Una pequeña dosis de neurotoxicología
o
Una introducción a la toxicología del sistema nervioso

Un capítulo del libro
Una pequeña dosis de toxicología – Efectos a la salud de químicos comunes

Por
Steven G. Gilbert, PhD, DABT
Institute of Neurotoxicology & Neurological Disorders (INND)
Seattle, WA 98115

E-mail: sgilbert@innd.org

Sitios web de apoyo
web: www.asmalldoseof.org - "A Small Dose of Toxicology"
web: www.toxipedia.org - Connecting Science and People

Introdución

El cerebro humano es la estructura más compleja jamás desarrollada. Sólo en las últimas décadas hemos comenzado a apreciar verdaderamente su flexibilidad, su complejidad y su vulnerabilidad. La flexibilidad del sistema nervioso humano es notable: cuando nuestros antepasados luchaban por la supervivencia, dependían del fuego, la caza y las cuevas para refugiarse, mientras nosotros dependemos de la electricidad, el supermercado la calefacción y la refrigeración central.

Para la mayoría, nuestra capacidad de procesar información compleja es mucho más importante que nuestra fuerza y reflejos. La complejidad del cerebro es evidente por los billones de células que forman más millones y billones de conexiones y todo esto tiene lugar en un espacio confinado notablemente pequeño. A su vez estas células se comunican utilizando diferentes productos químicos llamados neurotransmisores. Los neurotransmisores son frecuentemente el blanco de drogas y productos químicos que afectan el sistema nervioso. Prozac, un medicamento utilizado para tratar la depresión leve, afecta al neurotransmisor serotonina. Por último, es cada vez más evidente la vulnerabilidad del sistema nervioso tanto a los efectos transitorios como al daño permanente de una amplia variedad de agentes. Durante miles de años los seres humanos han buscado agentes que afectan el sistema nervioso. Muchas personas son usuarios regulares del alcohol o la cafeína, así como muchos otros agentes diseñados para afectar al sistema nervioso. La industrialización inició una era de rápido desarrollo de nuevos productos químicos con uso en expansión en nuestra sociedad lo que a menudo se acompañó de la exposición humana que luego aprendimos, a veces a través de la experiencia trágica, puede dañar irreparablemente el sistema nervioso. Nadie puede alcanzar su potencial genético completo con un sistema nervioso dañado. Como consecuencia, la neurotoxicología se desarrolló en la década de 1970 para avanzar en nuestra comprensión de los efectos de los productos químicos en el sistema nervioso.

> "El aumento de interés en los últimos años en la academia, la industria y el gobierno sobre los efectos de los productos químicos tóxicos en el sistema nervioso ha creado una nueva disciplina, la neurotoxicología."
>
> Peter S. Spencer & Herbert H. Schaumberg, in Experimental and Clinical Neurotoxicology, 1980

¿Qué es neurotoxicidad?

Neurotoxicidad o efecto neurotóxico es un cambio adverso en la química, estructura o función del sistema nervioso después de la exposición a un agente químico o físico.

De manera voluntaria e involuntaria, estamos expuestos a una serie de productos químicos que afectan al sistema nervioso. Gastamos miles de millones de dólares cada año voluntariamente en la compra de productos químicos como la cafeína, el alcohol y la nicotina para influir en nuestro sistema nervioso. La mayoría de las tiendas y muchas industrias dependen de nuestro deseo de influir en nuestro sistema nervioso. Muchos de nosotros estamos familiarizados con los efectos indeseables de demasiada cafeína o alcohol, que es una forma de neurotoxicidad. Afortunadamente, nos recuperamos rápidamente de los efectos neurotóxicos de la cafeína o el alcohol y de estas experiencias aprendemos a manejar nuestro consumo de estos productos químicos para minimizar cualquier efecto indeseable y maximizar los efectos deseables. En este sentido, muchos de nosotros somos neurotoxicólogos experimentados.

El consumo voluntario de productos químicos (drogas) que nuestra sociedad ha clasificado como ilegales también es común. Estos fármacos van desde el ingrediente activo de la planta de marihuana cultivada fácilmente hasta los productos químicos producidos en laboratorios ilícitos. Miles de millones de dólares se gastan en la compra de drogas ilegales y, a su vez, se gastan miles de millones más en intentar detener su fabricación y compra. Los costos directos e indirectos para nuestra sociedad de la "guerra contra las drogas" son enormes.

Una gama de drogas legales es vendida por la industria farmacéutica para tratar enfermedades del sistema nervioso. Los avances en nuestra comprensión de la estructura y función del sistema nervioso han acelerado el desarrollo de productos químicos para el tratamiento de enfermedades como el síndrome de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la depresión leve. El tratamiento de la depresión leve con fármacos como Prozac es una industria de mil millones de dólares. Por otro lado, algunos medicamentos pueden producir efectos secundarios indeseables del sistema nervioso que pueden limitar su utilidad en el tratamiento de la enfermedad. Los fármacos antineoplásicos vincristina y cisplatino dañan los nervios sensoriales en los dedos y el antibiótico gentomicina puede afectar la audición.

También estamos expuestos involuntariamente a productos químicos, compuestos o incluso agentes físicos que pueden dañar el sistema nervioso. La ciencia de la neurotoxicología se ha centrado en gran medida en la comprensión de los efectos adversos de los agentes sobre el sistema nervioso. Esta investigación ha demostrado que

el sistema nervioso, en particular el sistema nervioso en desarrollo, es vulnerable al daño permanente por parte de una serie de agentes. Por ejemplo, inclusive niveles bajos de exposición al plomo dañarán permanentemente el sistema nervioso de los niños pequeños, reduciendo su capacidad para aprender y desempeñarse bien en la escuela y, en última instancia, afectar su desempeño y calidad de vida como adultos. El alcohol, aunque tenga un efecto predecible sobre la madre embarazada, puede ser desastroso para el sistema nervioso del niño en desarrollo. Muchos trabajadores están expuestos a agentes tales como disolventes o plaguicidas que pueden afectar transitoriamente el sistema nervioso o incluso causar daños permanentes. Los agentes físicos tales como el ruido y el calor también pueden afectar negativamente al sistema nervioso o degradar el rendimiento. Muchas personas, incluyendo trabajadoress de la construcción que usan rutinariamente dispositivos de protección auditiva, prueban que la exposición excesiva a ruidos fuertes dañará permanentemente la audición.

