



NTP 487: neurotóxicos

Documentación agentes Neurotoxicidad:

Neurotoxicité: Agents neurotoxiques
Neurotoxicity: Neurotoxic agents

Redactores:

Leandro Regidor Braojos
Licenciado en Ciencias Biológicas

Xavier Solans Lampurlanés
Licenciado en Ciencias Biológicas

CENTRO NACIONAL DE CONDICIONES DE TRABAJO

El objetivo de esta Nota Técnica de Prevención es describir brevemente el concepto de neurotoxicidad y de agente neurotóxico, los mecanismos implicados y proporcionar una clasificación de sustancias químicas neurotóxicas en base a estos mecanismos.

Introducción

El aumento progresivo de la información disponible sobre las propiedades toxicológicas de las sustancias químicas ha supuesto asimismo la constatación de un incremento en el número de agentes de uso industrial susceptibles de interactuar y provocar efectos en el sistema nervioso (SN).

Una vez descartados los productos empleados como fármacos, se estima que el 21% de los productos químicos utilizados en la industria poseen potencialmente propiedades neurotóxicas. Como consecuencia, va adquiriendo cada vez más importancia la neurotoxicología, cuya función principal es estudiar este tipo de sustancias y desarrollar metodologías lo suficientemente sensibles para evaluar los efectos sobre el SN en poblaciones de trabajadores expuestos. En este sentido, se han desarrollado distintas disciplinas que enfocan la situación desde diferentes puntos de vista.

La **toxicología del comportamiento** estudia los cambios de conducta observados en exposiciones agudas o crónicas a neurotóxicos en individuos expuestos. Desarrolla diferentes ensayos que valoran cambios en las funciones motoras, sensoriales, pérdida de memoria, pérdida de la capacidad del aprendizaje, etc.

La **toxicología neuroquímica** se encarga de estudiar los mecanismos celulares, moleculares y químicos que intervienen en la interacción entre el neurotóxico y su lugar de acción.

La **toxicología electrofisiológica** estudia aquellos agentes neurotóxicos que producen alteraciones en la conducción del impulso nervioso, mediante la alteración de su naturaleza electroquímica. Esta clase de sustancias modifican las propiedades eléctricas de las membranas celulares que rodean las fibras nerviosas por lo que dificultan la

transmisión del impulso nervioso.

La **toxicología neuropatológica** estudia y define la naturaleza y característica del daño causado en el SN provocado por el neurotóxico. Las observaciones neuropatológicas proporcionan correlaciones entre los resultados obtenidos a partir de los estudios de los datos neuroquímicos, electrofisiológicos y de comportamiento.

Descripción del sistema nervioso

El SN (Fig. 1) se divide en el sistema nervioso central (SNC) y en el sistema nervioso periférico (SNP). El SNC está formado por el encéfalo y la médula espinal, mientras que el SNP está constituido por los sistemas simpático, parasimpático y autónomo. El encéfalo y la médula están constituidos por dos tipos de sustancias: la sustancia gris, formada principalmente por el cuerpo celular de las neuronas con sus prolongaciones (dendritas), y la sustancia blanca, compuesta por otras prolongaciones que parten de las neuronas denominadas axones y que forman las fibras nerviosas. El SNP está formado por todos los nervios que transmiten el impulso nervioso desde los receptores al sistema nervioso central y de éste a los efectores (músculo o glándula). Las fibras nerviosas que parten del encéfalo se denominan nervios craneales y las que tienen su origen en la médula espinal **nervios raquídeos**.

