresivas de Raven (Revisada)
Afectividad	POMS (perfil de los estados de ánimo)	7	Coordinación motora	Prueba de tabaleo con los dedos (una mano) ¹
		8	Atención mantenida (cognitiva), velocidad (motora)	Tiempo de reacción simple (TRS) (ampliada) ¹
		9	Codificación cognitiva	Símbolos-dígitos con recuerdo diferido ¹
		10	Aprendizaje y memoria	Aprendizaje de dígitos seriados ¹
		11	Índice de nivel educativo	Vocabulario ¹
		12	Estado de ánimo	Escala del estado de ánimo ¹

¹ Disponible en versión informática; WAIS = Escala de inteligencia del adulto de Wechsler (Wechsler Adult Intelligence Scale); WMS = Escala de la memoria de Wechsler (Wechsler Memory Scale).

realizar comparaciones entre los estudios, debido a la utilización de diferentes pruebas o a la utilización de pruebas con nombres similares, pero que se han aplicado utilizando un protocolo diferente.

En un intento de normalizar la información de los estudios sobre sustancias neurotóxicas, un comité de trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso la idea de una batería “nuclear” (Johnson 1987). Basándose en los conocimientos existentes en el momento de la reunión (1985), se seleccionaron una serie de pruebas que constituyeran la batería nuclear de pruebas neurológicas del comportamiento (Neuro-behavioral Core Test Battery, NCTB), una batería relativamente económica para la que no se precisa equipo complejo y que se ha utilizado con éxito en muchos países (Anger y cols. 1993). Las pruebas que forman esta batería se eligieron para cubrir ámbitos concretos del sistema nervioso con sensibilidad demostrada a la lesión neurotóxica. Una batería nuclear más reciente, que comprende pruebas sencillas e informatizadas ha sido propuesta por un grupo de trabajo de la Agency for Toxic Substances and Disease Registry de Estados Unidos (Hutchison y cols. 1992). Ambas baterías se presentan en la Tabla 7.12.

Los autores de ambas baterías nucleares resaltan que, aunque éstas son útiles para normalizar los resultados, de ningún modo proporcionan una evaluación completa de las funciones del sistema nervioso. Será necesario utilizar pruebas suplementarias, dependiendo del tipo de exposición; por ejemplo, una batería de pruebas para evaluar la disfunción del sistema nervioso en

trabajadores expuestos al manganeso debería incluir más pruebas de funciones motoras, especialmente de las que exigen movimientos alternantes rápidos, mientras que las dirigidas a trabajadores expuestos al metilmercurio deberían incluir estudios del campo visual. La elección de pruebas para un centro de trabajo concreto debe realizarse basándose en el conocimiento actual sobre la acción de la toxina o toxinas a las que está expuesto el sujeto.

Las baterías de pruebas más sofisticadas, aplicadas e interpretadas por psicólogos expertos, forman una parte importante de la evaluación clínica de la intoxicación por neurotóxicos (Hart 1988). Incluyen pruebas sobre capacidad intelectual, atención, concentración y orientación, memoria, destrezas de percepción visual, constructivas y motoras, lenguaje, funciones conceptual y ejecutiva y bienestar psicológico, además de una evaluación de posibles enfermedades simuladas. El perfil del rendimiento del paciente se estudia a la vista de la historia médica y psicológica pasada y presente, así como de la historia de exposiciones. El diagnóstico final se basa en una constelación de déficit interpretados en relación con el tipo de exposición.

Mediciones del estado emocional y de la personalidad

Los estudios de los efectos de sustancias neurotóxicas suelen incluir mediciones de los trastornos afectivos o de la personalidad, en forma de cuestionarios de síntomas, escalas de los estados de ánimo o índices de personalidad. La NCTB, descrita

anteriormente, incluye el Perfil de estados de ánimo (Profile of Mood States, POMS), una determinación cuantitativa del estado de ánimo. Con la utilización de 65 adjetivos calificativos de los estados de ánimo durante los últimos 8 días, se obtienen los grados de tensión, depresión, hostilidad, vigor, fatiga y confusión. La mayor parte de los estudios comparativos de exposiciones neurotóxicas en lugares de trabajo indican la existencia de diferencias entre sujetos expuestos y no expuestos. Un estudio reciente de trabajadores expuestos al estireno muestra relaciones entre dosis y respuesta entre el nivel urinario de ácido mandélico, un indicador biológico del estireno, después del turno y las puntuaciones en la escala de tensión, hostilidad, fatiga y confusión (Sassine y cols. 1996).

Pruebas más largas y sofisticadas de afectividad y de la personalidad, como el Índice de personalidad multifásico de Minnesota (Minnesota Multiphasic Personality Index, MMPI), que reflejan tanto estados emocionales como rasgos de la personalidad, han sido utilizados principalmente para la evaluación clínica, pero también para estudios en lugares de trabajo. Asimismo, el MMPI proporciona una evaluación de la exageración de los síntomas y de las respuestas incoherentes. En un estudio de trabajadores de la microelectrónica con antecedentes de exposición a sustancias neurotóxicas, los resultados del MMPI indicaron niveles clínicamente significativos de depresión, ansiedad, trastornos somáticos y alteraciones del pensamiento (Bowler y cols. 1991).