Una definición más formal de neurotoxicidad o efecto neurotóxico es, un cambio adverso en la química, estructura o función del sistema nervioso después de la exposición a un agente químico o físico. Una parte importante de esta definición es que el efecto puede producir cambios estructurales en el sistema nervioso, como la pérdida grave de células o cambios en la función que pueden estar relacionados con cambios sutiles en la comunicación de las células nerviosas. Incluso cambios menores en la estructura o función del sistema nervioso pueden tener consecuencias profundas para las funciones neurológicas, del comportamiento y de las funciones relacionadas del cuerpo. A menudo, los muy jóvenes y los ancianos son más susceptibles a los efectos neurotóxicos. El plomo es un buen ejemplo de un compuesto que a altos niveles de exposición puede causar daños reales en las células nerviosas, pero a niveles bajos, particularmente en niños, puede causar pérdidas funcionales como la disminución del aprendizaje y la memoria.

Definir y probar la neurotoxicidad es difícil porque no hay una medida fácil de definir. Los efectos neurotóxicos se pueden dividir en cinco áreas (Tabla 15.1).

Tabla 15.1 Efectos neurológicos y en el comportamiento por la exposición a sustancias tóxicas

Efectos motores	Convulsiones, debilidad, temblores, espasmos, falta de coordinación, inestabilidad, parálisis, anomalías reflejas, cambios de actividad
Efectos sensoriales	Cambios de equilibrio, trastornos de la visión, trastornos del dolor, trastornos táctiles, trastornos auditivos
Efectos cognitivos	Problemas de memoria, confusión, impedimentos del habla, problemas de aprendizaje.
Efectos en el humor y la personalidad	Trastornos del sueño, excitabilidad, depresión, irritabilidad, inquietud, nerviosismo, tensión, delirio, alucinaciones
Efectos generales	Pérdida del apetito, depresión de la actividad neuronal, estupor narcosis, fatiga, daño nervioso

Adaptado de W.K. Anger (1986)

Estudio de casos

Cafeina

La cafeína es el fármaco estimulante más consumido en el mundo. Se produce naturalmente en el café, el té y la cola y se añade a muchos refrescos. Muchos de nosotros consumimos café y gasesosas debido a los efectos estimulantes deseables producidos por la cafeína; muchos de nosotros hemos consumido demasiada cafeína y hemos sentido las consecuencias. Los efectos indeseables de la cafeína como la agitación, la incapacidad para concentrarse, los temblores leves y el malestar general son una forma de neurotoxicidad. Literalmente, su cerebro, y más específicamente, los receptores de adenosina en su cerebro, tiene demasiada cafeína. Estos efectos son una forma reversible de neurotoxicidad. Afortunadamente, metabolizamos la cafeína rápidamente y los efectos indeseables terminan. Por experiencia hemos aprendido a moderar nuestro consumo de cafeína para evitar los efectos secundarios desagradables. Una gran cantidad de dinero se hace de los efectos neuroactivos y fisiológicos de la cafeína. Usted puede aprender más sobre esta fascinante droga en el capítulo sobre la cafeína.

Plomo

> La decisión de usar plomo como aditivo de gasolina resultó en uno de los mayores desastres de la salud pública del siglo XX. El plomo de los tubos de escape de los vehículos se asentó como polvo sobre las áreas extensas y esto fue habitual en áreas de alto tráfico a lo largo de calles de la ciudad. Pasando de la mano a la boca, el plomo de los automóbilies y un poco de plomo adicional de las pinturas vieja a base de plomo fueron ingeridos por los niños pequeños. En los años 70 y 80, los investigadores demostraron que incluso niveles bajos de exposición al plomo dañaron el sistema nervioso de los niños, confirmando lo que los griegos sabían desde hace 2000 años: que "el plomo hace que la mente ceda". La exposición del sistema nervioso en desarrollo al plomo causa daño irreversible, disminuyendo la capacid de aprendizaje y la memoria del niño y resultando en asi en una vida de déficit.

Mientras que el plomo fue prohibido de la mayoría de las pinturas y eliminado de la gasolina, todavía sigue siendo una amenaza para muchos niños que viven en hogares más viejos con pintura del plomo o cerca de las áreas contaminadas con plomo. Sin embargo, el plomo sigue apareciendo en los juguetes de los niños, joyas, como un estabilizador en plásticos de PVC, y otros productos accesibles a los niños. El plomo es un ejemplo de un agente neurotóxico que causa daño permanente e irreversible al sistema nervioso en desarrollo, privando a un niño de su potencial genético. Puede aprender más sobre los efectos del plomo en el desarrollo en el capítulo principal sobre éste metal.

Prozac (Clorhidrato de fluoxetina)

El Prozac, producido por la compañía farmacéutica Eli Lilly and Company, fue aprobado por primera vez para el tratamiento de la depresión en Bélgica en 1986. Un año más tarde, en 1987, fue aprobado para su uso en los Estados Unidos. Ahora está aprobado para ser utilizado en más de 90 países y utilizado por más de 40 millones de personas en todo el mundo. Está demás decir que es una droga muy rentable.

El Prozac se prescribe comúnmente para el tratamiento de la depresión leve, la cual no es infrecuente a medida que avanzamos en los dramas y las decepciones de la vida. El Prozac, similar a muchos productos químicos neuroactivos, tiene un efecto notablemente específico sobre un neurotransmisor. Típicamente, un neurotransmisor es liberado de una célula para comunicarse a través de un hueco muy pequeño para ser recogido por un neurorreceptor en otra célula. Una vez que el neurotransmisor ha llevado a cabo su función de comunicación con el otro, es degradado o recuperado por la célula liberadora para ser reutilizada. El Prozac funciona mediante el bloqueo de esta recaptación, dejando así más neurotransmisores dentro de la hendidura celular para continuar estimulando la célula receptora. El Prozac inhibe selectivamente la recaptación del neurotransmisor serotonina. La mayor disponibilidad de serotonina parece reducir los síntomas de la

depresión. Una serie de fármacos, incluyendo el conocido alucinógeno LSD, actúan a través de la serotonina.

MPTP y la enfermedad de Parkinson

A principios de los años ochenta, el MPTP o 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina se produjo accidentalmente como contaminante de un nuevo compuesto que los químicos clandestinos crearon en su búsqueda de una heroína sintética. Trágicamente, los usuarios de drogas expuestos al MPTP desarrollaron temblores y una falta de control muscular que era muy similar a los síntomas de la enfermedad de Parkinson. La enfermedad de Parkinson suele ser una enfermedad de desarrollo lento asociada con el proceso natural de envejecimiento y el morir de las células en el cerebro. Posteriores estudios revelaron que el MPTP atacó las células en un área específica del cerebro que producen el neurotransmisor dopamina, las mismas células implicadas en la enfermedad de Parkinson. Esta fue la primera vez que un compuesto estaba claramente implicado en causar una enfermedad de tipo Parkinson. Los investigadores inmediatamente comenzaron a buscar otros compuestos que podrían causar la enfermedad de Parkinson o interactuar con los procesos de envejecimiento para acelerar el inicio de la enfermedad. Varios estudios han examinado la asociación de la exposición a algunos plaguicidas con un aumento de la enfermedad de Parkinson. Los investigadores ahora usan el MPTP para desarrollar modelos animales para encontrar nuevos tratamientos para la enfermedad de Parkinson y para comprender mejor la progresión subyacente de la enfermedad.

