

**DISCURSO DE INGRESO EN LA ACADEMIA
DE CIENCIAS VETERINARIAS DE
ANDALUCÍA ORIENTAL**

**INTOXICACIONES POR PLAGUICIDAS:
POSIBLE DESCENSO DE LA LITEMIA BASAL.**

Alberto González Ramón

En primer lugar y antes de nada, me gustaría agradecer a D. Juan Martínez Martínez, Presidente del Iltre. Colegio Oficial de Veterinarios de Almería, la enorme confianza que ha depositado en todo momento en mí.

Especial mención merecen el Doctor Tesifón Parrón Carreño, un autentico profesional, verdadero especialista en temas de plaguicidas con una gran vocación por la investigación, y su equipo de investigación integrado también por otro Veterinario que es Serafín Robles Peramo. Este Discurso de ingreso está basado en un estudio realizado por este equipo de trabajo, del que me enorgullece formar parte.

Los datos recogidos por el Dtor. Tesifón Parrón Carreño en su tesis doctoral indicaban, que en las zonas donde se aplicaban plaguicidas en grandes cantidades, como es el poniente almeriense, los índices de suicidio y de depresión aumentaban espectacularmente con respecto a otras zonas donde no se utilizaban tantos plaguicidas, Sobre todo en grupos de personas directamente relacionados con los invernaderos y la fumigación.

Y la verdad es que desde 1950 existen evidencias de que la exposición a plaguicidas puede suponer un factor de riesgo elevado en el origen o desencadenamiento de la depresión. (Rowntree D. W.) y por lo tanto decidimos hacer un estudio sobre estos temas, utilizando los plaguicidas mas usados en la zona del Poniente Almeriense donde existen unas 30.000 Hectáreas de invernaderos y donde se utilizan , por consiguiente enormes cantidades de plaguicidas, que provocan periódicamente intoxicaciones agudas graves, muy conocidas por todos.

Lo que es aún prácticamente desconocido es la toxicidad crónica, con posible inducción a la depresión, entre otras cosas, producida por ciertos grupos de plaguicidas que posteriormente pasaremos a exponer.

Creo que, antes de nada, sería útil exponer brevemente los diversos plaguicidas utilizados en la actualidad. Existen diversos conceptos de PLAGUICIDAS O PESTICIDAS entre los que destacaremos el de la FAO/OMS que abarca a toda sustancia que se emplea para combatir las plagas agrícolas durante la producción, mercado o elaboración de los alimentos o a toda sustancia que pueda administrarse por aplicación interna a los animales para destruir insectos o arácnidos; incluyéndose Herbicidas, Fungicidas, Rodenticidas, Reguladores del crecimiento vegetal; no incluyéndose los abonos.

Los plaguicidas pueden clasificarse de diversos modos:

Según su Acción específica: Insecticidas, Nematicidas, Bactericidas, Fungicidas, Acaricidas, Helicidas,(caracolas y babosas), Herbicidas, Algicidas, etc...

Según su toxicidad: tóxico, muy tóxico, nocivo.

Según su grupo químico: La O.M.S. utiliza los siguientes grupos:

ORGANOCOLORADOS:

- Son orgánicos, con átomos de cloro en sus moléculas.
- Poseen estructura cíclica.
- Son liposolubles.
- Se acumulan en el organismo y en la cadena alimentaria.
- Son persistentes en el ambiente.

Se utilizan cada vez menos y comprenden derivados clorados de etano (DDT y análogos), ciclodienos, compuestos relacionados con el hexacloroexeno y terpenos. Algunos de ellos son los siguientes: Endrín, Dieldrín, Aldrín, Lindano, HCH, Heptacloro, DDT, Metoxiclora, Clordano, Confclora, Endosulfán.

La concienciación del peligro que ocasionan en el medio ambiente los plaguicidas ha sido tardía, y ha sido fruto de una amenaza directa de la vida familiar y de la salud.

Se estima en tres millones de toneladas la cantidad de D.D.T. vertida a la naturaleza. Se valora la vida media del DDT. en el agua de 10 años y en los suelos de unos 40 años. Una Ostra puede concentrar de 10 a 70.000 veces el DDT del agua del mar.

Se ha encontrado DDT en las grasas de personas de cualquier lugar de la tierra, incluso se ha detectado DDT en las grasas de animales de regiones antárticas.

El Endosulfán lo hemos encontrado en Huevos de las Gallinas experimentales que utilizamos en nuestro estudio.

Algunos de estos plaguicidas producen alteraciones hormonales en personas expuestas de manera continua.

ORGANOFOSFORADOS: Son básicamente ésteres de ACIDO FOSFORICO. En la actualidad se utilizan muchas sustancias de este grupo y los tipos mas importantes son: Fosfatos, Fosforotioatos, Fosforoditioatos, Fosforoamidas, Fosfonatos, Pirofosfatos.

Los mas conocidos son: Demeton, Paration, Metilparation, Feton, Diacinon, Dieldrin, Fenitrotion, Tricorfon, Dimetoato, Malation, Clorpirifos y Metamidofos.

Son menos persistentes en el ambiente y no se acumulan en el organismo, pero su toxicidad aguda es mayor.

Como cualquier pesticida penetran en el organismo por todas las vias. La via respiratoria es la mas peligrosa, ya que el aire de los pulmones y la sangre circundante estan en contacto directo.

Los organofosforados, cuando se mezclan con un disolvente organico, se facilita su absorcion a traves de la piel. La via dermica es responsable de un alto porcentaje de intoxicaciones.

La via digestiva suele producirse en casos de accidentes e intentos de suicidio.

La vida media de los organofosforados y sus productos de biotransformacion es relativamente corta (horas o dias). Su biotransformacion se

realiza mediante enzimas, oxidasas, hidrolasas y transferasas, principalmente hepáticas.

La eliminación tiene lugar por orina y en menor cantidad por heces y aire expirado.

Los principales metabolitos urinarios de estos compuestos son alquilofosfatos y fenoles.

Muchos plaguicidas organofosforados no son directamente activos, sino que son activados en productos tóxicos dentro del organismo, principalmente el hígado.

Así, el paratión es muy poco activo por sí mismo, pero se transforma enzimáticamente en diferentes tejidos del organismo (principalmente en el hígado), originando paraoxón, que es un potente inhibidor de las colinesterasas.

El primer efecto bioquímico asociado con la toxicidad de los organofosforados es la inhibición de la acetilcolinesterasa.

INHIBICION DE LA ACETILCOLINESTERASA.

Para comprender mejor los efectos que produce una intoxicación por plaguicidas organofosforados es conveniente repasar las funciones que desarrolla la acetilcolina en el sistema nervioso.

La acetilcolina se localiza en el sistema nervioso, en la transmisión neuromuscular a nivel de las placas motrices y en el Sistema nervioso Vegetativo a nivel de las sinapsis nerviosas.