Mediciones electrofisiológicas

La actividad eléctrica generada por la transmisión de información a lo largo de las fibras nerviosas y de una célula a otra puede registrarse y utilizarse en la determinación de lo que está sucediendo en el sistema nervioso de personas con exposiciones a productos tóxicos. La interferencia en la actividad neuronal puede hacer más lenta la transmisión o modificar el patrón eléctrico. Los registros electrofisiológicos exigen instrumentos precisos, por lo que se realizan casi siempre en un laboratorio o en el marco hospitalario. Sin embargo, se ha intentado desarrollar equipos portátiles para ser utilizados en estudios en el lugar de trabajo.

Las mediciones electrofisiológicas registran una respuesta global de un gran número de fibras nerviosas, por lo que debe existir un daño considerable antes de que se pueda registrar adecuadamente. Por tanto, con la mayor parte de las sustancias neurotóxicas suele ser posible detectar los síntomas, así como las alteraciones sensitivas, motoras y cognitivas, en grupos de trabajadores expuestos antes de observar diferencias electrofisiológicas. Para la exploración clínica de personas con sospecha de trastornos neurotóxicos, los métodos electrofisiológicos proporcionan información relacionada con el tipo y grado de lesión del sistema nervioso. Seppäläinen (1988) ha realizado una revisión de las técnicas electrofisiológicas utilizadas en la detección de neurotoxicidad precoz en seres humanos.

La velocidad de conducción nerviosa de los nervios sensoriales (que van hacia el cerebro) y de los nervios motores (que salen del cerebro) se mide mediante la electroneurografía (ENG). Si se estimulan diferentes puntos anatómicos y se obtiene un registro en otros, es posible calcular la velocidad de conducción. Esta técnica puede proporcionar información sobre las grandes fibras mielinizadas; en presencia de desmielinización la velocidad de conducción será más lenta. Con frecuencia se ha observado una reducción de la velocidad de conducción en trabajadores expuestos al plomo sin síntomas neurológicos (Maizlish y Feo 1994). También se han asociado velocidades de

conducción lentas en los nervios periféricos a otras neurotoxinas, como mercurio, hexacarbonos, disulfuro de carbono, estireno, metil-n-butil cetona, metiletil cetona y determinadas mezclas de disolventes. El nervio trigémino (un nervio de la cara) resulta afectado por la exposición a tricloroetileno. Sin embargo, si la sustancia tóxica actúa principalmente sobre fibras escasamente mielinizadas o no mielinizadas, la velocidad de conducción suele permanecer normal.

La electromiografía (EMG) se utiliza para medir la actividad eléctrica en los músculos. Se han observado anomalías electromiográficas entre trabajadores con exposición a sustancias como n-hexano, disulfuro de carbono, metil-n-butil cetona, mercurio y determinados pesticidas. Estas alteraciones a menudo van acompañadas de cambios en la ENG y de síntomas de neuropatía periférica.

Las alteraciones de las ondas cerebrales se ponen de manifiesto en la electroencefalografía (EEG). En pacientes con intoxicación por disolventes orgánicos se han observado anomalías consistentes en ondas lentas locales y difusas. Algunos estudios presentan pruebas de alteraciones de la EEG proporcionales a la dosis entre trabajadores activos con exposición a mezclas de disolventes orgánicos, estireno y disulfuro de carbono. Los pesticidas organoclorados pueden provocar convulsiones epilépticas, con anomalías en el EEG. Se han comunicado alteraciones en el EEG con la exposición prolongada a pesticidas organofosforados y con fosforo de zinc.

Los potenciales evocados (PE) son otro medio de estudiar la actividad del sistema nervioso en respuesta a un estímulo sensitivo. Se colocan electrodos de registro en la zona específica del cerebro que responde a los estímulos concretos, y se registran la latencia y la amplitud del potencial lento relacionado con el acontecimiento. Se han observado aumento del periodo de latencia y/o reducción de las amplitudes máximas en respuesta a estímulos visuales, auditivos y somatosensitivos para una amplia gama de sustancias neurotóxicas.

La electrocardiografía (ECG) registra los cambios en la conducción eléctrica del corazón. Aunque no suele utilizarse en estudios de sustancias neurotóxicas, se han observado alteraciones en las ondas del ECG entre las personas con exposición al tricloroetileno. Los registros electrooculográficos (EOG) de los movimientos oculares han mostrado alteraciones en los trabajadores expuestos al plomo.

Técnicas de imagen cerebral

En los últimos años se han desarrollado diferentes técnicas para la obtención de imágenes del cerebro. Las imágenes obtenidas por tomografía computarizada (TC) revelan la anatomía del cerebro y de la médula espinal. Se han utilizado para el estudio de la atrofia cerebral en trabajadores y pacientes expuestos a disolventes; sin embargo, los resultados no son consistentes. La resonancia magnética (RM) estudia el sistema nervioso utilizando un poderoso campo magnético. Resulta especialmente útil en la clínica para descartar un diagnóstico alternativo, como pueden ser los tumores cerebrales. La tomografía por emisión de positrones (TEP), que proporciona imágenes de los procesos bioquímicos, se ha utilizado con éxito para estudiar las alteraciones del cerebro inducidas por la intoxicación por manganeso. La tomografía computarizada por emisión de fotón único (TCEFU) ofrece información sobre el metabolismo cerebral y puede llegar a ser una herramienta importante en el conocimiento de la forma en que las neurotoxinas actúan sobre el cerebro. Todas estas técnicas son muy costosas, y no se dispone de ellas fácilmente en la mayor parte de los hospitales o laboratorios.