Biologia del sistema nervioso

Descripción general

El sistema nervioso se puede dividir en el sistema nervioso central (SNC), que incluye el cerebro y la médula espinal, y el sistema nervioso periférico (SNP), que transporta información hacia y desde el SNC. El SNP es la autopista de la información mientras que el SNC es el centro coordinador. La información sensorial como el tacto o el dolor se transmite al SNC por los nervios del SNP. Si toca algo caliente, el SNC mandará, a través del SNP a mover esos músculos que nos alejarán del dolor, en el caso de algo caliente. El SNC también se comunica con una serie de glándulas y órganos a través del SNP. Además de las funciones básicas de mantenernos vivos, el cerebro es responsable de nuestro pensamiento, razonamiento y emociones.

El cerebro es increíblemente complejo. Se estima que contiene entre 10 mil millones y 100 mil millones de células que forman aproximadamente 10^{15} conexiones; un gran número en comparación con los 42 millones de transistores en un chip de microprocesador de última generación, 100 millones de veces más. Las capacidades de procesamiento de información del cerebro son enormes. El sistema nervioso comienza a desarrollarse temprano en la gestación y continúa creciendo y cambiando particularmente

en los primeros años de la infancia y la niñez. Durante el desarrollo, el cerebro se organiza en áreas separadas pero interconectadas que controlan diferentes funciones. Por ejemplo, el área del cerebro que procesa la información visual se encuentra en la parte posterior de la cabeza. Durante el desarrollo, las células de los ojos deben conectarse con las células del nervio óptico para mover la información al centro de procesamiento visual del cerebro. Esta danza compleja de la célula en busca de una pareja en otra área del cerebro es una de las razones por las que el cerebro es tan sensible a la disrupción por una variedad de compuestos.

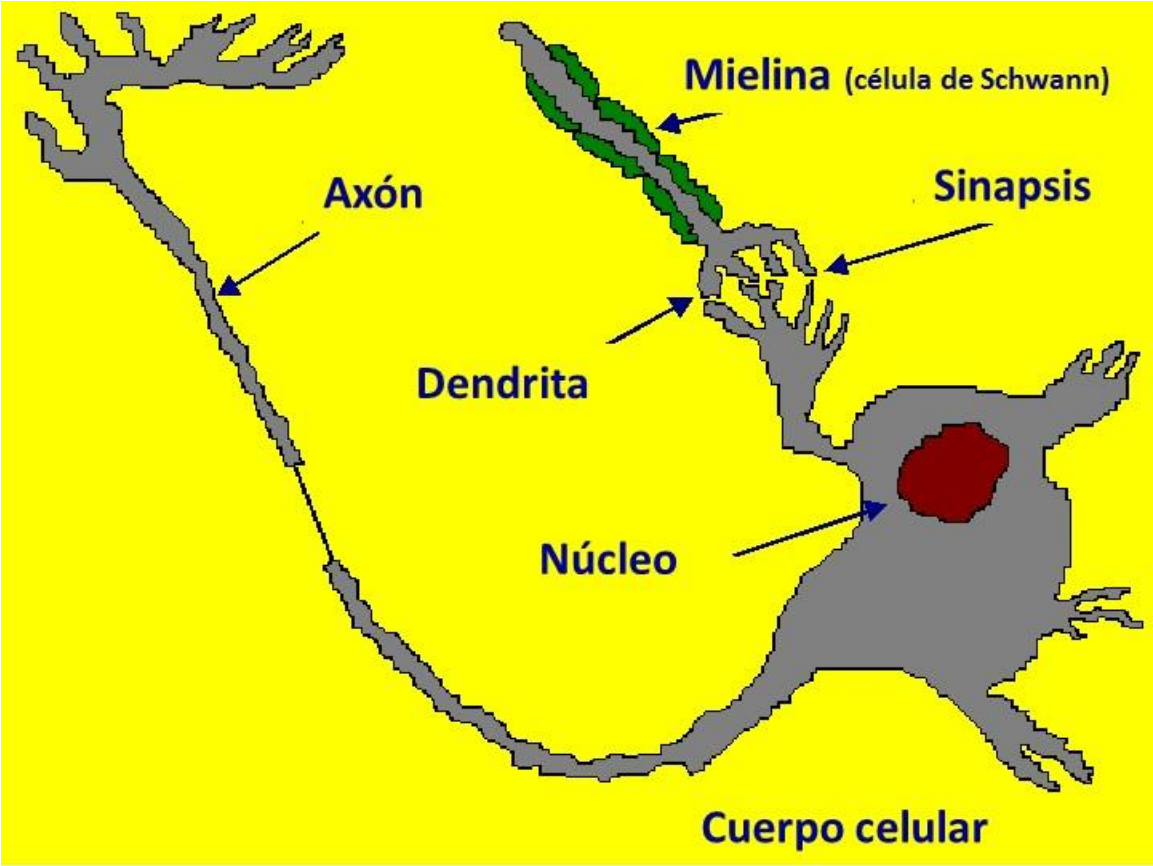
Los nervios periféricos están sufriendo muchos desafíos similares. Piense en los nervios más largos de su cuerpo que corren desde la parte inferior de la médula espinal hasta los dedos de los pies. Estas células muy largas deben ser capaces de conectarse, crecer y comunicarse con las células correctas en la médula espinal, que a su vez debe comunicarse, con las células del cerebro.

Células del sistema nervioso

El sistema nervioso consta de células llamadas neuronas (Figura 15.1), que son responsables de la mayoría de las transferencias de información en los sistemas de nervios centrales y periféricos y células de soporte. En el SNP, las neuronas pueden ser muy largas. Por ejemplo, considere la información que debe ser enviada hacia y desde los dedos de las manos o los dedos de los pies para detectar el tacto o el dolor o mover los músculos. Las neuronas tienen un cuerpo celular y una estructura de conexión larga llamada axón. Para aumentar la velocidad de transmisión a lo largo del axón, otra célula, la célula de Schwann, envuelve el axón para proporcionar una forma de aislamiento para facilitar el movimiento de las señales eléctricas. Las células de Schwann literalmente se envuelven alrededor del axón largo formando múltiples capas similares a los anillos de los árboles. Como se discutirá a continuación, estas células son susceptibles de daño debido al axón largo y los requerimientos de energía de la célula.