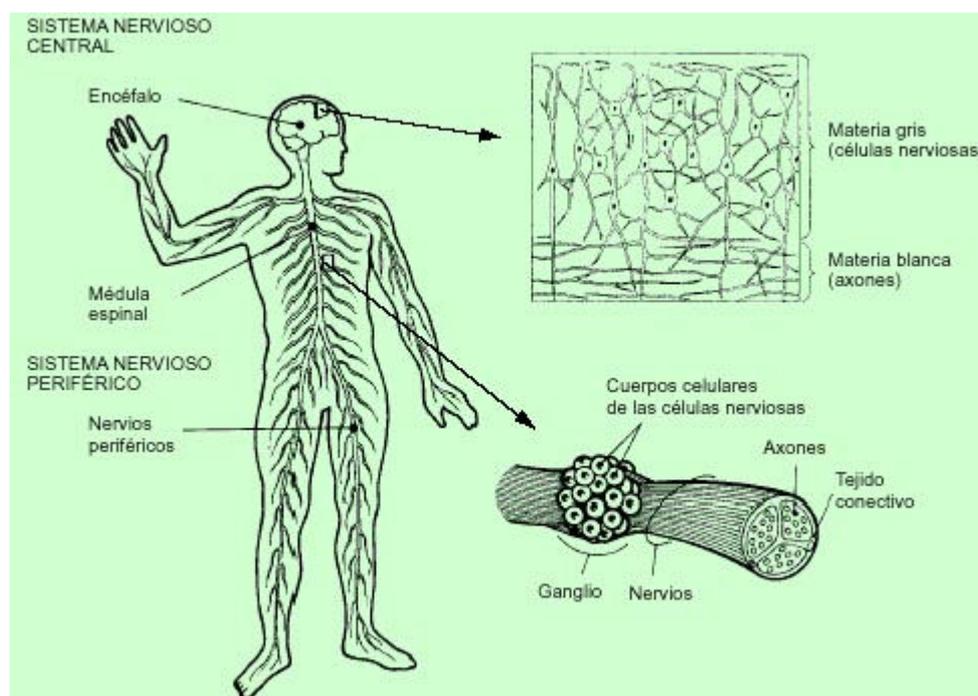


Fig. 1: Sistema nervioso

La función principal del SN es controlar la transmisión neuronal, y es realizada por dos tipos de células: las neuronas y las células gliales. Las primeras son las responsables directas de la transmisión del impulso nervioso y las segundas son las encargadas de proteger y nutrir a las neuronas. Morfológicamente, se pueden distinguir diversos tipos de neuronas: unipolares, bipolares, multipolares, piramidales; sin embargo, en todas ellas se puede diferenciar claramente un cuerpo celular con unas expansiones denominadas dendritas y axones, tal como se ha comentado anteriormente.

Las neuronas establecen un simple contacto (sinapsis) entre sí o con otras células pertenecientes a otros tejidos distintos del nervioso, tales como las receptoras de

sensaciones o las efectoras (musculares, glandulares). Estas uniones celulares se forman únicamente entre axón-dendrita o entre axón-cuerpo celular. Por lo tanto, el impulso nervioso originado penetra por las dendritas o el cuerpo celular y sale por el axón el cual a su vez entra en contacto con la siguiente célula estableciéndose verdaderas cadenas celulares (Fig.2). Cada vez que se produce una sinapsis se liberan neurotransmisores químicos que favorecen la transmisión del impulso nervioso.

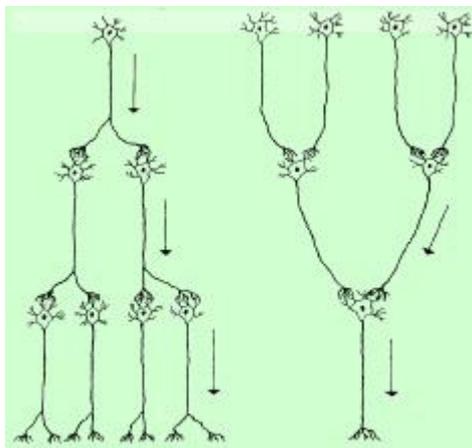


Fig. 2: Cadenas celulares de neuronas

Concepto de neurotoxicidad

La neurotoxicidad es un término que hace referencia a aquellas alteraciones funcionales, estructurales y bioquímicas producidas en el SN y que conllevan a la manifestación de diferentes clases de efectos adversos como consecuencia de una exposición a un producto químico. Esta definición, conduce invariablemente a delimitar con la mayor exactitud posible el concepto de efecto adverso.

Un efecto adverso implica un cambio que produce una desregulación o alteración del SN. La naturaleza de dicho cambio puede ser neuroquímica, morfológica, o relacionada con la conducta y puede manifestarse transitoria o permanentemente.

