

Esponánea reversibilidad de un síndrome de Parkinson tardío y de alteraciones cognitivas frontales, después de una intoxicación aguda con organofosforados

Reversible Parkinson syndrome and cognitive impairments due organophosphate acute poisoning

Paola Toledo L., Gonzalo Bustamante F. y Luis Cartier R.

Acute organophosphate poisoning usually produces a cholinergic crisis followed by muscular weakness or intermediate syndrome. The basis for these clinical manifestations is inactivation of acetylcholinesterase at the nicotinic and muscarinic nerve terminals and junctions. Different mechanism might lead to polyneuropathy and late extrapyramidal syndromes. We report a case of a male patient who ingested organophosphate with suicidal intentions. He developed a typical cholinergic crisis and required invasive mechanical ventilation. Three weeks later, frontal cognitive impairment was noticed and masklike face, generalized rigidity, bradykinesia and tremor progressively developed until a Parkinson syndrome was established. After his clinical condition had remained stable for at least two weeks, overt spontaneous improvement in motor and cognitive functions was observed. Similar reports in literature are infrequent. Although the pathophysiology that underlies extrapyramidal manifestations due organophosphate poisoning remains unclear, experimental evidence demonstrate that organophosphate compounds impair dopamine transport and uptake. This case report suggests that organophosphate might act through a double pathogenic action i.e an initial acute cholinergic syndrome and a delayed disfunction in dopaminergic pathways. Complete spontaneous resolution of both effects allow us to classify organophosphate substances as a cause of functional impairment in the basal ganglia.

Key words: Organophosphate poisoning, reversible Parkinson syndrome, reversible cognitive impairment.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2010; 48 (3): 207-212

Introducción

El hombre ha usado pesticidas desde hace muchos siglos. Los Sumerios hace 4.500 años para proteger sus cultivos usaban sustancias vegetales o minerales, como insecticidas. Paul Muller en 1939

logró sintetizar el DDT y ganó el premio Nobel por este descubrimiento, que fue el gran insecticida hasta los años 60. Época en que se suspendió su uso, debido a su lenta degradación natural, que era la causa de su acumulación en plantas y tejidos animales (leche). Entonces se buscó entre los órga-

Recibido: 29/06/2010

Aceptado: 26/08/2010

Sin conflictos de intereses

¹ Departamento de Ciencias Neurológicas, Sede Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Servicio de Neurología, Hospital del Salvador.

nofosforados descubiertos en 1936 como gases de guerra y se rediseñaron como insecticidas¹.

La intoxicación por organofosforados ha resultado ser un fenómeno relativamente frecuente, por el uso habitual e indiscriminado de estos pesticidas en agricultura y jardinería. Las intoxicaciones crónicas por exposiciones repetidas a estos químicos, suelen ser poco significativas, en comparación a las intoxicaciones agudas accidentales o suicidas, que siempre producen un intenso síndrome colinérgico, generador de una mortalidad cercana al 10% de los afectados^{2,3}.

Los insecticidas organofosforados actúan inhibiendo la acetilcolinesterasa de manera irreversible, mediante la fosforilación del sitio activo de la enzima. De ello resulta una acumulación de acetilcolina y una sobre activación de los receptores colinérgicos. La hiperactividad o crisis colinérgica genera un conjunto de manifestaciones muscarínicas y nicotínicas. La crisis muscarínica se expresa por hipersialorrea, broncorrea, bronco-espasmo, diarrea, bradicardia, miosis y enuresis. Los efectos nicotínicos se ponen de manifiesto por intensas fasciculaciones, paresias o parálisis musculares. La hiperactividad colinérgica actúa simultáneamente en el cerebro produciendo intranquilidad, irritabilidad, agitación, compromiso de conciencia, eventualmente convulsiones y coma. La crisis colinérgica se resuelve usualmente entre las 48 y 72 horas³.