En el SNC, las células gliales ayudan en la comunicación entre las neuronas densamente comprimidas del SNC. Estas células también juegan un papel importante en la formación de la barrera hematoencefálica. La barrera hematoencefálica impide que algunas clases de sustancias químicas entren en el cerebro, lo que puede hacer muy difícil el tratamiento de enfermedades de éste órgano. Sin embargo, algunos productos químicos, como la cafeína, entran fácilmente en el cerebro, al igual que muchos otros compuestos neuroactivos. Los compuestos esenciales para la función cerebral son transportados activamente a través de esta barrera.

Figura 15.1 Neurona en el sistema nervioso periférico



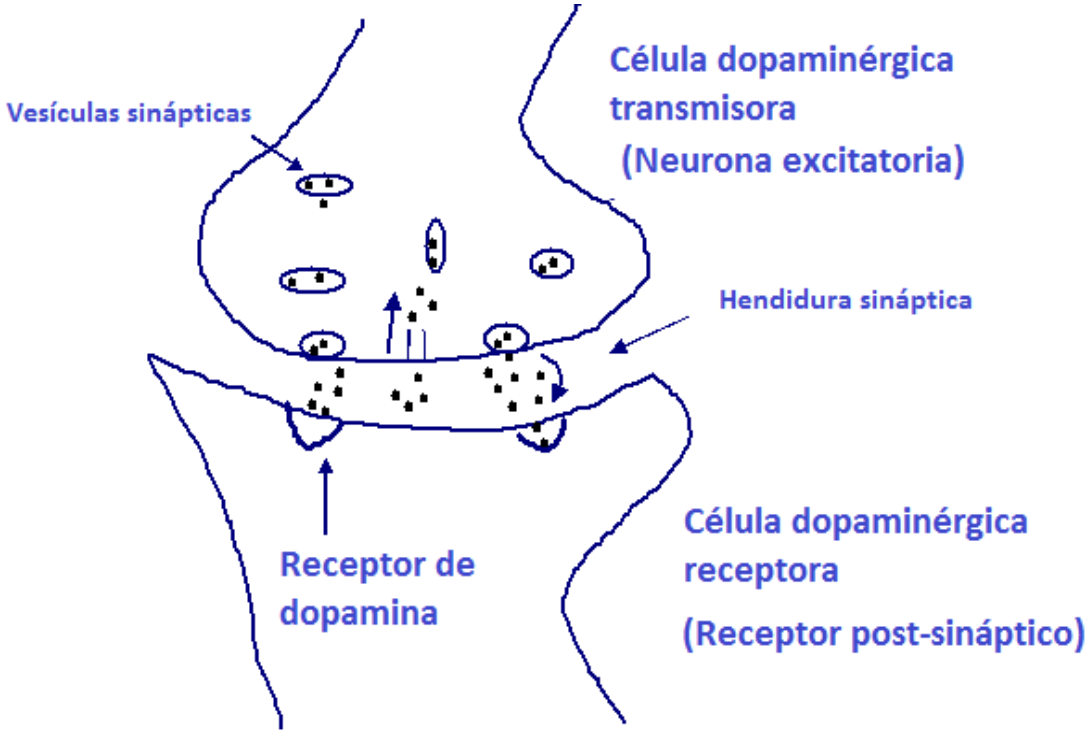
Transmisión de la información en el sistema nervioso

Las células nerviosas se comunican mediante la liberación de sustancias químicas (neurotransmisores) en el espacio entre las células (Figura 15.2). El neurotransmisor se almacena típicamente en un pequeño paquete (vesícula sináptica) y luego se libera en respuesta a una señal que se transmite por el axón de la célula. En el ejemplo de la Figura 15.2, la dopamina, un importante neurotransmisor involucrado en trastornos del movimiento relacionados con la enfermedad de Parkinson, es liberado en el espacio (hendidura sináptica) y reacciona con receptores específicos en la célula adyacente. Esto a su vez provoca una reacción en la célula adyacente. La dopamina en la hendidura se puede descomponer o recaptarse a la vesicula que la liberó y volver a empaquetarse para su uso futuro.

En la enfermedad de Parkinson las células liberadoras de dopamina están dañadas o mueren, reduciendo así la liberación de dopamina. La pérdida del neurotransmisor de la dopamina contribuye a los trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson. Típicamente, la pérdida de células productoras de dopamina en una

localización muy específica en el cerebro no se hace evidente hasta la vejez, y durante mucho tiempo la enfermedad de Parkinson fue pensada como estrictamente relacionada con la edad. En los años 70 este concepto fue cambiado cuando los químicos produjeron una droga de diseño destinada a imitar a los narcóticos comunes que tenía una impureza que dio lugar a un síndrome tipo Parkinson en la gente joven, las que nunca se pensó fueran susceptibles a esta enfermedad. Se encontró que un compuesto específico, MPTP, causaba la muerte de las células productoras de dopamina en la misma área del cerebro. Si bien la consecuencia para los individuos fue trágica, el MPTP ha demostrado ser una herramienta de investigación muy importante para la comprensión de esta enfermedad, así como para el desarrollo de nuevos tratamientos.

Figura 15.2. Comunicación en el Sistema nervioso



¿Qué causa la neurotoxicidad?

No existe una manera sencilla o correcta de examinar las causas de la neurotoxicidad. Los he dividido en tres áreas superpuestas: efectos en los neurotransmisores / receptores, los que a menudo son transitorios; el daño a los nervios periféricos, que a menudo es permanente; y el daño al sistema nervioso en desarrollo, que es casi siempre permanente.

Las células nerviosas tienen características estructurales y fisiológicas únicas que a menudo las hacen más susceptibles al daño de los agentes químicos. Las células del sistema nervioso central tienen una alta tasa metabólica que las hace altamente dependientes de la glucosa y el oxígeno, al igual que los chips de computadora necesitan mucha energía eléctrica. Cualquier cosa que interrumpa el flujo de la glucosa o la utilización de energía dentro de la célula causa una pérdida de función y potencialmente daños a largo plazo. Las células nerviosas, a diferencia de las células musculares, sólo pueden funcionar durante un tiempo muy corto sin oxígeno. El indicador más obvio de esto es que rápidamente perdemos la conciencia cuando nuestro cerebro se ve privado de sangre bien oxigenada. Agentes como el monóxido de carbono reducen la disponibilidad de oxígeno en el cerebro resultando rápidamente en la inconsciencia o incluso la muerte. El cianuro, que funciona mediante un mecanismo muy diferente, inhibe la capacidad de la célula para utilizar el oxígeno, lo que produce los mismos resultados. En el sistema nervioso periférico, la longitud de las células contribuye a su mayor susceptibilidad al daño por agentes que alteran la transferencia de nutrientes a lo largo de la célula. La acrilamida, por ejemplo, causa daño al sistema de transporte celular, lo que da como resultado una parálisis que es primero notada en las piernas.