● DIAGNOSTICO

Anna Maria Seppäläinen

El diagnóstico de enfermedad neurotóxica no es fácil. Los errores suelen ser de dos tipos: o bien no se reconoce que un agente neurotóxico es la causa de síntomas neurológicos, o los síntomas neurológicos (y especialmente los relacionados con el comportamiento) se diagnostican erróneamente como debidos a exposición neurotóxica profesional. Ambos errores pueden ser peligrosos, dada la importancia de un diagnóstico precoz en el caso de las enfermedades neurotóxicas, y que el mejor tratamiento es evitar nuevas exposiciones para cada caso en particular, además de la vigilancia de la situación de otros trabajadores para evitar su exposición al mismo peligro. Por otro lado, a veces puede generarse una alarma exagerada en el lugar de trabajo cuando un trabajador afirma tener síntomas graves y sospecha que la causa es una exposición química cuando, en realidad, el trabajador está equivocado o el riesgo no está realmente presente para los demás. Existen razones prácticas para aplicar los procedimientos diagnósticos correctos, ya que en muchos países el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades profesionales y la pérdida de la capacidad de trabajo y la invalidez provocadas por éstas están cubiertas por seguros; así, la compensación económica puede ser cuestionada si los criterios diagnósticos no son sólidos. En la Tabla 7.13 se ofrece un ejemplo de un árbol de decisión para la evaluación neurológica.

Exposición y síntomas

Los síndromes neurotóxicos agudos se producen principalmente en situaciones accidentales, cuando los trabajadores quedan expuestos durante breves periodos de tiempo a niveles muy elevados de un producto químico o de una mezcla de ellos, generalmente por inhalación. Los síntomas habituales son vértigo, malestar general y posible pérdida de conciencia a causa de la depresión del sistema nervioso central. Cuando se retira al sujeto de la exposición, los síntomas desaparecen con bastante rapidez, a menos que la exposición haya sido tan intensa que ponga en peligro la vida, caso en el que pueden producirse coma y la muerte. En estas situaciones, el reconocimiento del peligro *debe* producirse en el lugar de trabajo, y hay que sacar a la persona afectada a respirar aire fresco inmediatamente.

Por lo general, los síntomas neurotóxicos aparecen después de exposiciones breves o prolongadas, y a menudo con niveles de exposición profesional relativamente bajos. En estos casos, pueden haberse producido síntomas agudos en el lugar de trabajo, pero no es necesaria su presencia para hacer el diagnóstico de encefalopatía tóxica crónica o de neuropatía tóxica. Sin embargo, a menudo los pacientes comunican cefaleas, mareos o irritación de las mucosas al final de un día de trabajo, aunque inicialmente estos síntomas desaparecen por la noche, el fin de semana o las vacaciones. En la Tabla 7.10 se puede encontrar una lista de control de gran utilidad.

Suponiendo que el paciente ha estado expuesto a productos químicos neurotóxicos, el diagnóstico de enfermedad neurotóxica comienza con los síntomas. En 1985, un grupo de trabajo conjunto de la Organización Mundial de la Salud y del Consejo de Ministros de los Estados Nórdicos, comentó la cuestión de la intoxicación crónica por disolventes orgánicos y encontró una serie de síntomas cardinales, que se descubren en la mayor parte de los casos (OMS/Consejo Nórdico 1985). Tales síntomas son fatigabilidad, pérdida de memoria, dificultad de concentración y pérdida de la iniciativa, y suelen comenzar después de una alteración fundamental de la personalidad, que se desarrolla progresivamente y afecta a la energía, al intelecto, a la emoción y la

Tabla 7.13 • Árbol de decisión para las enfermedades neurotóxicas.

- | | |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I. | Exposición significativa
nivel, duración y tipo |
| II. | Síntomas oportunos
aumento insidioso de los síntomas del sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP) |
| III. | Signos y otras pruebas
disfunción del SNC: neurología, pruebas psicológicas
disfunción del SNP: prueba sensitiva cuantitativa, estudios de conducción nerviosa |
| IV. | Exclusión de otras enfermedades en el diagnóstico diferencial. |

motivación. Entre otros síntomas de encefalopatía tóxica crónica se encuentran depresión, disforia, labilidad emocional, cefaleas, irritabilidad, trastornos del sueño y mareos (vértigo). Si existe también afectación del sistema nervioso periférico, se desarrollarán entumecimiento y, posiblemente, debilidad muscular. Estos síntomas crónicos persisten durante al menos un año después de finalizada la exposición.

Exploración clínica y pruebas complementarias

La exploración clínica debe incluir una exploración neurológica, que debe prestar atención a la presencia de deterioro de funciones nerviosas superiores como la memoria, el conocimiento, el razonamiento y las emociones; deterioro de funciones cerebelosas, como temblor, marcha, bipedestación y coordinación, y de funciones nerviosas periféricas, especialmente de la sensibilidad a la vibración y de otras pruebas sensitivas. Las pruebas psicológicas pueden proporcionar mediciones objetivas de funciones superiores del sistema nervioso, como la psicometría, la memoria a corto plazo, el razonamiento verbal y no verbal y las funciones de percepción. En el diagnóstico individual, las pruebas deben incluir algunas que ofrezcan datos del nivel intelectual premórbido de la persona. La historia del rendimiento escolar y en trabajos anteriores, así como las posibles pruebas psicológicas realizadas con anterioridad, por ejemplo con ocasión del servicio militar, pueden ser útiles en la evaluación del nivel de rendimiento normal de la persona.