Los xenobióticos o sus metabolitos, responsables de este efecto adverso como resultado de la interacción directa con el SN, se denominan agentes neurotóxicos. Por el contrario, si una sustancia no actúa directamente sobre el SN pero sí puede provocar alteraciones en él mediante la interacción con otros órganos (hígado, riñones, etc.), no debe ser definida como agente neurotóxico. Por ejemplo, algunas sustancias carcinógenas como las aflatoxinas, o la dimetilnitrosamina producen cambios en el comportamiento, lo que implica un efecto neurotóxico; sin embargo, dicho efecto es un proceso secundario derivado del propio efecto carcinogénico que generan en el hombre.

El efecto adverso producido por el neurotóxico depende de numerosos factores como son: las propiedades fisicoquímicas del agente químico, la dosis recibida y la vía de exposición, así como de otros parámetros relacionados con los individuos expuestos como edad, sexo, estado de salud general, factores dietéticos, o especial sensibilidad.

Por otra parte, la sintomatología observada puede variar dependiendo de si la exposición es aguda o crónica, siendo en este último caso más complicado el detectar con cierta exactitud los síntomas que puedan producirse. Por ejemplo, el n-hexano, en exposiciones agudas a bajas dosis, es un depresor del SNC, dando lugar a dolor de cabeza y anoxia, mientras que a altas dosis puede causar estupor, confusión y coma; sin embargo, en

exposiciones crónicas, produce polineuropatías.

La mayoría de los agentes neurotóxicos actúan tanto al nivel del SNC como del SNP. Los que afectan únicamente a este último son más fáciles de reconocer porque los síntomas observados son más específicos.

Mecanismo de acción neurotóxica

La complejidad del funcionamiento y anatomía del sistema nervioso, su interrelación con otros sistemas y la falta de capacidad regeneradora de las neuronas, dificulta en ocasiones el poder establecer qué tipo de mecanismo de acción emplea un agente neurotóxico. No obstante, las exposiciones a sustancias neurotóxicas pueden producir tres tipos de alteraciones principales:

- Alteraciones sensoriales, en cualquiera de los cinco sentidos. Una gran variedad de sales inorgánicas, compuestos organofosforados, compuestos de plomo, etc., producen pérdida de funciones sensoriales.
- Alteraciones motoras, lo que puede conducir a parálisis de menor o mayor grado (p. ej. Hidrazida isonicotínica).
- Alteraciones en la capacidad de aprendizaje, retención de memoria, cambios emocionales (irritabilidad, aprensión, etc.). El monóxido de carbono estaría englobado en este grupo.

Dichas alteraciones son causadas por alguno de los siguientes mecanismos de acción neurotóxica que determinan la interacción directa entre el SN y el xenobiótico o su/s metabolito/s (Fig. 3).

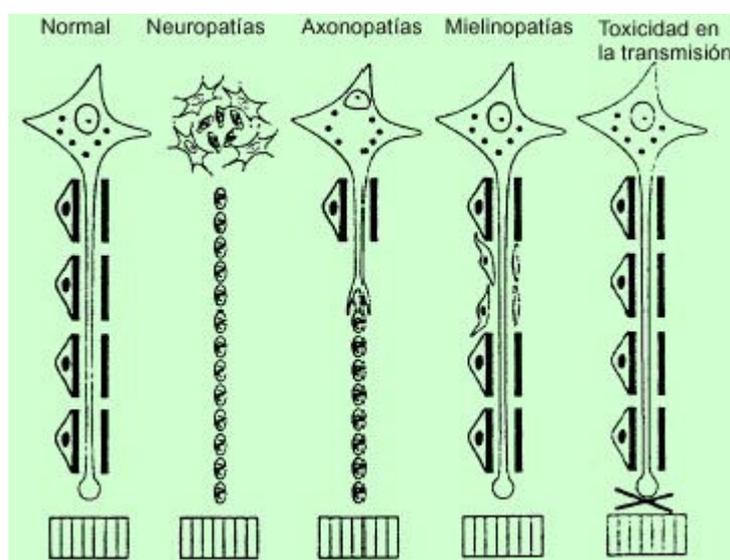


Fig. 3: Mecanismos de acción neurotóxica

Neuropatías

Este mecanismo hace referencia a aquellas sustancias que actúan directamente sobre las neuronas, provocando su degeneración e incluso su muerte. El proceso de degeneración neuronal, una vez que ha tenido lugar, es irreversible y permanente.