En la mayoría de los casos, las células del sistema nervioso no pueden dividirse y reemplazarse, por lo que la mayoría de los daños son permanentes. El sistema nervioso en desarrollo expuesto al plomo se dañará para toda la vida. Sin embargo, los nervios periféricos pueden crecer, recuperando algunas de las conexiones y funcionalidad que resulta en alguna sensación y retorno de movimiento, por lo general más notable en los brazos y las piernas.

Neurotransmisor / receptor

Muchos compuestos naturales y un número creciente de productos químicos sintetizados influyen en la eficacia de un neurotransmisor específico. Típicamente los neurotransmisores son liberados de una célula neuronal y son recogidos por receptores específicos en la célula adyacente, lo que hace que la célula receptora reaccione. El receptor entonces libera el neurotransmisor en el espacio entre las células. En este momento, el neurotransmisor debe ser eliminado ya sea por descomposición por una enzima específica o puede ser recuperado por la célula liberadora para ser reutilizada. Un compuesto puede influir en un neurotransmisor y, por tanto, en la respuesta de la célula receptora de varias maneras: 1) bloquear el receptor para que el neurotransmisor no pueda alcanzar el receptor y, por lo tanto, la célula receptora es incapaz de responder; 2) imitar el neurotransmisor de modo que la célula receptora responda aunque no haya neurotransmisor de origen natural; 3) bloquear la degradación del neurotransmisor, dejando así al neurotransmisor reaccionar con otro receptor; o 4) bloquear la recaptación del neurotransmisor en la célula que lo liberó, lo que deja al neurotransmisor libre para reaccionar de nuevo con el receptor.

La Tabla 15.2 proporciona sólo algunos ejemplos de diferentes agentes neuroactivos y su mecanismo de acción. La cafeína, el fármaco estimulante más consumido en el mundo, actúa afectando al receptor de adenosina. La adenosina es un depresor natural, por lo que la cafeína funciona bloqueando las acciones depresivas de la adenosina, causando estimulación.

Tabla 15.2 Mecanismo de acción de los agentes neuroactivos

Compuesto	Neurotransmisores	Acción
Cafeina	Bloquea el receptor de adenosina	Estimulante
Insecticidas organofosforados	Aumentan el neurotransmisor acetilcolina mediante el bloqueo de su degradación.	Estimulante
Nicotina	Imita a la acetilcolina, por lo que parece un aumento de la acetilcolina.	Estimulante
Clorhidrato de fluoxetina Prozac)	Aumenta la serotonina al bloquear su recaptación en las células neuronales	Estimulante
LSD (Dietilamida del ácido lisérgico)	Imita la serotonina, estimulando así el receptor	Alucinación
THC - Delta 9 – tetrahidrocanabinol (Canabis)	Receptor de canabinoides	Relajación, euforia y aumento de los sentidos, aumento del apetito, sentido del tiempo.
Cocaina	Bloquea el transportador de dopamina, aumentando así la estimulación dopaminérgica	Aumenta el estado de alerta y la energía, la euforia, el insomnio, la inquietud, el miedo, la paranoia, las alucinaciones
Ácido domoico (maríscos)	Glutamato, aspartato	Pérdida de memoria

Los agentes que actúan a través de un neurotransmisor específico son a menudo transitorios, y la exposición se debe repetir para continuar el efecto, atestigua lo anterior nuestra necesidad repetida de la cafeína cada mañana. Este no es siempre el caso. Los gases nerviosos muy potentes (venenosos) bloquean permanentemente al agente responsable de degradar la acetilcolina, causando así la muerte porque el sistema nervioso no puede recuperarse.

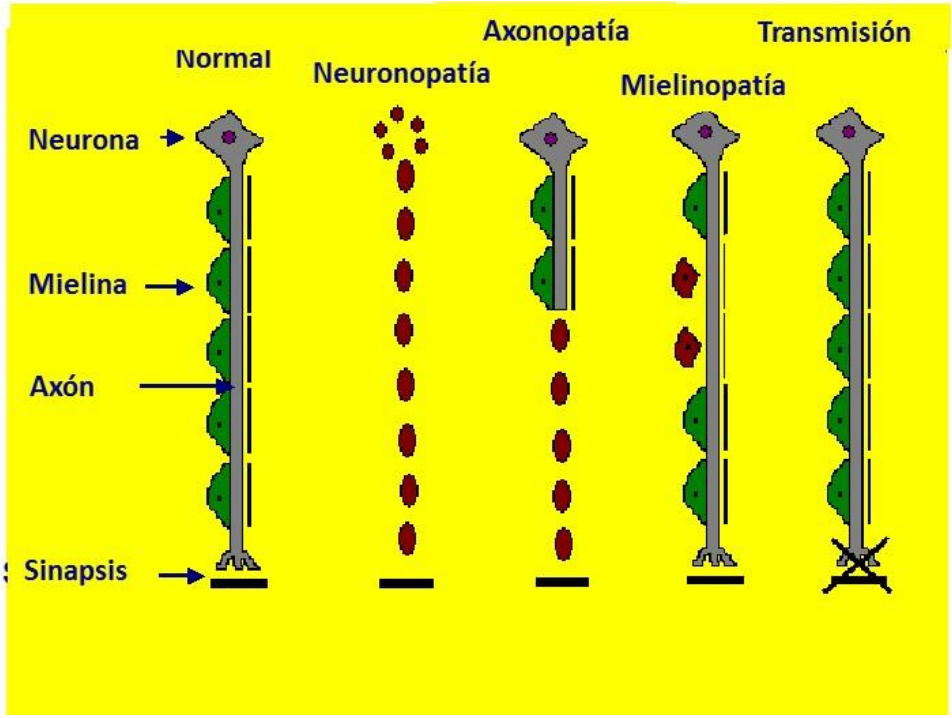
Daño a los nervios periféricos

Los nervios periféricos del cuerpo comunican sensaciones y emiten órdenes desde el sistema nervioso central para mover los músculos de los dedos de los pies a una gran distancia. Los nervios periféricos están envueltos por una célula especializada para formar un aislamiento (mielina) que ayuda a la transmisión de la señal eléctrica a lo largo de la longitud de la célula nerviosa. Los agentes dañan el sistema nervioso periférico ya sea matando la célula nerviosa (neuronopatía), atacando el axón (axonopatía) o atacando el aislamiento que rodea a las células (mielinopatía) (Tabla 15.3 y Figura 15.3). Interferir con el neurotransmisor es una forma de toxicidad de la transmisión, la que se discutió con más detalle anteriormente.