La transmisión de la excitación de la motoneurona al músculo esquelético se realiza en la placa final neuromuscular, que es una sinápsis química. La sustancia transmisora, en este caso es la acetilcolina (ACH) que se almacena en vesículas al final del axón motor.

La ACH liberada, en cantidades suficientes, despolariza la membrana postsináptica.

La ACH vuelve a ser almacenada muy rápidamente en la hendidura sináptica mediante colinesterasas, de forma que es posible una rápida repolarización.

La transmisión química de la excitación puede ser bloqueada en la placa final neuromuscular por una serie de fármacos, lo que produce debilidad muscular y, en caso extremo, parálisis.

Así por ejemplo, el curare, conocido por los indios como veneno de flecha paralizante, y sustancias análogas, se emplea en cirugía, por ejemplo, para la relajación total de la musculatura. El curare desplaza a la ACH de sus lugares de enlace (inhibición competitiva) en la membrana subsináptica, pero sin embargo, no tiene el mismo efecto despolarizante, quedando bloqueado el mecanismo necesario para la despolarización. El empleo del curare en dosis elevadas origina la muerte por asfixia al producirse una parálisis del diafragma. Esta inhibición puede ser eliminada mediante la administración de inhibidores de la colinesterasas. Mediante estas sustancias, se eleva la concentración local de ACH.

Las parálisis musculares que se presentan en la intoxicación por toxina botulínica, producida por el *Clostridium botulinum*, obedecen a una inhibición de la liberación de acetilcolina en las placas motrices. En estas toxiinfecciones alimentarias las muertes también se producen por parálisis respiratoria (parálisis flácida).

Por el contrario, en el tétanos, la toxina del bacilo tetánico ocasiona la contracción permanente de los músculos, lo cual obedece a estar impedida la inactivación de la acetilcolina formada. La producción continuada de acetilcolina a nivel de las placas motrices conduce a una excitación fuerte y continuada de las fibras musculares (contracturas tetánicas). El empleo de preparados curarizantes suaviza la contracción permanente característica del tétanos.

Sin embargo, si los inhibidores de la colinesterasa penetran en una sinápsis intacta, el aumento de la ACH produce una despolarización mantenida que lleva igualmente a una parálisis muscular. Algunas sustancias análogas a la ACH son igualmente despolarizantes pero se metabolizan más lentamente que la ACH. Tales sustancias son también empleadas en cirugía para producir relajación.

La acetilcolina no solo se localiza en las uniones sinápticas de la transmisión neuromuscular, sino que también actúa en las sinápsis del **SISTEMA NERVIOSO VEGETATIVO** (simpático y parasimpático), y afecta a órganos diana como el ojo, el tracto gastrointestinal y las glándulas secretoras. En el citoplasma de la terminal nerviosa existen unas vesículas especiales, conteniendo cierta cantidad de acetilcolina. El impulso nervioso provoca una descarga de esta sustancia desde las vesículas al espacio sináptico.

El sistema nervioso vegetativo, se encarga de importantes funciones vitales, tales como la **digestión, respiración, metabolismo, secreción, temperatura corporal, equilibrio hídrico, etc.**, es decir, de aquellos procesos que, por regla general, evolucionan independientemente de la voluntad y aun de la consciencia; por eso también recibe el nombre de sistema nervioso autónomo.

El sistema nervioso Vegetativo forma arcos de conducción, en los que la vía eferente se interrumpe por lo menos una vez tras su salida del sistema nervioso central, estando constituida por dos neuronas como mínimo que se unen mediante la sinápsis. Las sinápsis pueden interrumpirse con nicotina.

Aunque el sistema nervioso vegetativo constituye una unidad, podemos dividirlo en dos partes funcionalmente distintas, cuya acción sobre diversos órganos es antagónica: el **simpático** y el **parasimpático**.

Como en la estimulación de casi todas las fibras del **parasimpático**, así como en todas las preganglionares de simpático, se forma acetilcolina, se denominan **fibras colinérgicas**, es decir que en el parasimpático la acetilcolina actúa de sustancia transmisora tanto a nivel preganglionar como postganglionar e incluso en el órgano efector.

En el Sistema nervioso existen receptores nicotínicos (todas las fibras autónomas preganglionares, médula suprarrenal, y transmisión neuromuscular) y muscarínicos (todos los órganos efectores inervados por fibras colinérgicas autónomas, postganglionares).

En el **simpático** la sustancia transmisora preganglionar es la acetilcolina y la postganglionar es la noradrenalina (excepto las glándulas sudoríparas y algunos vasos musculares).

En el simpático existen receptores alfa, Beta, Beta 1 y Beta2.

Las fibras postganglionares simpáticas, por liberar en el transporte del estímulo principalmente noradrenalina, reciben el nombre de **fibras adrenérgicas**.

El mecanismo de acción sobre algunos órganos es el siguiente:

<u>ÓRGANOS</u>	<u>PARASIMPATICO</u>	<u>SIMPATICO</u>
CORAZÓN	Lentificación	Aceleración
OJO (pupila)	Contracción	Dilatación
BRONQUIOS	Constricción	Dilatación
 <u>GLÁNDULAS</u>		
SUDORÍPARAS		Excito-Secrec. (colinerg)
SALIVARES	Estimula Secreción	Disminuye Secreción
GÁSTRICAS	Estimula Secreción	
PÁNCREAS	Activa Secrec. Exocrina	Inhib. Secrec. Exocrina
HÍGADO	Activa Secreción	Activa Glucogenolisis
ADRENALES		Act.Sec.Adrenalin (Coli.)
 <u>MUSC.LISOS(tono)</u>		
CUTANEO PILOSOS		Contracción
DE PARED GASTRICA	Estimula	Inhibe
PARED INTESTINAL	Actv. peristaltismo	Inhibe peristaltismo
ESFÍNTER ANAL	Inhibición	Aumento
VESÍCULA BILIAR	Estimula	Inhibe
VEJIGA URINARIA	Contrae	Relaja
ESFINTER VESICAL	Relaja	Contrae

Salvo circunstancias especiales, tales como lucha, miedo, reacción defensiva, etc., el organismo está sometido a la influencia de cada uno de los sistemas vegetativos en una alternancia rítmica. Durante el sueño predomina el parasimpático, mientras que en la vigilia lo hace el simpático.

La acción de estas dos partes del sistema nervioso vegetativo no es siempre la misma para un efector dado. La acción del simpático se manifiesta sobre todo en los fenómenos de lucha del animal con el medio que le rodea, preparándole para la defensa cuando está amenazada su vida. En este caso, todo el simpático entra en actividad y se vierten a la sangre adrenalina y noradrenalina procedentes de la médula adrenal, que producen la constricción de los vasos de la piel y de las vísceras y la dilatación de los de la musculatura esquelética y cardíaca. De esta forma la sangre se desplaza hacia los órganos que van a desempeñar el principal papel en la lucha. Se acelera el ritmo cardíaco, aumenta la presión sanguínea, se amplifica la respiración, se detiene la motilidad gastrointestinal, se dilatan las pupilas y se eriza el pelo. Todas estas reacciones van acompañadas por un aumento del metabolismo.