El sistema nervioso periférico se puede estudiar con pruebas cuantitativas de modalidades sensitivas, de la vibración y de la termosensibilidad. Los estudios de la velocidad de conducción nerviosa y la electromiografía a menudo pueden revelar la presencia de una neuropatía en una etapa precoz. En estas pruebas debe insistirse especialmente en las funciones de los nervios sensitivos. La amplitud del potencial de acción sensitivo (PAS) disminuye con mayor frecuencia que la velocidad de conducción sensitiva en las neuropatías axonales, y la mayor parte de las neuropatías tóxicas son de carácter axonal. Estudios neurorradiológicos como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) no suelen revelar ningún dato relacionado con la encefalopatía tóxica crónica, pero pueden ser útiles para el diagnóstico diferencial.

En el diagnóstico diferencial deben considerarse otras enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Hay que descartar la demencia de otras etiologías, así como la depresión y los síntomas de estrés provocados por diversas causas. En ocasiones es necesaria una consulta psiquiátrica. El consumo exagerado de alcohol es un factor de confusión importante; por un lado provoca síntomas similares a los de la exposición a disolventes, y por otro hay informes que indican que la exposición a

disolventes puede inducir al alcoholismo. También hay que descartar otras causas de neuropatía, especialmente las neuropatías por atrapamiento, la diabetes y las enfermedades renales; también el alcohol causa neuropatías. La combinación de encefalopatía y neuropatía tiene más posibilidades de ser de origen tóxico que cualquiera de las dos patologías por separado.

A la hora de tomar la decisión final, será necesario evaluar de nuevo la posibilidad de exposición. ¿Se produjo una exposición importante, teniendo en cuenta el nivel, la duración y el tipo de exposición? Los disolventes tienen mayores posibilidades de inducir síndromes psicoorgánicos o encefalopatía tóxica; sin embargo, los hexacarbonos suelen causar primero neuropatía. El plomo y algunos metales provocan neuropatía, aunque más adelante se puede detectar afectación del SNC.

● NEUROEPIDEMIOLOGIA PROFESIONAL

*Olav Axelson**

Los primeros conocimientos acerca de los efectos neurotóxicos de las exposiciones profesionales se obtuvieron por las observaciones clínicas. Los efectos observados fueron más o menos agudos y se referían a la exposición a metales como plomo o mercurio, o a disolventes como el disulfuro de carbono y el tricloroetileno. Sin embargo, con el paso del tiempo y los modernos métodos de exploración y los estudios sistemáticos de grupos mayores, se han evaluado efectos de agentes neurotóxicos más crónicos y clínicamente menos evidentes. Aun así, la interpretación de los hallazgos ha sido discutible y discutida, como en el caso de los efectos crónicos de la exposición a disolventes (Arlien-Søborg 1992).

Las dificultades encontradas en la interpretación de los efectos neurotóxicos crónicos dependen tanto de la diversidad y vaguedad de los síntomas y signos como del problema asociado de definir una entidad patológica propiamente dicha para estudios epidemiológicos concluyentes. Por ejemplo, en la exposición a disolventes, los efectos crónicos podrían ser problemas de la memoria y la concentración, cansancio, falta de iniciativa, tendencia a la afectación, irritabilidad y, en ocasiones, mareos, cefaleas, intolerancia al alcohol y disminución de la libido. Los métodos neurofisiológicos han revelado también varios trastornos funcionales que también son difíciles de agrupar en una sola entidad patológica.

De forma similar, parece que también se producen diversos efectos sobre el comportamiento a causa de otras exposiciones profesionales, como la exposición moderada al plomo o la soldadura con cierta exposición al aluminio, plomo y manganeso o la exposición a pesticidas. Existen también signos neurofisiológicos o neurológicos, entre otros, polineuropatía, temblor y trastornos del equilibrio, en individuos expuestos a organoclorados, organofosforados y otros insecticidas.

A la vista de los problemas epidemiológicos que entraña la definición de una entidad patológica a partir de los numerosos tipos de efectos neurológicos sobre el comportamiento mencionados, parece natural considerar algunos trastornos neuropsiquiátricos clínicamente más o menos bien definidos en relación con exposiciones profesionales.

Desde los años 70, varios estudios se han centrado de forma específica en la exposición a disolventes y el síndrome psicoorgánico, cuando éste alcanzaba una gravedad discapacitante. Más recientemente, también la demencia de Alzheimer, la esclerosis

múltiple, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica y enfermedades relacionadas han atraído el interés de la epidemiología profesional.