Tabla 15.3 Daño al sistema nervioso periférico

Nombre	Tipo	Ejemplo
Neuronopatía	Muerte de la célula nerviosa	MPTP, trimetilestaño
Axonopatía	Degeneración del axón	Hexano, acrilamida
Mielinopat+ia	Daño a la mielina (p.ej., células de Schwann)	Plomo, Hexaclorofeno
Toxicidad de la transmisión	Interrupción de la neurotransmisión	Plaguicidas organofosforados, cocaina, DDT

Figura 15.3 Daño al sistema nervioso periférico



Daño al sistema nervioso en desarrollo

El sistema nervioso en desarrollo es más vulnerable al daño que el sistema nervioso maduro por varias razones. La barrera hematoencefálica del sistema nervioso central no está bien desarrollada en los muy jóvenes, lo que permite que los agentes tóxicos tengan fácil acceso al sistema nervioso. El sistema nervioso se desarrolla a través de la gestación y continúa cambiando hasta nuestra adolescencia con células que se multiplican, creciendo en tamaño o longitud, migrando a una nueva ubicación o formando conexiones con otras células. Durante este período, los agentes tóxicos pueden matar células, interferir con su migración o interferir con las conexiones que forman células. Diferentes áreas del sistema nervioso se desarrollan en diferentes momentos, por lo que la exposición a un agente como el alcohol durante el cuarto mes de gestación tendrá diferentes efectos que la exposición durante el sexto mes.

El daño al cerebro puede variar desde severo y obvio hasta muy sutil e indetectable. La exposición a altos niveles de alcohol durante la gestación puede causar una reducción obvia en la capacidad del niño para desempeñarse bien en la escuela e incluso contribuir a la sociedad. Más difícil de evaluar es el daño causado por niveles muy bajos de exposición. Los niveles bajos de exposición al alcohol o al plomo durante el desarrollo pueden reducir el coeficiente intelectual (CI) del niño solo ligeramente, en un grado que se encuentra dentro del rango normal de variación. Estos cambios más sutiles solo pueden examinarse comparando grandes grupos de personas, algunos de los cuales están expuestos al agente y otros que no lo están. Los estudios basados en grupos como éstos fueron los primeros en demostrar que incluso niveles bajos de exposición al plomo durante el desarrollo pueden causar disminuciones sutiles en el coeficiente intelectual, privando así a un individuo de la capacidad de alcanzar su potencial genético completo. Cualquier individuo no sabría si sus capacidades intelectuales se hubieran reducido, pero a gran escala estos cambios tienen serias implicaciones para la sociedad. Información adicional está disponible en los capítulos de plomo y alcohol.

Otra área de preocupación es la exposición a compuestos liposolubles como los PCBs o los plaguicidas clorados. Todas las células contienen lípidos o grasa; la gran cantidad de células densamente empaquetadas en el cerebro implica que el cerebro es prácticamente una gran bola de grasa. El cerebro es un gran sitio de almacenamiento para que los compuestos solubles en grasa puedan atravesar la barrera hematoencefálica. Una preocupación adicional es que estos compuestos se pueden movilizar a partir de la grasa de las mujeres que amamantan, lo que resulta en la exposición del bebé y, dado el tamaño de éste, esta exposición se traduce en una gran dosis.

Enfermedades del sistema nervioso

¿Pueden los agentes tóxicos causar lo que se ha definido clásicamente como enfermedades del sistema nervioso, como la enfermedad de Parkinson, la demencia tipo Alzheimer, la esclerosis múltiple o la esclerosis lateral amiotrófica (ALS)? El

descubrimiento de que el químico MPTP puede causar un síndrome muy similar a la enfermedad de Parkinson realmente enfocó la atención de las personas sobre la posibilidad de que los agentes químicos desempeñen un papel en la aparición de los trastornos neurológicos, una vez asociados exclusivamente con el envejecimiento o simplemente con la mala suerte. El MPTP daña selectivamente las mismas neuronas, en la misma área del cerebro, que las responsables de la enfermedad de Parkinson. Apoyando la hipótesis de que los agentes químicos pueden contribuir a la enfermedad de Parkinson están los datos que muestran que la incidencia de esta enfermedad ha aumentado en comparación con los patrones históricos, que se correlacionan con el mayor uso y la exposición a los productos químicos. Investigaciones adicionales mostraron que el metabolito activo de MPTP, que era realmente responsable de dañar las neuronas, era muy similar a la estructura química de algunos plaguicidas. Esto planteó inmediatamente la pregunta: ¿podría la exposición a plaguicidas aumentar la incidencia de la enfermedad de Parkinson o causar que la enfermedad ocurra a una edad más temprana? De hecho, los investigadores encontraron cierta correlación con la exposición a los plaguicidas en los trabajadores agrícolas y la aparición de la enfermedad de Parkinson.

La exposición a los metales está asociada con una serie de trastornos neurológicos, por lo que es razonable preguntar: ¿Podría la exposición a los metales contribuir a los trastornos neurológicos relacionados con la edad? Los investigadores encontraron que las células cerebrales de muchos pacientes con Alzheimer tienen niveles elevados de aluminio, y los pacientes con diálisis renal podrían sufrir un trastorno neurológico relacionado con la exposición elevada al aluminio, pero muchos estudios adicionales nunca han encontrado que la exposición al aluminio cause la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, hay algunos datos que respaldan la posibilidad de que la exposición al mercurio pueda dar como resultado una disminución acelerada de la función cognitiva relacionada con la edad.

Los trastornos neurológicos y psiquiátricos, como la depresión, la hiperactividad y la depresión maníaca, han llevado a muchas compañías farmacéuticas e investigaciones a desarrollar fármacos neuroactivos para tratar estas afecciones. Esta es un área activa de investigación que se acelerará a medida que obtengamos más conocimiento de los mecanismos subyacentes del sistema nervioso. Los primeros medicamentos utilizados para tratar trastornos psiquiátricos a menudo tenían efectos secundarios altamente indeseables que a menudo limitaban su uso a largo plazo o requerían medicamentos adicionales para eliminar las complicaciones. Los medicamentos más nuevos son más específicos y tienen menos efectos secundarios.