Por el contrario, en las reacciones del parasimpático predominan los fenómenos de asimilación. Se estimulan todos los procesos que intervienen en la digestión y absorción de los alimentos, tales como las secreciones de las glándulas salivares y digestivas y el peristaltismo. Se lentifica el ritmo cardíaco, descende la presión sanguínea, disminuye la respiración y se contraen las pupilas.

La diferencia entre los dos sistemas vegetativos se manifiesta también en cuanto a su respuesta frente a determinados fármacos, La adrenalina y sustancias próximas (efedrina) estimulan el simpático, produciendo la aceleración cardíaca, aumento de la presión sanguínea, dilatación de la pupila, detención del peristaltismo, vasoconstricción, etc.

Las sustancias estimulantes del parasimpático son, por ejemplo, la pilocarpina, carbacol, muscarina, acetilcolina, fisostigmina, etc. Lentifican el corazón, contraen la pupila y estimulan la musculatura lisa del aparato digestivo. Además producen un incremento de las secreciones, sobre todo de las glándulas salivares y sudoríparas, pues aunque las fibras excitosecretoras de estas últimas son de naturaleza simpática, son colinérgicas.

La atropina actúa como inhibidora del parasimpático y produce dilatación pupilar, incremento de la actividad cardíaca, paralización de la musculatura lisa visceral y disminución de la secreción sudorípara.

El Grupo de enzimas que producen la hidrólisis de la acetilcolina y de otros ésteres de la colina se llaman colinesterasas.

Existen dos tipos de colinesterasas en el organismo:

a) Acetilcolinesterasa o colinesterasa verdadera o eritrocitaria o específica, que tiene una afinidad casi específica para la acetilcolina. Se encuentra localizada en el tejido nervioso, en la unión neuromuscular y en los eritrocitos.

b) Seudocolinesterasa o inespecífica, también denominada butirilcolinesterasa que tiene capacidad para hidrolizar cierta cantidad de ésteres sintéticos y naturales, entre los que se encuentra la acetilcolina. Existen varios isoenzimas de la pseudocolinesterasa. Está localizada principalmente en el plasma, intestino, hígado y otros tejidos.

Las personas no expuestas a inhibidores de la colinesterasa (como son los Plaguicidas) pueden presentar normalmente variaciones individuales en los niveles enzimáticos. Esta fluctuación es del orden del 15 % aunque algunos autores la estiman más alta y diferencian entre la plasmática y la eritrocitaria.

Igualmente existen importantes variaciones en los valores de la enzima en distintas personas de una misma comunidad.

Se ha postulado que en la molécula de acetilcolinesterasa existen unos 50 sitios activos de los cuales dos son de gran importancia: el aniónico con carga negativa y el esterásico o catalítico. El primero atrae el nitrógeno cuaternario de la acetilcolina cargado positivamente. El sitio esterásico cataliza el proceso hidrolítico del substrato y puede ser acetilado mediante la unión con el aminoácido serina.(Grafico 1)

La hidrólisis de la Ach se realiza en el lugar esterásico.

Los ésteres organofosforados compiten con la acetilcolina por la acetilcolinesterasa. La reacción procede de la misma manera, si bien en general no concierne principalmente más que al sitio esterásico. Sin embargo mientras que la enzima acetilada es inestable y se regenera rápidamente la enzima libre, la acetilcolinesterasa fosforilada es, por el contrario, relativamente estable, lo cual impide la regeneración de la enzima libre y activa, a menos que sea administrado un antídoto.(Grafico 2)

La fosforilización de la acetilcolinesterasa detiene la hidrólisis de la acetilcolina y produce su acumulación en las sinápsis ganglionares periféricas, sistema nervioso central y órganos efectores. La velocidad de reactivación de la enzima depende de la estructura del ester organofosforado inhibidor. Cuando la acetilcolinesterasa es inhibida en forma irreversible por un organofosforado, la restauración de la actividad enzimática dependerá exclusivamente de la síntesis de nuevas moléculas de enzima (colinesterasa).

Al aumentar la ACh se estimula el parasimpático. Por lo tanto el antídoto es un inhibidor del parasimpático como la Atropina.

Cuando se produce un descenso de la Acetilcolinesterasa debido a los ésteres organofosforado, se produce una acumulación de acetilcolina, que da lugar a síntomas y signos de intoxicación colinérgica. Estos pueden ser divididos en efectos muscarínicos (parasimpáticos), nicotínicos (ganglios autónomos y unión neuromuscular) y sobre el sistema nervioso central.

La gravedad de la intoxicación depende no solamente del grado de inhibición de la acetilcolinesterasa, sino también de la velocidad con que la enzima es inhibida.

LOS SÍNTOMAS EN UNA INTOXICACIÓN AGUDA SON :

- Efectos anticolinesterásicos con hiperactividad del SN. Parasimpático. En el ojo miosis (contracción de la pupila).
- Alteraciones digestivas: Hipersecreción salivar, náuseas, vómitos y diarreas.
- Alteraciones respiratorias: tos, ahogos y asfixia.
- Alteraciones neuromusculares: con contracciones frecuentes y rápidas, calambres, movimientos involuntarios y parálisis.

OTROS GRUPOS DE PLAGUICIDAS QUE TAMBIÉN SE UTILIZAN SON:

CARBAMATOS: Metomilo, Aldicarb, Pirimicarb.

PIRETRINAS: Son insecticidas de origen vegetal.

PIRETROIDES: Parecidos a las piretrinas pero sintéticas, Resmetrin, Aletrin, Deltametrin.

BIPERIDILOS: Paracuat y Dicuat.

CARBOXILATOS: Fenpropatrin.

CORO Y NITROFENOLES: Pentaclorofenol, Dinitro-o-cresol, Dinoseb.

ORGANOMERCURILES: Metil y Etil mercuricos y Acetato de fenilmercurio.

TIOCARBAMATOS: Molinoato, Trialato, Tiram.

TRIAZINAS: Atrazinas, Simazina.

COMPUESTOS ORGANICOS DE ESTAÑO: Se utilizan como acaricidas y fungicidas. Cihexaestan, Fenbutestan, Fenestan-hidróxido.

OTROS: -Fumigantes: Bromuro de metilo.

-Rodenticidas: Sulfato de talio

-Insecticidas inorgánicos: Arsenito sódico

NEUROTOXICIDAD RETARDADA DE LOS PLAGUICIDAS

Los plaguicidas producen también intoxicaciones crónicas en individuos expuestos a su acción de manera habitual. Los síntomas más conocidos son los **dermatológicos** con síntomas alérgicos, erupciones, irritaciones oculares y nasales, etc.