En general, el efecto provocado por esta clase de agentes neurotóxicos se caracteriza por la aparición de encefalopatías, produciendo en algunos casos una disfunción global y, en otros, un efecto más concreto, debido a la especificidad del neurotóxico por un grupo de neuronas determinadas dando lugar en este supuesto a una pérdida de funcionalidad muy particular. Por ejemplo, el trimetilestaño produce un daño neuronal difuso con inflamación celular y necrosis, siendo el hipocampo la parte del cerebro más vulnerable; sin embargo, el mecanismo neurotóxico último todavía no se conoce con exactitud. Los compuestos organomercuriales entran dentro de esta categoría de agentes neurotóxicos; entre ellos, uno de los más estudiados es el metilmercurio, que afecta sobretodo a las neuronas del córtex visual y del córtex del cerebelo, provocando un daño neuronal evidente y una encefalopatía difusa.

Axonopatías

En este caso, el agente neurotóxico actúa directamente sobre el axón. El axón degenera y provoca una desnaturalización de la mielina que envuelve al mismo, lo que puede producir un "gap" o ruptura del axón quedando el cuerpo neuronal intacto. La consecuencia principal de este hecho es la dificultad en la transmisión del impulso nervioso. Si la acción neurotóxica tiene lugar sobre los axones del SNC el proceso es irreversible; por el contrario, el efecto tóxico sobre los axones del SNP puede ser reversible. En las axonopatías, los axones de mayor longitud son afectados en mayor grado que los de menor longitud debido a su mayor superficie de contacto.

Algunos ésteres de organofosforados pueden producir graves axonopatías debido a la degeneración de los axones distales central y periférico sin llegar a provocar el conocido efecto colinérgico, como en el caso del tri- o-cresil fosfato (TOCP). En general el efecto neurotóxico aparece de forma retardada, es decir, transcurren entre 7 y 10 días después de la exposición y la aparición del efecto. Los hidrocarburos alifáticos son otro claro ejemplo de sustancias que inducen neuropatías axonales; entre ellos cabe destacar al n-hexano.

Mielinopatías

El agente neurotóxico interacciona directamente con la mielina o con las células mielinizantes o productoras de mielina (oligodendrocitos en el SNC y células de Schwann en el SNP). La mielina se desnaturaliza, produciéndose la separación con el axón (edema intramielínico) y la consiguiente pérdida selectiva de la misma (desmielinización). La gravedad de este efecto depende directamente de la extensión de la desmielinización y de si el SNP o el SNC es el sistema afectado.

En cualquier caso, la principal consecuencia de este hecho es la alteración de la transmisión del impulso nervioso, o en casos graves, cuando la desmielinización es más extensa, puede producirse un bloqueo de la transmisión del mismo. Debilidad, alteraciones sensoriales, parestesia, son síntomas observados en este tipo de anomalías.

Algunos metales, como el plomo y el telurio, ejercen su acción neurotóxica sobre las células de Schwann en el SNP mientras que el hexaclorofeno y trietilestaño ejercen su acción directamente sobre la mielina.

Toxicidad asociada a la neurotransmisión

Existe un grupo importante de sustancias (drogas, productos farmacológicos sintéticos, etc.) que interaccionan con receptores específicos del SN alterando la comunicación

intercelular (transináptica). La principal consecuencia es la interrupción parcial o total del impulso nervioso. El efecto agudo de estas sustancias depende directamente de la concentración a la que se encuentran en el lugar de interacción. Por ejemplo, la cocaína es un psicoestimulante que tiene acción anestésica local e inhibe la recaptación neuronal de catecolaminas y serotoninas, alterando de esta manera la comunicación transináptica.

Clasificación

No existe un modelo unificado de clasificación de sustancias neurotóxicas. Se han propuesto diversos sistemas de clasificación basándose en la estructura química de los neurotóxicos, en sus propiedades químicas o físicas, en sus efectos neurotóxicos, etc.

El ejemplo de clasificación de algunas sustancias químicas que se muestra en la tabla 1, se basa atendiendo al lugar específico donde la sustancia química actúa o interacciona.