Superada la crisis, un buen número de pacientes desarrolla un síndrome intermedio, que se caracteriza por la persistencia de la debilidad músculo-esquelética, de músculos bulbares, respiratorios y extraoculares, que patogénicamente reflejan una sobre-exposición de los receptores nicotínicos a la acetilcolina. La recuperación de este daño se logra después del cuarto día, pudiendo prolongarse hasta el decimoctavo^{3,4}. La convergencia de varios factores determina la duración e intensidad de este cuadro, donde influye la cantidad de insecticida ingerida, la velocidad con que se logra su eliminación y la cantidad de acetilcolinesterasa bloqueada, sabiendo que esta enzima se recupera de manera natural a tasas del 1% cada 24 horas, situación que puede acelerarse en condiciones excepcionales⁵.

En un número menor de casos, se han obser-

vando manifestaciones neurológicas más tardías, cuya patogenia se relacionaría con un efecto del insecticida sobre otras estructuras del sistema nervioso, más que con su efecto colinérgico. Dentro de este contexto ha sido frecuente el desarrollo de polineuropatías³ y más excepcionalmente de síndromes extrapiramidales. Hasta el año 2005 se habían reportado 26 casos entre síndromes coreoa-tetósicos, parkinsonianos y distónicos⁶⁻⁸. También se han mencionado desórdenes neurosiquiátricos y deterioro cognitivo por exposiciones crónicas⁹. En definitiva el síndrome de Parkinson resulta ser un cuadro excepcional. Nueve casos han sido publicados y sólo en dos se realizó Resonancia Magnética (RM)¹⁰ o SPECT¹¹, en ambos se encontraron cambios en los núcleos estriados, donde se observó hiperintensidad o hiperperfusión, respectivamente.

Presentamos el caso de un paciente con una intoxicación aguda con organofosforados. Se analiza la evolución del cuadro clínico y la aparición de un síndrome extrapiramidal idéntico a la enfermedad de Parkinson. Se comentan las neuroimágenes, buscando comprender los mecanismos patogénicos de estas alteraciones extrapiramidales tardías y de su espontánea recuperación.

Caso clínico

Hombre de 33 años, jardinero que ingirió con intento suicida, 20 cc de dimetoato (insecticida organofosforado), mientras se encontraba bajo la influencia del alcohol. Como antecedente familiar tenía el suicidio paterno por el mismo método. Ingresó al Servicio de Urgencia agitado, intranquilo, hemodinámicamente estable, aunque taquicárdico y sudoroso. En un momento de agitación, intenta fugarse y se retira la sonda nasogástrica, la vía venosa y la sonda vesical. Evolucionó con apremio respiratorio y abundante secreción tráqueo-bronquial, por lo que es intubado y trasladado a la UCI por la necesidad de iniciar respiración asistida. A su ingreso estaba comprometido de conciencia, con miosis, temblor de las extremidades y fasciculaciones generalizadas. Las abundantes secreciones bronquiales obligaron al uso de una bomba de

atropina en infusión continua (50 mg/hr). Medidos los niveles de colinesterasa estaban en 1,49 U/ml. En los días subsiguientes desarrolló una neumonía aspirativa que fue bien controlada con antibióticos. Sin embargo, se mantuvo comprometido de conciencia, intranquilo y agitado obligando al uso de tranquilizantes (benzodiazepinas). Al décimo día se veía un paciente con vigilancia espontánea, lenguaje conservado aunque disártrico y capaz de cumplir órdenes simples, manteniendo siempre gran inquietud psicomotora. Las pupilas estaban midriáticas no reactivas (atropinizado), estaba conservada la oculomotilidad, movía las cuatro extremidades con potencia disminuida, sin alteraciones del tono, ni alteraciones sensitivas. Los reflejos osteotendíneos estaban presentes y los reflejos plantares indiferentes. Se observó temblor de las extremidades superiores. El EEG en vigilia mostraba actividad de base rápida, de baja amplitud, con escaso gradiente ántero-posterior, sin asimetrías. La mejoría del cuadro respiratorio y la disminución progresiva en el uso de atropina coincidieron con la desaparición del estado de agitación.