Pueden existir también alteraciones digestivas, respiratorias, alteraciones de la hematopoyesis y anemia, alteraciones renales (plaguicidas minerales) y alteraciones cardiovasculares.

Ya hemos comentado que diversos autores indican que la exposición a plaguicidas puede suponer un factor de riesgo en el origen o desencadenamiento de la **DEPRESIÓN**. Esto también se aprecia en la zona del Poniente Almeriense, donde los índices de suicidio son muy superiores a la media nacional, y a la media de Almería capital que es una zona climáticamente parecida.

En la actualidad se reconocen dos tipos de depresión:

1) La Depresión Exógena, que es la mas conocida tradicionalmente, y puede estar provocada por conflictos mal resueltos, tensiones crónicas mantenidas, situaciones difíciles y complejas, sin salida o de difícil solución para el individuo. También por la suma de fracasos, frustraciones y dificultades que se prolongan crónicamente en el tiempo. El Tratamiento fundamental en estas depresiones es psicoterápico.

2) La Depresión Endógena, que es debida a un trastorno de la bioquímica cerebral y en la que están implicadas una serie de sustancias que actúan como neurotransmisores: **serotonina, dopamina y noradrenalina**.

La teoría bioquímica de la depresión afirma que los sujetos depresivos, además de presentar síntomas psíquicos peculiares, padecen alteraciones bioquímicas como la disminución de aminas cerebrales.

Existen dos series de monoaminas:

1.- las Catecolaminas:

- Adrenalina o epinefrina.
- Noradrenalina o Norepinefrina.
- Dopamina.

2.- las Indolaminas:

- Serotonina.
- Tiramina.
- Triptamina.

Otros neurotransmisores relevantes son: el ácido ammaaminobutírico, la acetilcolina, la histamina y los fosfoinositidos.

La disminución de la síntesis de un grupo de ellas, el aumento de su catabolización o la disminución de la sensibilidad del receptor postsináptico al estímulo del neurotransmisor, constituyen actualmente uno de los fundamentos bioquímicos de la depresión endógena. El tratamiento de la depresión endógena, al tener una raíz biológica, es esencialmente medicamentoso, con agentes psicofarmacológicos.

Los factores genéticos parecen también influir en estos fenómenos, eso podría explicar el porqué unos individuos son mas propensos a la depresión que otros.

Las monoaminas condicionan los cuatro elementos básicos de la vida psíquica en general y de la patología afectiva en particular, la regulación del humor y por tanto de la emoción, la **angustia**, el **sueño**, la **conciencia** y la **motricidad**.

La sintomatología psíquica depresiva, se caracteriza por una tristeza inmotivada y vital sin causa aparente. Se aprecian **ALTERACIONES DEL PENSAMIENTO**: con inhibición, lentificación, cuadros delirantes de culpa, ausencia de interés hacia tareas placenteras, llanto, pérdida de la autoestima.

INHIBICION PSICOMOTORA: Enlentecimiento de los movimientos, agotamiento.

DESAJUSTES VEGETATIVOS: Cefaléas, pérdida del apetito, pérdida de peso, trastornos del sueño, disminución de los instintos sexuales.

CONDUCTAS SUICIDAS: falta de ganas de vivir, con deseos de estar muertos y a veces intentos de suicidio.

Es cierto que muchas enfermedades causan con síntomas parecidos, estamos desganados y pensamos que podemos estar depresivos, por eso siempre es interesante que el médico realice una analítica completa, para descartar cualquier otra enfermedad.

La depresión analíticamente es difícil de demostrar, pero en la actualidad son cada vez más numerosos los autores que defienden la posible existencia de "DEPRESIONES QUÍMICAS", como son las producidas por productos como la Reserpina según Kurt Schapira (1988) y que producirían alteraciones de la conducción semejantes a la de la exposición a Organo Fosforados (J. Esplugues 1983), o la Fisotigmina, como demostró RISH EN 1981, pues bien esta sustancia tiene un comportamiento similar en el organismo, en lo concerniente a inhibición de enzimas, al de la mayoría de los pesticidas anticolinesterásicos.

Todo ello ha hecho que numerosos autores establezcan como agente causal de depresión endógena la exposición a plaguicidas. (F. Alonso-Fernández 1988), (Hagop S. Akiskal 1988) etc. Es posible por otro lado que los pesticidas actúen como quelantes del litio, sustancia que según algunos autores, podría estar implicada en la producción de depresión si bien reconocen que serían necesarios "estudios con muestras de mayor tamaño". (Hagop S.). Lo que no parece incoherente dado que es muy conocido que el suministro de Litio mejora notablemente determinados cuadros depresivos.

Por tanto esto nos animó a realizar un estudio para intentar demostrar que algunos plaguicidas son capaces de hacer disminuir los niveles de litio en sangre, lo cual sería un posible factor causal de la depresión.

ESTUDIO EXPERIMENTAL DE EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS CON CONTROL DE LA LITEMIA BASAL (Nexos de unión entre la exposición a plaguicidas, la depresión y el suicidio).

INTRODUCCIÓN:

Según los estudios del Dtor. Parrón estadísticamente parecía clara la relación Plaguicidas-Depresión, en las zonas donde se aplicaban grandes cantidades de plaguicidas y en sectores de la población directamente relacionados con la fumigación, los índices de suicidio y depresión aumentaban. Por otro lado diversos autores indicaban que administrando pequeñas cantidades de litio a enfermos depresivos, los síntomas, mejoraban, a veces de manera espectacular, nosotros intentábamos ligar las dos cosas y demostrar que esta relación era verdadera, o en caso de no encontrar relación Plaguicidas-niveles de litio en sangre, encaminar nuestras investigaciones por otros derroteros.

Desde hace tiempo se sabía que en ciertas clínicas se administraban pequeñas cantidades de litio en enfermos depresivos y que algunos mejoraban de su enfermedad. El presente trabajo se realizó siguiendo esta idea, y el patrón fijado por los estudios de algunos autores que indicaban que, efectivamente, administrando ciertas dosis de litio a humanos enfermos de depresión, se conseguía una sensible mejora de los mismos.

Ya hemos dicho que al parecer la depresión está relacionada, entre otras causas, por implicaciones con diversas sustancias transmisoras, sobre todo a nivel central. A su vez, estas sustancias, según diversos autores, serían susceptibles de modificar su metabolismo, o su concentración en presencia de determinadas cantidades de litio.

No existe, sin embargo, en toda la bibliografía consultada, ningún estudio que correlacione directamente estos tres parámetros Plaguicidas-Litio-Depresión, por lo que se planteó un estudio experimental, a fin de buscar posibles nexos de unión entre ellos.

Para ello solicitamos una Beca de la Consejería de Trabajo (Dirección General de Seguridad e Higiene en el Trabajo).