TIPO DE ACCIÓN	SUSTANCIA NEUROTÓXICA	ALTERACIÓN NEUROLÓGICA	MECANISMO NEUROTÓXICO
Sustancias que actúan sobre la mielina (mielinopatías)	Acetiletiltetrametiltralina (AETT)	Temblores, hiperexcitación (en ratas)	Edema intramielínico, acumulación de pigmentos en las neuronas.
	Amiodorano	Neuropatía periférica.	Degeneración axonal, desmielinización.
	Bromuro de etidio	Encefalopatías (en animales).	Edema intramielínico, espongiosis de la materia blanca.
	Cianato	Neuropatía periférica.	Degeneración axonal y desmielinización.
	Cuprizona	-	Edema intramielínico, espongiosis de la materia blanca.
	Hexaclorofeno	Confusión, temblores, irritabilidad	Edema intramielínico en SNP y SNC.
	Lisolecitina	-	Desmielinización selectiva.
	Perhexileno	Neuropatía periférica.	Inclusiones en las células de Schwann.
	Teluro	Parálisis de las extremidades.	Desmielinización.
	Trietilestaño	Dolor de cabeza, fotofobia, vómito, paraplejía.	Inflamación del cerebro con edema intramielínico.
TIPO DE ACCIÓN	SUSTANCIA NEUROTÓXICA	ALTERACIÓN NEUROLÓGICA	MECANISMO NEUROTÓXICO
Sustancias que actúan sobre los axones (axonopatías)	Acrilamida	Neuropatía periférica.	Degeneración axonal.
	Bifenilos polibromados	Visión borrosa, fatiga.	-
	p-Bromofenilacetilurea	Neuropatía periférica.	Degeneración axonal en el SNC y SNP.
	Clioquinol	Encefalopatía, neuropatía mieloóptica.	Degeneración axonal, médula espinal, SNP.
	Cloroquinona	Neuropatía periférica.	Degeneración axonal, inclusiones en las raíces

			dorsales de las células ganglionares.
	Colchicina	Neuropatía periférica.	Degeneración axonal.
	Compuestos organofosforados	Neuropatía periférica retardada.	Degeneración axonal, SNP y médula espinal.
	Disulfuro de carbono	Psicosis, neuropatía periférica.	Degeneración axonal, inflamación de los neurofilamentos.
	Kepone	Temblores, incoordinación.	Inflamación axonal y degeneración (en animales).
	Dapsona	Neuropatía periférica.	Degeneración axonal.
	Diclorofenoxiacetato	Neuropatía periférica.	-
	Dimetilaminopropionitrilo	Neuropatía periférica.	Degeneración axonal.
	Disulfiram	Neuropatía periférica.	Degeneración axonal, inflamaciones de los axones distales.
	Gluteimida	Neuropatía periférica.	-
	Hexano	Neuropatía periférica.	Degeneración axonal, SNP y médula espinal.
	Hidralazina	Neuropatía periférica.	Inflamación axonal, degeneración de las células olfativas epitelianas.
	3,3'-I-minodipropionitrilo	Desórdenes en los movimientos (ratas).	-
	Isoniazida	Neuropatía periférica, ataxia.	Degeneración axonal.
	Litio	Letargo, temblores, ataxia.	-
	Metil-n-butilcetona	Neuropatía periférica.	Degeneración axonal.
	Metrodinazol	Neuropatía sensitiva periférica, ataxia, temblores.	Degeneración axonal, lesiones del núcleo del cerebelo.
	Misonidazol	Neuropatía periférica.	Degeneración axonal.
	Nitrofurantoina	Neuropatía periférica.	Degeneración axonal.
	Oro	Neuropatía periférica.	Degeneración axonal, desmielinización.
	Óxido de etileno	Neuropatía periférica.	Degeneración axonal.
	Piretroides	Alteraciones en el movimiento.	Degeneración axonal.
	Piridinetiona	Debilidad en animales.	Degeneración axonal.
	Platino	Neuropatía periférica, ototoxicidad.	Degeneración axonal, pérdida axonal en las columnas posteriores de la médula espinal.
	Taxol	Neuropatía periférica.	Degeneración axonal, alteración de los microtúbulos.
	Tricloroetileno	Neuropatía craneal (trigeminal).	-