Tres semanas después del comienzo de la intoxicación, aunque estaba autovalente, mantenía una conducta precipitada y pueril, mostrando una conducta imitativa, encontrándose dificultades en el cálculo simple y una tendencia al concretismo. En esta etapa se observó la aparición de fijeza en los rasgos e hipomimia, la presencia de rigidez en las cuatro extremidades y la acentuación del temblor de las manos que era tanto postural como de reposo. Caminaba de manera independiente, con una marcha rígida, con menor braceo a derecha y no se detectaron alteraciones posturales reflejas. La RM cerebral, practicada en este periodo, mostró en secuencia T2 hiperintensidades de forma redondeada en ambos mesencéfalos, en el área correspondiente a la sustancia nigra (Figura 1).

Se inició tratamiento con L-Dopa en dosis crecientes hasta llegar a 500 mg/día, dividido en cuatro tomas, que permitió observar una rápida mejoría. Sin embargo, el tratamiento se suspendió al séptimo día, porque se sospechó que su mejoría pudiera ser espontánea. El síndrome extrapiramidal e intelectual continuó mejorando sin trata-



Figura 1. RM cerebral ponderada en T2 que muestra la hiperintensidad mesencefálica bilateral, en la zona de la sustancia nigra.

miento. La evaluación neuropsicológica hecha en esta etapa mostró una preservación de la eficiencia cognitiva global (MMSE 28/30), que sin embargo, mostró limitaciones de sus habilidades atencionales, visoconstructivas, de programación, así como leve déficit en la memoria episódica verbal y en las funciones ejecutivas.

Controlado 4 meses después, no se observaron alteraciones extrapiramidales ni intelectuales, habiendo regresado a su estado basal. Estaba realizando sus actividades habituales sin dificultades, su cónyuge y su hija lo encontraban normal. Ha seguido en control psiquiátrico por sus antecedentes.

Discusión

Se analiza la evolución clínica de un paciente intoxicado con una alta dosis de insecticida organofosforados. El enfermo desarrolló rápidamente un síndrome muscarínico-nicotínico, asociado a un estado de agitación de origen colinérgico y

compromiso de conciencia prolongado.

El paciente tuvo una evolución clásica en la fase aguda, perturbada por la inserción de un cuadro pulmonar, que complicó y prolongó su recuperación, en la que también sin duda intervino un síndrome intermedio, que fue poco visible en el contexto de su neumonía. La salida de esa etapa, mostró a un paciente que hacía gala de una actitud pueril, que tenía poca conciencia de enfermedad y una clara conducta de imitación que evocaba un compromiso frontal. En ese contexto se acentuó el temblor de las extremidades superiores y se observó una progresiva pérdida de la expresividad facial. La hipomimia fue acompañada de una rigidez corporal y de extremidades que llegaron a limitar su movilidad, constituyendo un definido síndrome de Parkinson, que mejoró espontáneamente, lo mismo que su compromiso cognitivo.

Si analizamos las manifestaciones clínicas de esta intoxicación, percibimos que la agitación psicomotora es un componente clásico del síndrome colinérgico central, debido a sobre-expresión de una extensa red colinérgica que lidera el núcleo Meinert. Sistema que comanda el despertar y la activación de las neuronas de la corteza cerebral. Un ejemplo clásico de apagamiento colinérgico es la demencia de Alzheimer, donde la severa disminución de la actividad colinérgica, ha permitido proponer el uso terapéutico de los anticolinesterásicos. Por esta razón no sorprende la agitación inicial y luego el compromiso cognitivo del paciente, atribuible a la crisis colinérgica central y al consecutivo agotamiento o desequilibrio del sistema, generando una forma de síndrome intermedio central, debido a la hiperactividad colinérgica frontal, zona poblada de células y conexiones colinérgicas, cuya disfunción sería capaz de generar una alteración funcional de estas áreas¹².

Respecto del síndrome parkinsoniano, si bien algunos autores piensan que el compromiso extrapiramidal derivaría de la hiperactividad colinérgica¹³. Hace pensar a otros, que el comienzo tardío del síndrome de Parkinson en la mayoría de los casos, se originaría por la acción directa del pesticida sobre estructuras o funciones extrapiramidales, que tendrían una latencia en su expresión

por los mecanismos involucrados y necesitarían un tiempo adicional para manifestarse¹⁴. Por lo excepcional de estas complicaciones, observadas en más de un miembro de una familia, se ha postulado que simplemente se expresaría en aquellos pacientes genéticamente predispuestos a la falla⁶.