El estudio se realizó en gallinas por ser este un animal susceptible a la alteración neurológica por pesticidas al igual que los seres humanos.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se ha realizado con gallinas de puesta denominadas Hisex rubia, que no es ninguna raza pura. Se trata de gallinas rubias semipesadas, conseguidas por cruce entre 4 líneas puras, obteniendo como producto final un TETRAHIBRIDO, que ha sido utilizado en este trabajo. Cada una de las líneas se someten a un fuerte proceso de selección, para unos caracteres determinados y diferentes en cada una de las cuatro líneas. Con todo esto se consiguen unos animales muy seleccionados y con gran uniformidad. Los animales que seleccionamos nosotros dieron un peso medio de 2,200 Kgrs.

Durante la experiencia, los animales se han mantenido en estabulación en jaulas. El consumo de agua ha sido ad libitum, y la alimentación ha consistido en 150 grs/animal/día de pienso compuesto de la misma clase que consumen los animales de producción. Han sido suprimidos los aportes extras de calcio que normalmente, se dan a los animales de producción, tanto en los casos como en los controles.

Una pregunta que hacían siempre, no solo la prensa, sino todo el que se interesaba por el trabajo era ¿Porqué usábamos las gallinas y no Cobayas o ratones?

La justificación de usar éste animal se debe a la gran susceptibilidad que presenta a la alteración neurológica por pesticidas, sobre todo a la Neurotoxicidad Retardada, semejante a los humanos.

Para el experimento se distribuyeron en nueve grupos de 12 gallinas cada uno.

Al grupo control no se le administró ningún plaguicida y a los restantes grupos se les suministraron las dosis siguientes:

GRUPO I	FENPROPATRIN.....	0,710 mgr/gallina
GRUPO II	PARACUAT.....	6,600 ppm/gallina
GRUPO III	PARATHION.....	0,480 mgr/gallina
GRUPO IV	CLORPIRIFOS.....	1,230 mgr/gallina
GRUPO V	METAMINDOFOS.....	0,440 mgr/gallina
GRUPO VI	METOMILO.....	0,370 mgr/gallina
GRUPO VII	ENDOSULFAN.....	1,170 mgr/gallina
GRUPO VIII	METOFAN.....	0,123 mgr/gallina
GRUPO IX	SIN DAR PLAGUICIDA PARA CONTROL.	

La elección de los plaguicidas en cuestión se ha realizado atendiendo a escoger al menos uno de cada grupo y los de uso mas frecuente en la zona.

Las Dosis fueron calculadas basándonos en Dosis Letales 50 (DL 50) de otras aves y especies similares, ya que no pudimos encontrar nada en la bibliografía y tampoco los organismos consultados tenían datos sobre Dosis Letales en gallinas. Se les suministró una DL 1

Se pretendía con este estudio establecer una correlación entre el uso de plaguicidas y los niveles de litio en sangre.

Para ello se procedió al análisis de litio en sangre de las gallinas antes de suministrarles plaguicidas para que sirvieran de control basal junto con los controles propiamente dichos.

Posteriormente a la administración de los plaguicidas, que se realizó por vía oral, se procedió a una nueva toma de muestras dividida en las tres fases siguientes:

- El primer lote de extracción se realizó a las 24 h. siguientes al suministro de plaguicidas
- El segundo lote se obtuvo a los 8 días.
- Las últimas extracciones se realizaron a los 21 días de la administración de los plaguicidas.

En total se realizaron unas 160 tomas de sangre, que se correspondían a 6 extracciones en cada fecha por grupo de plaguicidas mas las de los casos controles.

El lugar elegido para la extracción de sangre de las gallinas fue la vena cutánea cubital, y el material utilizado para ello fueron tubos con vacío para extracción de sangre de la marca " Vacutainer", estériles y sin aditivos, y el equipo de adaptación para la extracción al vacío (palomillas) marca "Vacutainer", de:

- 21 G 3/4 0'8 * 19 mm.
- 23 G 3/4 0,6 * 19 mm.

Con este material se conseguía obtener 5 ml de sangre por animal.

Había que esperar unas horas a la coagulación para obtener inmediatamente el suero porque se necesitaba una cantidad media de 2 ml y si esperábamos al día siguiente se formaba una masa gelatinosa con lo que no se conseguía una cantidad suficiente de suero.

El suero se introducía en tubos de la misma marca y características, esto era muy importante porque en las pruebas preliminares comprobamos que cuando variaba la marca e incluso el lote cambiaban los resultados ya que la cantidad de litio que se analizaba era tan pequeña que podía variar al contacto con el vidrio o los tapones de goma coloreados que se utilizaban.

Posteriormente se remitían rápidamente al laboratorio Agroalimentario de Atarfe Granada cuya colaboración, en especial la de D. Enrique Lillo fue siempre excepcional. Los tubos, antes de remitirlos, eran marcados con un número clave y correspondiente al grupo de plaguicidas y nº de gallina, con este nº solamente nosotros podíamos saber el plaguicida que se había utilizado, el laboratorio nunca supo los plaguicidas utilizados ya que lo único que buscaban era Litio

LA TÉCNICA Y MATERIALES empleados por el Laboratorio para la detección del Litio en sangre fue la siguiente:

Se utilizó un Fotómetro de llama CORNIG CLINICAL FLAME PHOTOMETER 410 C con filtro para detectar Litio, Potasio y Sodio.

Llama de aire y butano purificado. El caudal utilizado fue de 10 ml por minuto.

Para preparar las soluciones de la curva patrón se utilizaron ampollas CORNING n° de catálogo 478.521, que llevado a 100 ml. con agua destilada se obtuvieron unas concentraciones de 140 meq/L de Sodio, 5 meq/L de Potasio, 1,5 meq/L de Litio, 1000 meq/L de cloruros y 2,5 meq/L de calcio.

El agua utilizada en la analítica se obtuvo de un equipo MILLIPORE modelo Milli-q que previamente se trató con otro equipo MILLIPORE modelo Milli-RO4.

Para el análisis estadístico se utilizó, en primer lugar Análisis de Varianza en cada una de las extracciones, con un total de cuatro distribuidas como ya se ha comentado, utilizando como variable independiente el plaguicida y como variable dependiente el nivel de litio.

Así mismo se utilizó una T de STUDEN para comparación de medias de Litio en cada una de las extracciones y para cada uno de los plaguicidas, usándose fórmula de Varianzas Separadas para Varianzas desiguales y el Pooled de Varianzas cuando estas no eran significativamente distintas, en base a lo establecido previamente al aplicar el Test de la F de Snedecor.