En lo que respecta a la exposición a los disolventes y el síndrome psicoorgánico (o la encefalopatía crónica tóxica en medicina clínica del trabajo, cuando se tiene en cuenta la exposición para el diagnóstico), el problema de definir una entidad patológica era evidente y llevó a considerar primero en bloque los diagnósticos de encefalopatía, demencia y atrofia cerebral, aunque también se incluyeron la neurosis, la neurastenia y el nerviosismo como no necesariamente diferenciados entre sí en la práctica médica (Axelson, Hane y Hogstedt 1976). Recientemente, entidades patológicas más específicas, como la demencia orgánica y la atrofia cerebral, se han asociado también a la exposición a disolventes (Cherry, Labrèche y McDonald 1992). Sin embargo, los hallazgos no han sido totalmente uniformes, ya que en un estudio a gran escala de casos-controles realizado en Estados Unidos, con hasta 3.565 casos de diversos trastornos neuropsiquiátricos y 83.245 controles hospitalarios no apareció un exceso de "demencia presenil" (Brackbill, Maizlish y Fischbach 1990). Sin embargo, en comparación con los albañiles, se registró un exceso aproximado del 45 % de trastornos neuropsiquiátricos incapacitantes entre los pintores varones y de raza blanca, excepto en los pintores con pistola.

Parece que las exposiciones profesionales también desempeñan un papel en trastornos más específicos que el síndrome psicoorgánico. Así, en 1982 se describió por primera vez una asociación entre la esclerosis múltiple y la exposición a disolventes de pegamentos en la industria del calzado italiana (Amaducci y cols. 1982). Esta relación se ha visto considerablemente reforzada por otros estudios realizados en Escandinavia (Flodin y cols. 1988; Landtblom y cols. 1993; Grønning y cols. 1993) y en otros lugares, lo que permitió que en una revisión pudieran incluirse 13 estudios con cierta información sobre exposición a disolventes (Landtblom y cols. 1996). Diez de estos estudios ofrecían datos suficientes para su inclusión en un metaanálisis, que mostró aproximadamente el doble de riesgo de esclerosis múltiple en los individuos expuestos a disolventes. En algunos estudios también se asocian la esclerosis múltiple con la exposición a radiación, la soldadura y el trabajo con herbicidas fenoxi (Flodin y cols. 1988; Landtblom y cols. 1993). La enfermedad de Parkinson parece ser más frecuente en zonas rurales (Goldsmith y cols. 1990), especialmente en edades más tempranas (Tanner 1989). Un dato más interesante es el ofrecido por un estudio de Calgary, Canadá, que mostraba un riesgo tres veces mayor con la exposición a herbicidas (Semchuk, Love y Lee 1992).

En todos los casos de personas que recordaron exposiciones concretas se comunicaron exposiciones a herbicidas fenoxi o tiocarbamatos. Uno de ellos recordó la exposición al paraquat, que es químicamente similar a la MPTP (N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), un inductor de un síndrome de tipo parkinsoniano. Sin embargo, todavía no se ha podido comprobar si los sujetos que trabajan con paraquat padecen dicho síndrome (Howard 1979). Estudios de casos-controles de Canadá, China, España y Suecia han señalado una relación con la exposición a productos químicos industriales no especificados, pesticidas y metales, especialmente manganeso, hierro y aluminio (Zayed y cols. 1990).

En un estudio norteamericano, apareció un mayor riesgo de enfermedad de las neuronas motoras (que abarca la esclerosis lateral amiotrófica, la parálisis bulbar progresiva y la atrofia muscular progresiva) en relación con la soldadura (Armon y cols. 1991), que aparecía también como factor de riesgo, igual que el trabajo con electricidad y con agentes de impregnación, en un estudio sueco (Gunnarsson y cols. 1992). El carácter

*Adaptado de Axelson 1996.

hereditario de algunos trastornos neurodegenerativos y tiroideos, combinado con la exposición a disolventes y el sexo masculino, presentaba un riesgo hasta 15,6 veces mayor. Otros estudios indican también que la exposición a plomo y disolventes podría tener importancia (Campbell, Williams y Barltrop 1970; Hawkes, Cavanagh y Fox 1989; Chio, Tribolo y Schiffer 1989; Sienko y cols. 1990).

Para la enfermedad de Alzheimer, no se encontraron indicios claros de riesgo profesional en un metaanálisis de 11 estudios de casos-controles (Graves y cols. 1991), aunque recientemente se ha encontrado un mayor riesgo asociado al trabajo manual (Fratiglioni y cols. 1993). Otro estudio reciente, que incluía también a personas de edades más avanzadas, indicaba que la exposición a disolventes podría ser un factor de riesgo bastante importante (Kukull y cols. 1995). La reciente sugerencia de que la enfermedad de Alzheimer podría estar relacionada con la

exposición a campos electromagnéticos resultó aún más sorprendente (Sobel y cols. 1995). Es probable que estos dos estudios estimulen el interés por la realización de nuevas investigaciones en las líneas indicadas.

Así pues, a la vista de las perspectivas actuales de la neuroepidemiología profesional, reseñadas brevemente, parece que existen razones para realizar nuevos estudios sobre la relación con el trabajo de diferentes trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos más o menos descuidados hasta ahora. No sería raro que apareciesen algunos efectos añadidos de diversas exposiciones profesionales, de la misma forma que se ha visto para muchos tipos de cáncer. Además, como en la investigación etiológica del cáncer, con la epidemiología del trabajo pueden obtenerse nuevas claves que sugieran las causas últimas o los mecanismos desencadenantes que se encuentran detrás de los trastornos neurológicos graves.