Sin embargo, la hipótesis de un compromiso extrapiramidal directo, parece estar convalidada por las evidencias experimentales obtenidas con la sobre-exposición aguda a un organofosforado, como el Chlorpyrifos (*O,O*- dietil *O*- 3,5,6 - trichloro - 2- piridil fosforotioato). El Chlorpyrifos ha demostrado experimentalmente que su administración en bajas cantidades, aumenta la velocidad de transporte y recaptación de la dopamina. Sin embargo, a medida que la cantidad del tóxico se eleva, se aprecia una disminución sistemática en el transporte de dopamina, bajando a niveles inferiores al de los controles^{13,15}. Por ello, parece evidente que en la intoxicación por organofosforados deben existir alteraciones en el manejo eficiente de la dopamina que parecen estar vinculadas al transportador específico, de modo idéntico al de los estudios experimentales. De este desbalance dopaminérgico nace la doble vertiente que tienen los síndromes extrapiramidales en la intoxicación por organofosforados. Los síndromes coreicos o coreoatetósicos serían la consecuencia de una acumulación de dopamina en los receptores y las limitaciones del transporte y recaptación llevarían al bloqueo y agotamiento del sistema y al síndrome de Parkinson, que requeriría tiempo e intoxicación suficiente para desarrollarse y que desaparecería de manera espontánea al desbloquearse el transportador.

Vale la pena comentar también los hallazgos imagenológicos que en sólo dos casos publicados han mostrado cambios estructurales o funcionales en el estriado^{10,11}. Esos estudios fueron más precoces que el hecho a nuestro enfermo, lo que podría influir en los resultados obtenidos. Las imágenes de nuestro paciente han sugerido un daño focal en la sustancia nigra, que no significó la mantención del síndrome de Parkinson.

Por otra parte, se ha postulado que en ciertas áreas rurales habría una mayor incidencia de en-

fermedad de Parkinson, debido al uso frecuente de organofosforados¹⁶. En referencia a nuestro paciente debemos tener en cuenta también que ha hecho uso de insecticidas desde muy niño, ya que el grupo familiar siempre ha estado dedicado a la jardinería, creando posiblemente una susceptibilidad distinta de este paciente a los organofosforados y que la imagen actual de la RM, podría ser consecuencia de un daño crónico.

Creemos que el caso de este paciente ha permitido poner de manifiesto los variados aspectos, ya descritos, de la intoxicación por los insecticidas organofosforados, aportando en el aspecto imagenológico y profundizando conceptualmente en la patogenia de estos excepcionales casos, tan escasamente reportados, posiblemente debido a la dificultad del reconocimiento clínico y originado en su rápida recuperación.

Resumen

Clásicamente, la intoxicación aguda por organofosforados produce una crisis colinérgica, que con frecuencia es continuada con un cuadro de debilidad muscular, expresión de un síndrome intermedio. La génesis de estos cuadros está relacionada con la inactivación de la acetilcolinesterasa por el insecticida. Mecanismos diferentes darían origen a polineuropatías y síndromes extrapiramidales tardíos. Se describe un paciente intoxicado agudamente con organofosforados, que desarrolló una florida crisis colinérgica, que requirió ventilación mecánica invasiva. Después de tres semanas, ya recuperado de una neumonía y del síndrome colinérgico, se pudo definir un daño cognitivo de apariencia frontal, y se apreció la progresiva aparición de hipomimia, rigidez generalizada, bradikinesia y temblor, que configuraron un síndrome de Parkinson. Esta condición clínica se mantuvo al menos por dos semanas, siendo seguida de manera espontánea por una progresiva y completa mejoría del cuadro extrapiramidal y cognitivo. La literatura ha reportado, sólo por excepción casos similares, en los que se destacó tanto la aparición tardía del cuadro parkinsoniano, como su completa y espontánea remisión. Aunque la patogenia del cuadro parkinsoniano no está completamente establecida, existen evidencias experimentales que demuestran que los organofosforados producen modificaciones en el transporte y en la recaptación de la dopamina. En este paciente se confirmó la doble acción patogénica de los organofosforados, que habiéndose iniciado con un síndrome colinérgico agudo, finalizó con un compromiso dopaminérgico tardío. La completa recuperación de ambos efectos, permite encasillar a estos insecticidas como generadores de alteraciones funcionales, más que de gestores de daños o cambios estructurales.