RESULTADOS:

PLAGUICIDAS	DOSIS ADMINISTRADAS		
FENPROPATRIN	0,71 mgr./gallina	EXTR.	
		1°	1,4 - 1,49 - 1,39 - 1,57 - 1,42 - 1,31 - 1,42 - 1,5
		2°	1,42 - 1,26 - 1,40 - 1,47
		3°	1,39 - 1,48 - 1,43 - 1,52 - 1,47 - 1,42
PARACUAT	6,6 PPM/gallina	1°	1,36 - 1,47 - 1,37 - 1,41 - 1,40 - 1,59
		2°	1,44 - 1,27 - 1,44 - 1,23 - 1,35
		3°	1,34 - 1,5 - 1,5 - 1,43 - 1,48 - 1,59
PARATHION	0,48 mgr./gallina	1°	1,45 - 1,27 - 1,57 - 1,61 - 1,63
		2°	1,12 - 1,20 - 1,15 - 1,07 - 1,12 - 1,11
		3°	1,39 - 1,29 - 1,30 - 1,34 - 1,48 - 1,29
CLORPIRIFOS	1,23 mgr./gallina	1°	1,87 - 1,71 - 1,41 - 1,60 - 1,61 - 1,49
		2°	1,11 - 1,15 - 1,22 - 1,27 - 1,16 - 1,19
		3°	1,55 - 1,45 - 1,20 - 1,64 - 1,60 - 1,47
METAMIDOFOS	0,44 mgr./gallina	1°	1,53 - 1,51 - 1,45 - 1,75 - 1,44 - 1,58 - 1,34
		2°	1,22 - 1,24 - 1,20 - 1,32 - 1,24
		3°	1,36 - 1,43 - 1,48 - 1,41 - 1,49 - 1,41
METOMILO	0,37 mgr./gallina	1°	1,39 - 1,52 - 1,53 - 1,64 - 1,57
		2°	1,49 - 1,61 - 1,42 - 1,51 - 1,51 - 1,40
		3°	1,33 - 1,49 - 1,45 - 1,44 - 1,43 - 1,54
ENDOSULFAN	1,170 mgr./gallina	1°	1,52 - 1,48 - 1,27 - 1,39 - 1,5 - 1,68
		2°	1,58 - 1,45 - 1,45 - 1,58 - 1,58 - 1,56
		3°	1,44 - 1,46 - 1,49 - 1,31 - 1,42 - 1,50
METOFAN	0,132 mgr./gallina	1°	1,41 - 1,48 - 1,54 - 1,20 - 1,51 - 1,58
		2°	1,49 - 1,50 - 1,56 - 1,60 - 1,69 - 1,53
		3°	1,54 - 1,38 - 1,44 - 1,31 - 1,66 - 1,54

Como se puede observar en el cuadro anterior, se comprobó que los plaguicidas Órgano-fosforados (PARATHION, CLORPIRIFOS Y METAMIDOFOS), tanto considerados individualmente como en grupo descienden significativamente ($p < 0.05$), los niveles de litio en la sangre de las gallinas respecto a la 1ª extracción sin plaguicida y respecto a los controles, que mantuvieron unos niveles medios de litio de 1,4 PPM.(Graficos 3 y 4)

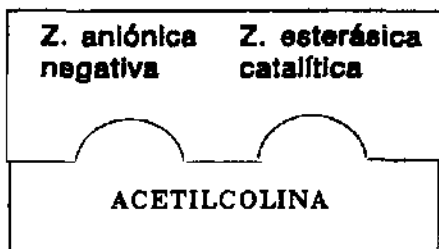
Con las salvedades correspondientes, es preciso tomar estos primeros resultados con la cautela adecuada, se ha comprobado el descenso de la Litemia en Gallinas expuestas a plaguicidas organofosforados pero sería deseable en un estudio a posteriori, demostrar la posible correlación de esta exposición y el consiguiente descenso de la Litemia con el descenso de otras sustancias Neurotransmisoras y sus correspondientes metabolitos, tal es el caso de la Serotonina y del ácido 5-Hidroxi Indol Acético (usadas como indicadores, bioquímicos de la Depresión).

Creemos que sería interesante que se utilizaran gallinas en los futuros trabajos que se realicen en estos temas, ya que, se puede saber si en un fumigador descienden los niveles de estas sustancias, pero nunca sabríamos que tipo de plaguicida lo ha provocado, puesto que lo normal es que fumiguen con mezclas de varios plaguicidas. En las gallinas, lógicamente siempre sabremos el producto que se les ha administrado, ya que podemos controlar exactamente, de manera experimental, la cantidad y el plaguicida que nos interese.

GRAFICOS:

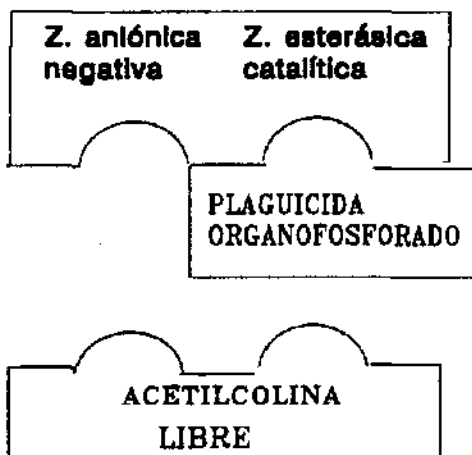
Graficos 1 y 2

ACETILCOLINESTERASA



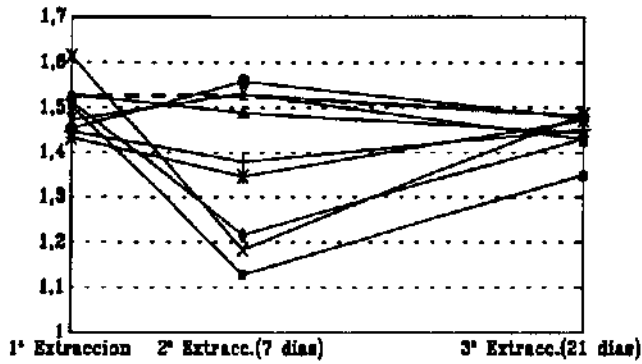
- UNION MUY INESTABLE.
- LA ACETILCOLINA SE HIDROLIZA RAPIDAMENTE.
- LA ACETILCOLINESTERASA QUEDA LIBRE.