Referencias

- Amaducci, L, C Arfaio, D Inzitari, M Marchi. 1982. Multiple sclerosis among shoe and leather workers: An epidemiological survey in Florence. *Acta Neurol Scand* 65:94-103.
- Anger, KW. 1990. Worksite neurobehavioral research: Result, sensitive methods, test batteries and the transition from laboratory data to human health. *Neurotoxicology* 11:629-720.
- Anger, WK, MG Cassitto, Y Liang, R Amador, J Hooisma, DW Chrislip, D Mergler, M Keifer, J Hörtnagel. 1993. Comparison of performance from three continents on the WHO-recommended neurobehavioral core test battery (NCTB). *Environ Res* 62:125-147.
- Arlien-Søborg, P. 1992. *Solvent Neurotoxicity*. Boca Ratón: CRC Press.
- Armon, C, LT Kurland, JR Daube, PC O'Brian. 1991. Epidemiologic correlates of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 41:1077-1084.
- Axelson, O. 1996. Where do we go in occupational neuroepidemiology? *Scand J Work Environ Health* 22: 81-83.
- Axelson, O, M Hane, C Hogstedt. 1976. A case-referent study on neuropsychiatric disorders among workers exposed to solvents. *Scand J Work Environ Health* 2:14-20.
- Bowler, R, D Mergler, S Rauch, R Harrison, J Cone. 1991. Affective and personality disturbance among women former microelectronics workers. *J Clin Psychiatry* 47:41-52.
- Brackbill, RM, N Maizlish, T Fischbach. 1990. Risk of neuropsychiatric disability among painters in the United States. *Scand J Work Environ Health* 16:182-188.
- Campbell, AMG, ER Williams, D Barltrop. 1970. Motor neuron disease and exposure to lead. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 33:877-885.
- Cherry, NM, FP Labrèche, JC McDonald. 1992. Organic brain damage and occupational solvent exposure. *Br J Ind Med* 49:776-781.
- Chio, A, A Tribolo, D Schiffer. 1989. Motorneuron disease and glue exposure. *Lancet* 2:921.
- Cooper, JR, FE Bloom, RT Roth. 1986. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. Nueva York: Oxford Univ. Press.
- Dehart, RL. 1992. Multiple chemical sensitivity—What is it? Multiple chemical sensitivities. Apéndice de: *Biologic markers in immunotoxicology*. Washington, DC: National Academy Press.
- Feldman, RG. 1990. Effects of toxins and physical agents on the nervous system. En *Neurology in Clinical Practice*, dirigido por WG Bradley, RB Daroff, GM Fenichel y CD Marsden. Stoneham, Massachusetts: Butterworth.
- Feldman, RG, LD Quenzer. 1984. *Fundamentals of Neuropsychopharmacology*. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates.
- Flodin, U, B Söderfeldt, H Noorlind-Brage, M Fredriksson, O Axelson. 1988. Multiple sclerosis, solvents and pets: A case-referent study. *Arch Neurol* 45:620-623.
- Fratiglioni L, A Ahlbom, M Viitanen, B Winblad. 1993. Risk factors for late-onset Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *Ann Neurol* 33:258-66.
- Goldsmith, JR, Y Herishanu, JM Abarbanel, Z Weinbaum. 1990. Clustering of Parkinson's disease points to environmental etiology. *Arch Environ Health* 45:88-94.
- Graves, AB, CM van Duijn, V Chandra, L Fratiglioni, A Heyman, AF Jorm y cols. 1991. Occupational exposure to solvents and lead as risk factors for Alzheimer's disease: A collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 20 Suppl. 2:58-61.
- Grønning, M, G Albrektsen, G Kvåle, B Moen, JA Aarli, H Nyland. 1993. Organic solvents and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 88:247-250.