La siguiente tabla enumera algunos de los ejemplos de neurotoxicología causados por una variedad de agentes.

Tabla 15.4 Historia de la neurotoxicología

Año(s)	Ubicación	Sustancia	Comentarios
400 aC hasta ahora	En todo el mundo	Plomo	Hipócrates reconoce la toxicidad del plomo en la industria minera; el plomo es utilizado para endulzar el vino romano; Era moderna: plomo usado en la pintura y como aditivo en la gasolina; es demostrado que la exposición a bajo nivel de plomo daña el sistema nervioso de los niños.
Antiguo	En todo el mundo	Mercurio	Trabajadores de las minas intoxicados; es usado en la industria de los sombreros en 1930 (los Sombrereros Locos); El mercurio de Japón en los peces en 1950; El mercurio de los años 70 en el grano de siembra; aceptación del mercurio como un neurotóxico en el desarrollo; liberado de las plantas eléctricas de carbón; contaminación continua de peces
1930s	Estados Unidos (sudeste)	TOCP	El compuesto a menudo agregado a aceites lubricantes contaminó el "Ginger-Jake", una bebida alcohólica; más de 5.000 paralizados, entre 20.000 y 100.000 afectados
1930s	Europa	Apiol (w/TOCP)	El medicamento inductor de aborto que contiene TOCP causa 60 casos de neuropatía.
1932	Estados Unidos (California)	talio	La cebada con sulfato de talio, usada como rodenticida, es robada y usada para hacer tortillas; 13 miembros de una familia son hospitalizados con síntomas neurológicos; 6 muertes
1937	Sudafrica	TOCP	60 sudafricanos desarrollan parálisis después de usar aceite de cocina contaminado
1950s	Francia	Organoestaño	La contaminación de sementales con trietilestaño da lugar a más de 100 muertes.
1950s	Marruecos	manganeso	150 mineros sufren intoxicación crónica por manganeso que implica graves problemas neuroconductuales.
1950s-70s	Estados Unidos	AETT	Componente de las fragancias que se identificó como neurotóxico; retirado del mercado en 1978; efectos sobre la salud humana desconocidos
1956	—	endrin	49 personas enferman después de comer alimentos de panadería preparados a partir de harina contaminada con el insecticida endrin; se produjeron convulsiones en algunos casos.
1956	Turquia	HCB	El hexaclorobenceno, un fungicida para granos de semillas, condujo a una intoxicación de 3,000 a 4,000; Tasa de mortalidad del 10 por ciento.
1956-77	Japón	clioquinol	Medicamento utilizado para tratar la diarrea de los viajeros causa neuropatía; hasta 10.000 afectados durante dos décadas
1959	Marruecos	TOCP	El aceite de cocina contaminado con aceite lubricante afecta a unas 10.000 personas.
1968	Japón	PCBs	Bifenilos policlorados se filtraron en aceite de arroz, 1.665 personas afectadas.
1969	Japón	n-hexano	93 casos de neuropatía se producen después de la exposición al n-hexano, se utiliza para hacer sandalias de vinilo,
1971	Estados Unidos	hexaclorofeno	Después de años de bañar a los niños en hexaclorofeno al 3 por ciento, se descubre que desinfectante es tóxico para el sistema nervioso y otros sistemas.

1971	Iraq	mercurio	El mercurio utilizado como fungicida para tratar el grano de siembra se utiliza en el pan; más de 5.000 envenenamientos severos, 450 muertes en hospitales, efectos sobre muchos niños expuestos durante el embarazo no documentados
1973	Estados Unidos (Ohio)	MnBK	Trabajadores de la planta de producción de telas expuestos al solvente; más de 80 trabajadores sufren polineuropatía, 180 tienen efectos menos graves.
1974-75	Estados Unidos (Hopewell, VA)	Clordecona (Kepona)	Trabajadores de plantas químicas expuestos a insecticidas; más de 20 sufren graves problemas neurológicos, más de 40 tienen problemas menos graves
1976	Estados Unidos (Texas)	Leptofos (Phosvel)	Al menos 9 empleados sufren graves problemas neurológicos después de la exposición al insecticida durante el proceso de fabricación.
1977	Estados Unidos (California)	Dicloropropeno (Telone II)	24 personas hospitalizadas después de la exposición al plaguicidas Telone tras un accidente de tráfico
1979-80	Estados Unidos (Lancaster, TX)	BHMH (Lucel-7)	Siete empleados de una planta de fabricación de bañeras de plástico experimentan graves problemas neurológicos después de la exposición a BHMH.
1980s	Estados Unidos	MPTP	Impurezas en la síntesis de drogas ilícitas causan síntomas idénticos a los de la enfermedad de Parkinson
1981	España	Aceite tóxico	20.000 personas intoxicadas por una sustancia tóxica en el aceite, dando por resultado más de 500 muertes; muchos sufren de neuropatía severa
1985	Estados Unidos	aldicarb	Más de 1.000 personas en California y otros estados occidentales y Columbia Británica experimentan problemas neuromusculares y cardíacos después de la ingestión de melones contaminados con el plaguicida aldicarb.
1987	Canadá	Ácido domoico	La ingestión de mejillones contaminados con ácido domoico causa 129 enfermedades y 2 muertes. Los síntomas incluyen pérdida de memoria, desorientación y convulsiones.
1991	Estados Unidos	Ácido domoico	Mariscos contaminados con ácido domoico encontrados en el Noroeste.
2001	Estados Unidos	Clorpirifos	Eliminación de potente de insecticida para uso doméstico

Adaptado de: Neurotoxicidad: Identificar y controlar los venenos del sistema nervioso Congreso de los Estados Unidos, Office of Technology Assessment (1990)

¿Quién es vulnerable?

Sin duda el feto en desarrollo y el niño son los más vulnerables a los efectos de los productos químicos en el sistema nervioso. Como niños, ellos no tienen control sobre estas exposiciones que pueden resultar en una vida de discapacidad. El sistema nervioso de los adultos se ve claramente afectado por una gama de productos químicos tanto los buscados como los presentes en el medio ambiente.