ACETILCOLINESTERASA



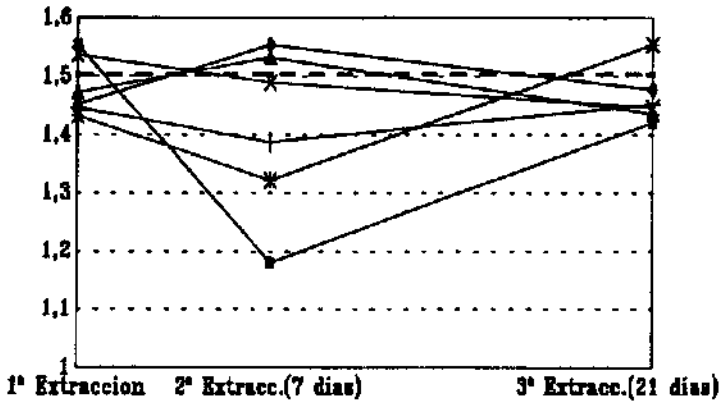
Graficos 3 y 4

NIVELES MEDIOS DE LITIO
Por plaguicida administrado



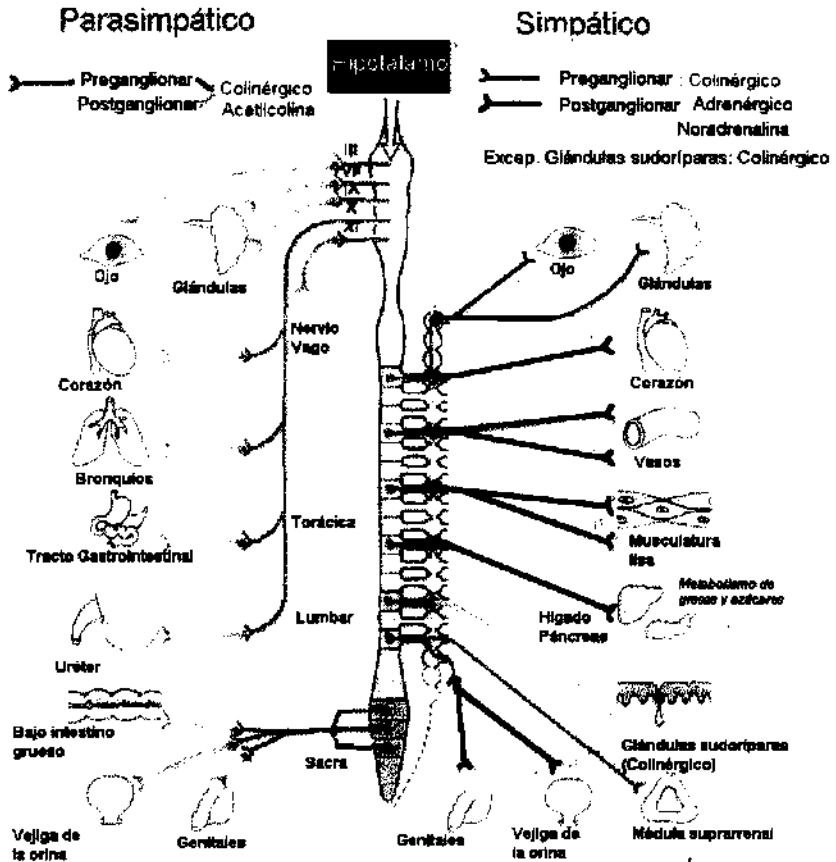
+Controles +FENPROPATRIN *PARAQUAT ●PARATHION XCLORPIRIFOS
◊METAMIDOFOS ▲METOMILO ⊠ENDOSULFAN ●METOFAN