Palabras clave: *Intoxicación por organofosforados, síndrome parkinsoniano reversible, síndrome frontal reversible.*

Referencias

1. Goel A, Aggarwal P. Pesticide poisoning. Natl Med J India 2007; 20: 182-91.
2. Tsai J R, Sheu C C, Cheng M H, Hung J Y, Wang C S, Chong I W, et al. Organophosphate Poisoning: 10 years of experience in Sourthern Taiwan. Kaohsiung J Med Sci 2007; 23: 112-9.
3. Singh S, Sharma N. Neurological Syndromes Following Organophosphate Poisoning. Neurol India 2000; 48: 308-13.
4. Yang C C, Deng J F. Intermediate Syndrome Fo-

- llowing Organophosphate Insecticide Poisoning. *J Chin Med Assoc* 2007; 70 (11): 467-72.
5. Karalliedde L. Organophosphorus poisoning and anaesthesia. *Anaesthesia* 1999; 54: 1073-88.
 6. Bhatt M H, Elias M A, Mankodi A K. Acute and reversible parkinsonism due to organophosphate pesticide intoxication: Five cases. *Neurology* 1999; 52 (7): 1467-71.
 7. Hsieh B H, Deng J F, Ger J, Tai W J. Acetylcholinesterase Inhibition and the Extrapyrmidal Syndrome: A review of the Neurotoxicity of Organophosphate. *Neurotoxicol* 2001; 22 (4): 423-7.
 8. Shahar E, Bentur Y, Bar-Joseph G, Cahana A, Hershman E. Extrapyrmidal parkinsonism complicating acute organophosphate insecticide poisoning. *Pediatr Neurol* 2005; 33 (5): 378-82.
 9. Salvi R M, Lara D R, Ghisolti E S, Portela L V, Dias R D, Souza D O. Neuropsychiatric Evaluation in Subjects Chronically Exposed to Organophosphate Pesticides. *Toxicol Sci* 2003; 72: 267-71.
 10. Goel D, Singhal A, Srivastav R V, Verma A, Lamba A. Magnetic resonance imaging changes in a case of extrapyramidal syndrome after acute organophosphate poisoning. *Neurology India* 2006; 54 (2): 207-9.
 11. Nakamagoe K, Watanabe M, Takeda T, Mizutani T, Tamaoka A. Parkinsonism with organophosphate poisoning. *BMJ Case Reports*. 2009; doi:10.1136/bcr.04.2009.1766.
 12. Rogers J, Brogan S, Mirra S. The nucleus basalis of Meynert in neurological disease: A quantitative morphological study. *Annals of neurology* 2004; 17 (2): 163-70.
 13. Karen D J, Li W, Harp P R, Gillette J S, Bloomquist J R. Striatal Dopaminergic Pathways as a Target for the Insecticides Permethrin and Clorpyrifos. *Neurotoxicology* 2001; 22: 811-7.
 14. Senanayake N, Sanmuganathan PS. Extrapyrmidal manifestations complicating organophosphorus insecticide poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1995; 14: 600-4.
 15. Elwan M A, Richardson J R, Guillot T S, Claude W M, Miller G W. Pyrethroid pesticide-induced alterations in dopamine transporter function. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 211 (3): 188-97.
 16. Greenle A R, Burmester J K, Hiner B C. Pesticide exposure, host susceptibility factors and risk of Parkinson's disease: an introduction to a work in progress. *WMJ* 2002; 101 (5): 20-4.

Correspondencia:

Dr. Luis Cartier R.

Departamento de Ciencias Neurológicas, Facultad de Medicina Oriente, Universidad de Chile.

E-mail: lcartier@med.uchile.cl