- Gunnarsson, L-G, L Bodin, B Söderfeldt, O Axelson. 1992. A case-control study of motor neuron disease: Its relation to heritability and occupational exposures, particularly solvents. *Br J Ind Med* 49:791-798.
- Hänninen, H, K Lindstrom. 1979. *Neurobehavioral Test Battery of the Institute of Occupational Health*. Helsinki: Instituto de Medicina del Trabajo.
- Hagberg, M, H Morgenstem, M Kelsch. 1992. Impact of occupations and job tasks on the prevalence of carpal tunnel syndrome. *Scand J Work Environ Health* 18:337-345.
- Hart, DE. 1988. *Neuropsychological Toxicology: Identification and Assessment of Human Neurotoxic Syndromes*. Nueva York: Pergamon Press.
- Hawkes, CH, JB Cavanagh, AJ Fox. 1989. Motorneuron disease: A disorder secondary to solvent exposure? *Lancet* 1:73-76.
- Howard, JK. 1979. A clinical survey of paraquat formulation workers. *Br J Ind Med* 36:220-223.
- Hutchinson, LJ, RW Amsler, JA Lybarger, W Chappell. 1992. *Neurobehavioral Test Batteries for Use in Environmental Health Field Studies*. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).
- Johnson, BL. 1987. *Prevention of Neurotoxic Illness in Working Populations*. Chichester: Wiley.
- Kandel, ER, HH Schwartz, TM Kessel. 1991. *Principles of Neural Sciences*. Nueva York: Elsevier.
- Kukull, WA, EB Larson, JD Bowen, WC McCormick, L Teri, ML Pfanschmidt y cols. 1995. Solvent exposure as a risk factor for Alzheimer's disease: A case-control study. *Am J Epidemiol* 141:1059-1071.
- Landtblom, A-M, U Flodin, M Karlsson, S Pålhagen, O Axelson, B Söderfeldt, C Wolfson. 1993. Multiple sclerosis and exposure to solvents, ionizing radiation and animals. *Scand J Work Environ Health* 19:399-404.
- Landtblom, A-M, U Flodin, B Söderfeldt, O Axelson. 1996. Organic solvents and multiple sclerosis: A synthesis of the cement evidence. *Epidemiology* 7: 429-433.
- Maizlish, D, O Feo. 1994. Alteraciones neuropsicológicas en trabajadores expuestos a neurotóxicos. *Salud de los Trabajadores* 2:5-34.
- Mergler, D. 1995. Behavioral neurophysiology: Quantitative measures of sensory toxicity. En *Neurotoxicology: Approaches and Methods*, dirigido por L Chang y W Slikker. Nueva York: Academic Press.
- O'Donoghue, JL. 1985. *Neurotoxicity of Industrial and Commercial Chemicals*. Vol. I & II. Boca Ratón: CRC Press.
- Sassine, MP, D Mergler, F Larribe, S Bélanger. 1996. Détérioration de la santé mentale chez des travailleurs exposés au styrène. *Rev epidmiol med soc santé publ* 44:14-24.
- Organización Mundial de la Salud (WHO). 1978. *Principles and Methods of Evaluating the Toxicity of Chemicals, Part 1 and 2*. EHC, No. 6, Partes 1 y 2. Ginebra: OMS.
- Organización Mundial de la Salud y Consejo Nórdico de Ministros. 1985. *Chronic Effects of Organic Solvents On the Central Nervous System and Diagnostic Criteria*. EHC, No. 5. Ginebra: OMS.
- Semchuk, KM, EJ Love, RG Lee. 1992. Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology* 42:1328-1335.
- Seppäläinen, AMH. 1988. Neurophysiological approaches to the detection of early neurotoxicity in humans. *Crit Rev Toxicol* 14:245-297.
- Sienko, DG, JD Davis, JA Taylor, BR Brooks. 1990. Amyotrophic lateral sclerosis: A case-control study following detection of a cluster in a small Wisconsin community. *Arch Neurol* 47:38-41.
- Simonsen, L, H Johnsen, SP Lund, E Matikainen, U Midtgård, A Wennberg. 1994. Evaluation of neurotoxicity data: A methodological approach to classification of neurotoxic chemicals. *Scand J Work Environ Health* 20:1-12.
- Sobel, E, Z Davanipour, R Sulkava, T Erkinjuntti, J Wikström, VW Henderson y cols. 1995.