NIVELES MEDIOS DE LITIO
Por grupos de plaguicidas



+ Controles + PIRETRINAS * HERBICIDA ● O.FOSFORADOS
* CARBAMATO ◊ O.CLOR+CARB ▲ O.CLORADOS

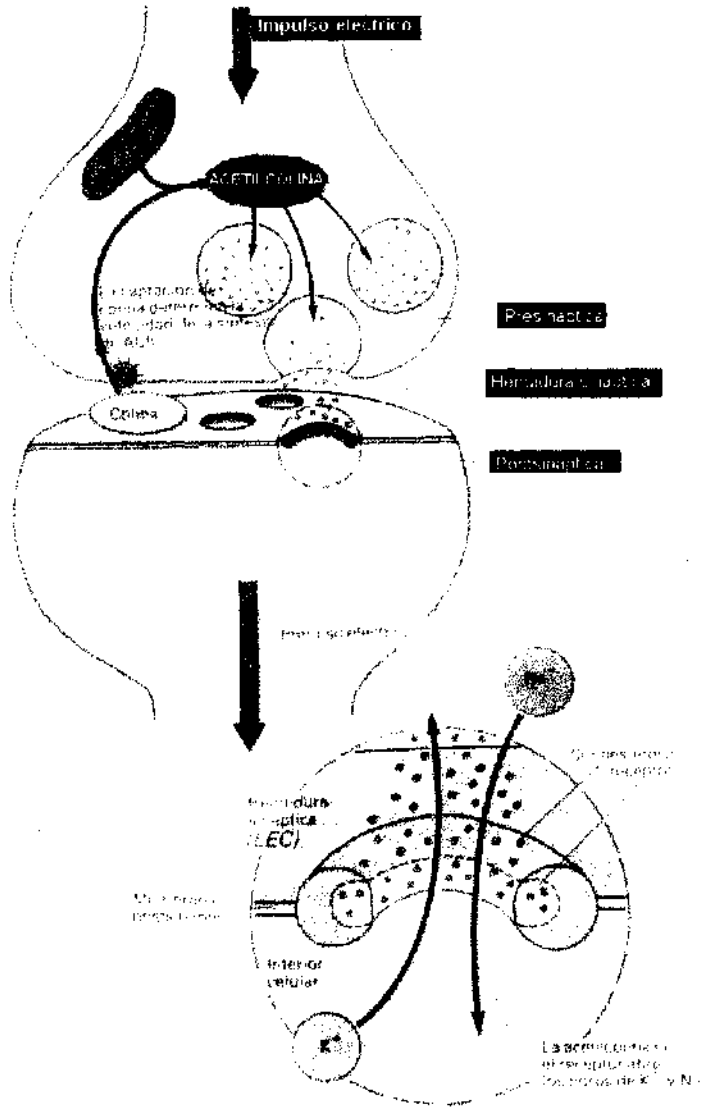
SISTEMA NERVIOSO VEGETATIVO



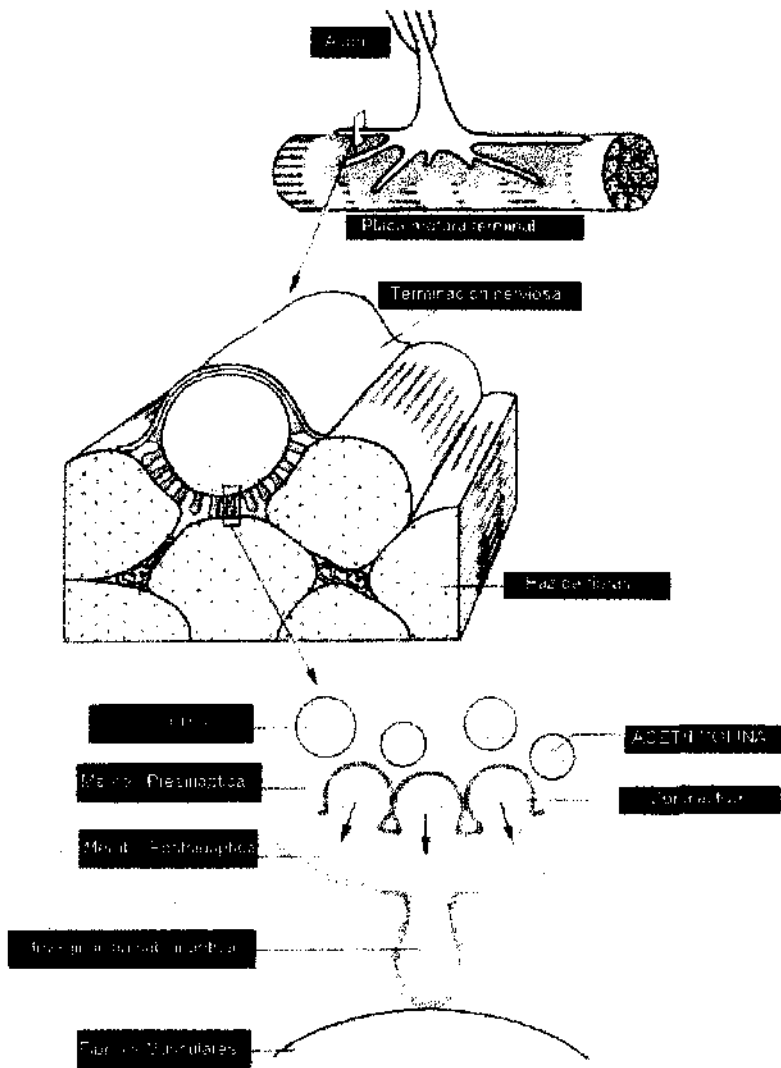
Receptores: Mucosas
 Receptores: Dermo-epiteliales
 Receptores: Mucosa intestinal
 Receptores: Mucosa gástrica
 Receptores: Mucosa vesical
 Receptores: Mucosa vaginal

Receptores: Pilo-erectores de estriados
 Receptores: Pilo-erectores de músculo liso
 Receptores: Pilo-erectores de músculo liso

SISTEMA NERVIOSO VEGETATIVO



TRANSMISION NEUROMUSCULAR



BIBLIOGRAFIA:

- COSTA L.G. , KAYLOR G. , MURPHY S.D.

" Carbachol - and norepinephrine - stimulated phospho-inositide metabolism in rat brain ; effect of chronic cholinesterase inhibition"

J. PHARMACOL. EXP. THER. 1986 Oct. ; 239 (1):32-7

- DUNCAN R.C. , GRIFFITH J. , KONEFAL J.

"Comparison of plasma cholinesterase depression among workers ocupationally exposed to organophosphorus pes-ticides as reported by various estudies"

J. TOXICOL. ENVIRON. HEALTH 1986 , 18 (1) : 1-11

- DURHAM W.H. , WOLFE H. , QUINBY G.

" Organophosphorus insecticides and Mental Alertness"

ARCH. ENVIRON HEALTH 1965 ; 10 : 55-66

- EBSTEIN R.P. , MOSCOVICH D. , ZEEVI S. , AMIRI Z.

" Effect of lithium in vitro and after chronic treat-ment on human platelet adenylate cyclase activity:postreceptor modification of second messenger signal amplificatio"

PSYCHIATRY RESEARCH 1987 Jul. ; 21 (3) : 221-8

- GERSHON S , F.H. SHAW

" Psychiatric sequelae of chronic exposure to órgano-phosphorus insecticides "

LANCET , June 24 , 1961 i : 1371-1374

- HUANG E.M. , DETWILER T.C.

" The effects of lithium on platelet phosphoinositide metabolism"

BIOCHEMICAL JOURNAL 1986 Jun. 15 ; 236(3):895-901

- JOUBERT J. , JOUBERT H. , VAN DER SPUY M. , VAN GRAAN

E.S.J." Acute organophosphate poisoning presenting with choreo - athetosis"

CLIN. TOXICOL. 1984 ; 22 : 187-191

- JOUBERT J, JOUBERT P.H.

"Chorea and psychiatric changes in organophosphate poisoning "SAMJ , VOL.

74 , 2 Julio 1988 i : 32-34

- KENDALL D.A. , NAHORSKI S.R.

" Acute and chronic lithium treatments influence ago-nist and depolarization - stimulated inositol phospho-lipid hydrolysis in rat cerebral cortex"

JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THE-
RAPEUTICS 1987 Jun. ; 241 (3) : 1023-7

- LENOX R.H.

" Role of receptor coupling to phosphoinositide meta-bolism in the therapeutic action of lithium"

ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY
1987 ; 221 : 515-30

- MUSTELIN T. , POSO H. , IIVANAINEN A. , ANDERSSON L.C.

" Myo - Inositol reverses Li - induced inhibition of phosphoinositide turnover and ornithine decarboxylase induction during early lymphocyte activation"

EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY 1986 Jul.,16 (7) : 859-61

- PFEILSCHIFTER J. , REME C. , DIETRICH C.

" Light - induced phosphoinositide degradation and light-induced structural alterations in the rat retina are enhanced after chronic lithium treatment"

BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS
1988 Nov. 15 ; 156 (3) : 1.111-9

- RICHTER E.D. , KASPI L. , GORDON M. , LEVY S. ,

" Monitoring for neurotoxic effects from low level exposures to organophosphate pesticides"

SCI. TOTAL ENVIRON. Jan. 27 1984 , 32(3):335-44

- ROWNTREE D.W. , NEVIN S. , WILSON A.

" The effects of diisopropylfluorophosphonate in schi-zophrenia and manic depressive psychosis" JOURNAL NEUROL. NEOUROSURG. PSYCHIATR.
1950; 13 : 47-62

- SHERMAN W.R. ,GISH B.G. , HONCHAR M.P. , MUNSELL L.Y.

" Effects of lithium on phosphoinositide metabolism in vivo"

FED. PROC. 1986 Oct. ; 45 (11) : 2639-46

- **SHERMAN W.R. , MUNSELL L.Y. , GISH B.G. , HONCHAR M.P.**
 " Effects of systematically administered lithium o phosphoinositide metabolism in rat brain , kidney and testis"
 J. NEUROCHEM. 1985 Mar. ; 44 (3) : 798-807

- **STEFAN SILBERNAGL, AGAMENON DESPOPOLUS.**
 Atlas de Fisiología 1982.

- **VADNAL R.E. , BAZAN N. G.**
 " Electroconvulsive shock stimulates polyphosphoinosi-tide degradation and inositol trisphosphate acumulati-on in rat cerebrum : lithium pretreatment does not po- tentiate these changes"
 NEUROSCIENCE LETTERS 1987 Sept. 11 ;80 (1) :75-9

- **VOLONTE C. , RACKER E.**
 " Lithium stimulation of membrane-bound phospholipase-C from PC 12 cells exposed to nerve growth factor"
 JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY 1988 Oct.51 (4) : 1163-8

- **WORLEY P.F. , HELLER W.A. , SNYDER S.H. , BARABAN J.M.**
 " Lithium blocks a phosphoinositide - mediated choli-nergic response in hippocampal slices"
 SCIENCE 1988 Mar. 18 ; 239 (4846) : 1428-9