El hogar, el lugar de trabajo y el ambiente general representan cada uno lugares únicos de una posible exposición a agentes neuroactivos. El hogar contiene una serie de compuestos que afectan el sistema nervioso: la cafeína en el café y el té, el alcohol, las

medicinas, los plaguicidas, los agentes de limpieza, las pinturas y los disolventes, por nombrar sólo algunos. Los compuestos como el plomo o los plaguicidas se pueden transportar al hogar en los zapatos o los pies descalzos. Los miembros de la familia que trabajan pueden traer los agentes a la casa en la ropa. Probablemente la mayor preocupación en los lugares de trabajo es la exposición al solvente de los agentes de limpieza o procesos químicos. Los agricultores y los que trabajan con plaguicidas también pueden estar expuestos a compuestos claramente diseñados para afectar el sistema nervioso. El ambiente al aire libre puede contener niveles elevados de una serie de sustancias químicas persistentes que pueden afectar negativamente al sistema nervioso como el plomo, el mercurio y los plaguicidas clorados.

Tabla 15.5 Exposición a compuestos neurotóxicos

Hogar	a) los niños durante el desarrollo, de la exposición materna b) niños – plomo en el hogar c) agentes de limpieza d) solventes
Lugares de trabajo	a) solventes b) plaguicidas
Ambiente	a) plomo b) mercurio (en peces) c) plaguicidas d) contaminantes orgánico persistentes

Normas reglamentarias

A medida que nuestra apreciación de los sutiles efectos neurológicos y las consecuencias a largo plazo de la exposición a los compuestos ha aumentado ha habido un aumento gradual de los requisitos de ensayo para los nuevos compuestos. Las agencias gubernamentales ahora pueden requerir pruebas adicionales para los efectos neurotóxicos de un compuesto. Sin embargo, para muchos compuestos sabemos muy poco acerca de su potencial para causar neurotoxicidad o afectar el desarrollo del sistema nervioso. En el caso del plomo, no hay ningún factor de seguridad incluido en los niveles de preocupación indicados por los Centros para el Control de Enfermedades, más bien el estándar se estableció sobre la base del nivel bajo encontrado en la población general una vez que el plomo se retiró de la gasolina. En general, el gobierno lucha por mantenerse al día con la lista cada vez mayor de nuevos productos químicos y para evaluar su potencial para causar daño neurotóxico.

Recomendaciones y conclusiones

Muchos de nosotros regularmente consumimos compuestos que afectan nuestro sistema nervioso y son muy conscientes de los productos químicos que causan neurotoxicidad, por lo que la recomendación es simple – ser consciente. El sistema nervioso en desarrollo es muy sensible a la neurotoxicidad y la exposición al producto químico equivocado en el momento equivocado puede causar una vida de discapacidad. Desde una perspectiva ética y social esta vulnerabilidad del desarrollo nervioso representa desafíos y responsabilidades únicas. Muchos de los tóxicos bioacumulativos persistentes son neurotóxicos, lo cual es un importante complemento para que estos compuestos sean suspendidos o prohibidos. Nuestra comprensión creciente del sistema nervioso combinada con el conocimiento del daño sutil que se puede hacer es una de las contribuciones más importantes de las ciencias toxicológicas.

Más información y referencias

Diapositivas

A Small Dose of Neurotoxicology presentation material from Toxipedia Online: http://www.toxipedia.org or http://www.toxipedia.org/wiki/display/toxipedia/The+Nervous+System

El sitio Web contiene material de presentación relacionado con los efectos neurotóxicos de los productos químicos.

Agencias europeas, asiáticas e internacionales

- Organization For Economic Co-Operation And Development (OECD) – Chemical Safety. Online: <http://www.oecd.org/ (search on chemical safety)> (accessed: 20 June 2009).
  Este sitio de la OCDE contiene información general sobre la seguridad química, así como directrices específicas de pruebas para los efectos neurotóxicos de los productos químicos.

- International Neurotoxicology Association (INA). Online: <http://www.neurotoxicology.org/> (accessed: 20 June 2009).
  Este sitio proporciona enlaces a las guías de pruebas de neurotoxicología y otra información sobre neurotoxicología.

- University of Stockholm, Department of Neurochemistry & Neurotoxicology. Online: <http://www.neurochem.su.se/> (accessed: 20 June 2009).

- International Brain Research Organization (IBRO). Online: <http://www.ibro.org/> (accessed: 20 June 2009).
  "IBRO es una organización internacional sin fines de lucro para los neurólogos."

Agencias norteamericanas

- US Food and Drug Administration (FDA) – Neurotoxicology Division Access: Online: http://www.fda.gov/nctr/science/divisions/neurotox.htm> (accessed: 20 June 2009).
  Información en la FDA sobre neurotoxicología.

- US Environmental Protection Agency (EPA) Neurotoxicology Division. Online: <http://www.epa.gov/nheerl/ntd/> (accessed: 20 June 2009).

  Este sitio de la EPA proporciona infomación en neurotoxicología.

- US National Institute of Health - National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Online: <http://www.ninds.nih.gov/> (accessed: 20 June 2009).

  NINDS trabaja para modelar "el futuro de la investigación y su relación con las enfermedades cerebrales".

- U.S. National Research Council – Environmental Neurotoxicology. Online: <http://www.nationalacademies.org/nrc/> (accessed: 20 June 2009).
  Publicación disponible en este sitio.

Organizaciones no gubernamentales

- Society for Neuroscience (SFN). Online: <www.sfn.org/> (accessed: 20 June 2009).
  SFN es una organización sin fines de lucro perteneciente a científicos y médicos básicos que estudian el cerebro y el sistema nervioso.

- ALS Association (ALSA) (amyotrophic lateral sclerosis). Online: <http://www.alsa.org/> (accessed: 20 June 2009).

  La misión de la Asociación de ALS es encontrar una cura y mejorar la vida con ALS.

- Institute of Neurotoxicology & Neurological Disorders (INND). Online: http://www.asmalldoseof.org or http://www.toxipedia.org (accessed: 20 June 2009).

  INND fue fundada hace casi diez años y se centra en la educación y las cuestiones políticas relacionadas con la neurotoxicología.

- Neurobehavioral Teratology Society (NBTS). Online: http://www.nbts.org/ (accessed: 20 June 2009).

  La misión de NBTS es entender cómo el medio ambiente afecta a la salud de los lactantes y los niños.

Referencias

Spencer, Peter S. and Schaumburg, Herbert H. (Eds). Experimental and Clinical Neurotoxicology. Oxford University Press. 2nd edition (2000). 1152 pages.

Dobbs, Michael R. Clinical Neurotoxicology: Syndromes, Substances, Environments. Saunders (2009). 720 pages.

Harry, G. Jean, Tilson, Hugh A. Neurotoxicology, Third Edition (Target Organ Toxicology Series) Informa HealthCare; (2009). 480 pages.

U.S. EPA Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment www.epa.gov/ncea/raf/pdfs/neurotox.pdf Published on May 14, 1998, Federal Register 63(93):26926-26954.