- Occupations with exposure to electromagnetic fields: A possible risk factor for Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 142:515-524.
- Spencer, PS, HH Schaumburg. 1980. *Experimental and Clinical Neurotoxicology*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Tanner, CM. 1989. The role of environmental toxins in the etiology of Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 12:49-54.
- Urie, RL. 1992. Personal protection from hazardous materials exposures. En *Hazardous Materials Toxicology: Clinical Principles of Environmental Health*, dirigido por JB Sullivan y GR Krieger. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Zayed, J, G Ducic, G Campanella, JC Panisset, P André, H Masson y cols. 1990. Facteurs environnementaux dans l'étiologie de la maladie de Parkinson. *Can J Neurol Sci* 17:286-291.
- Otras lecturas recomendadas**
- Agee, JM, HJ McCarroll, RD Tortosa, DA Berry, RM Szabo, CA Peimer. 1992. Endoscopic release of the carpal tunnel: A randomized prospective multicenter study. *J Hand Surg* 17(6):987-995.
- Anger, WK. 1986. Workplace exposures. En *Neurobehavioral Toxicology*, dirigido por Z Ammau. Baltimore: Johns Hopkins Univ. Press.
- Baker, EL, R Ehrenberg. 1990. Preventing the work-related carpal tunnel syndrome: Physician reporting and diagnostic criteria. *Ann Intern Med* 112(5):317-319.
- Baker, EL, RG Feldman, JG French. 1990. Environmentally related disorders of the nervous system. *Med Clin N Am* 74(2):325-345.
- Baker, EL, A Schothfeld. 1995. Disorders of the nervous system. In *Occupational Health: Recognizing and Preventing Work Related Disease*, dirigido por BS Levy e IH Wegman. Boston: Little, Brown & Co.
- Beaglehole, R, R Bonita, T Kjellstrom. 1993. *Basic Epidemiology*. Ginebra: OMS.
- Bleeker, ML. 1994. *Occupational Neurology and Clinical Neurotoxicology*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Bleeker, M, J Agnew. 1987. New techniques for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Scand J Work Environ Health* 13:385-388.
- Bleeker, ML, M Bohlman, R Moreland, A Tipton. 1985. Carpal tunnel syndrome: Role of carpal canal size. *Neurology* 35:1599-1604.
- Chang, L, W Slikker. 1995. *Neurotoxicology: Approaches and Methods*. Nueva York: Academic Press.
- Chow, JC. 1993. The Chow technique of endoscopic release of the carpal ligament for carpal tunnel syndrome: Four years of clinical results. *Arthroscopy* 9(3):301-314.
- Clarkson, TW. 1987. Metal toxicity in the central nervous system. *Environ Health Persp* 75:59-64.
- Cullen, MR. 1987. The worker with multiple chemical sensitivities: An overview. *Occup Med* 2:655-661.
- Dawson, DM. 1993. Entrapment neuropathies of the upper extremities. *New Engl J Med* 329(27):2013-2018.
- Ecobichon, DJ, RM Joy. 1991. *Pesticides and Neurological Diseases*. Boston: CRC Press.
- Feldman, RG. 1993. Manganese. En *Handbook of Clinical Neurology*, dirigido por PJ Vinken, GW Bruyn y HL Flawans. Amsterdam: Elsevier.
- Feldman, RG, PH Travers. 1984. Environmental and occupational neurology. En *Neurology: The Physicians Guide*, dirigido por RG Feldman. Nueva York: Thieme-Stratton.
- Foà, V, R Gilioli, M Maroni. 1983. Nervous system, peripheral. En *Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo*, 3ª edición, dirigido por L Parmeggiani. Ginebra: OIT.
- Gamberale, F, A Iregren, A Kjellberg. 1989. *SPES: Computerized Swedish Performance Evaluation System*. Solna, Suecia: Arbetsmiljö Institutet.
- Girlanda, P, R Dattola, C Venuto, R Mangiapane, C Nicolosi, C Messina. 1993. Local steroid treatment in idiopathic canal tunnel syndrome: Short-long-term efficacy. *J Neurol* 240(3):187-190.
- Hänninen, H, K Eskelinen, K Husman, M Nurninen. 1979. Behavioral effects of long-term exposure to a mixture of organic solvents. *Scand J Work Environ Health* 4:240-255.
- Hane, M, O Axelson, J Blume, C Hogstedt, L Sundell, B Ydrevorg. 1977. Psychological function changes among house painters. *Scand J Work Environ Health* 3:91-99.
- Hutchinson, LJ, RW Amsler, JA Lybarger, W Chappell. 1992. *Neurobehavioral Test Batteries for Use in Environmental Health Field Studies*. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).
- Knave, B, B Anshlem-Olson, S Elofsson, F Gamberale, A Isaksson, P Mundus, H Persson, G Struwe, A Wennberg, P Westerholm. 1978. Long-term exposure to jet fuel II: A cross sectional epidemiological investigation on occupationally exposed industry workers with special reference to the nervous system. *Scand J Work Environ Health* 4(1):19-45.
- Kreiss, K, DH Wegman, CA Niles, MB Siroky, RJ Krane, RG Feldman. 1980. Neurologic dysfunction of the bladder in workers exposed to dimethylaminopropionitrile. *JAMA* 243:741-745.
- Kuschner, SH, E Ebramzadeh, D Johnson, WW Brien, Sherman. 1992. Tinel's sign and Phalen's test in carpal tunnel syndrome. *Orthopaedics* 15:1297-1302.
- Letz, R. 1990. The neurobehavioral evaluation system (NES): An international effort. En *Advances in Neurobehavioral Toxicology: Applications in Environmental and Occupational Health*, dirigido por BL Johnson, WK Anger, A Durao y C Xintaris. Chelsea, Michigan: Lewis Publishers.
- Lippmann, M. 1990. Review. Lead and human health: Background and recent findings. *Environ Res* 51:1-24.
- Murphy, RXJ, MA Chernofsky, MA Osborne, AH Wolson. 1993. Magnetic resonance imaging in the evaluation of persistent carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg* 18(1):113-120.
- Norton, S. 1986. Toxic responses of the central nervous system. En *Casarett and Doull's Toxicology*, dirigido por CD Klassen, DO Amdur y J Doull. Nueva York: MacMillan.
- Planguwes, J. 1983. Nervous system, central and autonomous. En *Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo*, dirigido por L Parmeggiani (3ª edición). Ginebra: OIT.
- Preston, DC, EL Logigian. 1992. Lumbrical and interossei recording in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 16(11):1253-1257.
- Proceedings of the International Conference on Organic Solvent Toxicity. 1985. *Scand J Work Environ Health* 11 Supl. 1.
- Proceedings on the workshop on neurobehavioral effects of solvents. 1986. *Neurotoxicology* 7(4).
- Spaans, F. 1987. Compression and entrapment neuropathies. En *Handbook of Clinical Neurology*, dirigido por WB Matthew. Amsterdam: Elsevier.
- Taylor, J. 1992. Disorders of the nervous system. Capítulo 13 en *Principles and Practice of Environmental Medicine*, dirigido por AB Tarcher. Nueva York: Plenum Med. Book.
- Valciukas, JA. 1991. *Foundations of Environmental and Occupational Neurotoxicology*. Nueva York: Van Nostrand Reinhold.
- . 1993. The effect of exposure to industrial solvents on the developing brain and behavior of children. En *Prenatal Exposure to Toxicants: Developmental Consequences*, dirigido por HL Needleman y D Bellingier. Baltimore: Johns Hopkins Univ. Press.
- Virchow, R. 1866. *Post-Mortem Examinations and the Position of Pathology Among Biological Studies*. Publicado por primera vez en 1873. Metuchen, Nueva Jersey: Scarecrow Reprint.
- White, RF, RG Feldman, SP Proctor. 1992. Neurobehavioral effects of toxic exposures, clinical syndromes in adult neuropsychology. En *The Practitioner's Handbook*, dirigido por RF White. Amsterdam: Elsevier.