TIPO DE ACCIÓN	SUSTANCIA NEUROTÓXICA	ALTERACIÓN NEUROLÓGICA	MECANISMO NEUROTÓXICO
	Vincristina	Neuropatía periférica.	Degeneración axonal.
Sustancias asociadas con el daño neuronal (neuropatías)	Acetato de metilazoximetanol	Microcefalia en animales.	Desarrollo anormal del cerebro en fetos de ratas.
	Ácido domoico	Pérdida de memoria, desorientación, temblores.	Pérdida neuronal en el hipocampo y amígdala palatina
	Aluminio	Demencia, encefalopatías, dificultad en el aprendizaje.	Espongiosis en el córtex, agregación de los neurofilamentos.
	6-Aminonicotinamida	-	Degeneración de la médula ósea.
	Arsénico	Encefalopatía (agudo), neuropatía periférica.	Inflamación del cerebro, degeneración axonal en el SNP.
	Azida	Ataxia, convulsiones en primates.	Pérdida neuronal en el cerebelo y córtex.
	Bismuto	Encefalopatías, alteraciones emocionales.	Pérdida neuronal, alteraciones en las células de purkinje del cerebelo.
	Bromuro de metilo	Alteraciones visuales y del habla, neuropatía periférica.	-
	Cloranfenicol	Neuritis óptica, encefalopatía periférica.	Pérdida neuronal, degeneración axonal.
	Cianida	Coma, convulsiones, distonia retardada.	Degeneración neuronal, desmielinización focal.
	Difenilhidantoina	Nistagmus, ataxia.	Degeneración de las células de Purkinje.
	Doxorubicina	Ataxia en animales.	Degeneración de la raíz dorsal de las células ganglionares.
	Estreptomicina	Pérdida de audición.	Degeneración del órgano de Corti.
	Kainato	Temblores en animales.	Degeneración axonal en el hipocampo, córtex olfativo, tálamo y amígdala palatina.
	Manganeso	Alteraciones emocionales parkinsonismo/ distonia.	Degeneración del estriatum y globus palidus.
	Mercurio elemental	Alteraciones emocionales, cansancio.	Puede afectar al cerebelo (datos insuficientes en humanos).
	Metanol	Dolor de cabeza, ceguera, parestesia.	Necrosis del putamen, degeneración de las células ganglionares retinales.
	Metilmercurio	Ataxia, constricción del campo visual, parestesia.	Degeneración neuronal, en el córtex visual, cerebelo, ganglios.
	Monóxido de carbono	Encefalopatía, distonia retardada.	Pérdida neuronal en el córtex, necrosis del globus palidus.

	MPTP	Parkinsonismo.	Degeneración axonal en la sustancia negra.
	Plomo	Encefalopatía, dificultad en el aprendizaje, dolor de cabeza, hiperactividad.	Inflamación del cerebro, pérdida axonal en el SNP.
	Quinina	Constricción del campo visual.	Vacuolización de las células ganglionares de la retina.
	Talio	Ataxia, alteraciones emocionales, neuropatías periférica y autónoma.	Inflamación del cerebro, degeneración axonal en el SNP.
	Tetracloruro de carbono	Encefalopatía.	Alteraciones de los astrocitos en el striatum, y globus palidus.
	Trimetilestaño	Hiperexcitabilidad, temblores.	Necrosis de las neuronas del hipocampo, córtex, amígdala palatina.

Bibliografía

(1) CURTIS D.KLAASEN

Toxicology. The basic science of poisons

5th edition, Casarett & Doull's, 1995

(2) NICK H. PROCTOR, PH.D., JAMES P. HUGHES, M.D., MICHAEL L. FISCHMAN, M.D., M.P.H

Chemical Hazards of The Workplace

2nd edition, 1988

(3) JOHN L. O'DONOGHUE

Neurotoxicity of Industrial and Commercial Chemicals

Vol I, 1985, CRC press, Inc.

(4) ANNA M. FAN, LOUIS W. GHANG

Toxicology and Risk Assessment. Principles, Methods and Applications

1st edition, Marcel Dekker, INC, 1996