

Mezclas de disolventes

En la década de 1970 una serie de informes procedentes de Escandinavia sugerían que los pintores de casas, en concreto, desarrollaban una alteración de la función cognitiva que se relacionaba con la exposición a mezclas de disolventes orgánicos. Sin embargo, los estudios posteriores (incluidos casos previamente diagnosticados con este trastorno) no han conseguido validar los informes previos, que en muchas ocasiones adolecían de fallos metodológicos. Además, los trabajadores que realizan las mismas tareas básicas en distintas compañías tienen niveles muy variables de exposición a disolventes, lo que complica la interpretación de los estudios publicados (Horstman et al, 2001). Debido a estos factores, la existencia de la denominada «encefalopatía del pintor» en las personas expuestas a niveles bajos de disolventes orgánicos durante un período prolongado sigue siendo incierta.

Monóxido de carbono

La exposición profesional al monóxido de carbono ocurre principalmente en mineros, trabajadores de gas y empleados de garajes. Otros modos de exposición incluyen estufas en domicilios mal ventilados e intentos de suicidio. Los efectos neurotóxicos del monóxido de carbono se relacionan con la hipoxia intracelular. El monóxido de carbono se une a la hemoglobina con una alta afinidad para formar carboxihemoglobina; también limita la disociación de la oxihemoglobina y se une a varias enzimas. La toxicidad aguda produce cefalea (Hampson y Hampson, 2002), alteraciones de la consciencia y una variedad de otros cambios del comportamiento. Las alteraciones motoras incluyen el desarrollo de déficits piramidales y extrapiramidales. Puede haber convulsiones y a veces se desarrollan déficits corticales focales. El tratamiento consiste en la prevención de una exposición adicional al monóxido de carbono y la administración de oxígeno puro o hiperbárico, aunque las pruebas respecto a la utilidad del oxígeno hiperbárico en este contexto son controvertidas (Buckley et al, 2005). El deterioro neurológico puede ocurrir varias semanas después de una recuperación parcial o aparentemente completa de los efectos agudos de la exposición al monóxido de carbono, con recurrencia de las anomalías motoras y del comportamiento. El grado de recuperación de este deterioro retardado es limitado y algunos pacientes caen en un estado vegetativo permanente o parkinsonismo grave.

La exploración patológica muestra daño hipóxico e isquémico de la corteza cerebral así como del hipocampo, la corteza cerebelosa y los ganglios basales. Las lesiones también están presentes de forma difusa en la sustancia blanca cerebral. Se ha relacionado el deterioro retardado con una leucoencefalopatía subcortical difusa, pero su patogenia es incierta.

Organofosforados

Los organofosforados se utilizan principalmente como pesticidas y herbicidas, pero también se emplean como aditivos del petróleo, lubricantes, antioxidantes, ignífugos y modificadores de plásticos. La mayoría de los casos de toxicidad por organofosforados ocurre por una exposición en un contexto agrícola, no sólo entre quienes mezclan o dispersan el pesticida o el herbicida, sino también en los trabajadores que acuden a los campos fumigados poco después de la fumigación. La absorción puede ocurrir a través de la piel, por inhalación o a través del tracto gastrointestinal. Los organofosforados inhiben la acetilcolinesterasa mediante la fosforilación, lo que produce síntomas colinérgicos agudos con manifestaciones centrales y neuromusculares. Los sínto-

mas incluyen náuseas, salivación, lagrimeo, cefalea, debilidad y broncospasmo en los casos leves, y bradicardia, temblor, dolor torácico, diarrea, edema pulmonar, cianosis, convulsiones e incluso el coma en los casos más graves. La muerte se puede producir por insuficiencia respiratoria o cardíaca. El tratamiento implica la administración intravenosa de pralidoxima (1 g) junto con atropina (1 mg) subcutánea cada 30 minutos hasta que se controlan la sudoración y la salivación. La pralidoxima acelera la reactivación de la acetilcolinesterasa inhibida y la atropina es eficaz para contrarrestar los efectos muscarínicos, aunque no tiene repercusión sobre los efectos nicotínicos como la debilidad o la depresión respiratoria. Es importante asegurar un soporte ventilatorio adecuado antes de administrar la atropina. Se puede repetir la dosis de pralidoxima si no hay una mejoría obvia, pero en los casos refractarios puede ser necesaria su administración en infusión intravenosa, ajustándose la dosis en función de la respuesta clínica. La recuperación funcional puede demorarse aproximadamente 1 semana, aunque los niveles de acetilcolinesterasa tardan más tiempo en alcanzar niveles normales. Puede ser útil determinar el estado de la paraoxonasa como biomarcador de susceptibilidad a la toxicidad aguda por organofosforados; esta enzima hepática y sérica hidroliza varios compuestos organofosforados y puede intervenir en la modulación de su toxicidad (Costa et al, 2005).

Los insecticidas de carbamato también inhiben las colinesterasas, pero con una duración de acción más corta que los compuestos organofosforados. Los síntomas de su toxicidad son similares a los descritos para los organofosforados pero suelen ser más leves. El tratamiento con atropina habitualmente es suficiente.

Algunos organofosforados producen polineuropatía retardada que ocurre aproximadamente 2-3 semanas tras la exposición aguda. En el pasado, la contaminación del alcohol ilegal con el triortocresilfosfato («Jake») producía un gran número de estos casos. No existen pruebas de disfunción nerviosa periférica tras la exposición prolongada a niveles bajos de organofosforados (Lotti, 2002). Las parestesias de los pies y las agujetas en los músculos de las pantorrillas se siguen de debilidad progresiva, que suele comenzar distalmente en las extremidades y se propaga posteriormente hasta afectar a los músculos más proximales. El déficit máximo se desarrolla habitualmente a las 2 semanas. En los casos graves puede darse una tetraplejía. Aunque los síntomas sensitivos son generalmente poco obvios, la exploración clínica muestra estos déficits. Generalmente se pierde el reflejo aquileo y también pueden estar deprimidos otros reflejos tendinosos; sin embargo, en algunos casos la afectación central se pone de manifiesto por reflejos tendinosos vivos. La función de los nervios craneales suele estar íntegra. Con el tiempo puede haber mejoría de la neuropatía periférica, pero se desenmascara entonces la afectación de la motoneurona superior y, a menudo, determina el pronóstico de la recuperación funcional. No existe un tratamiento específico para detener la progresión o acelerar la recuperación. Los estudios electrodiagnósticos muestran una axonopatía con deservación parcial de los músculos afectados y potenciales de acción musculares compuestos pequeños, pero una velocidad de conducción motora máxima mínimamente reducida.

El síndrome retardado se produce sólo después de la exposición a ciertos organofosforados como el triortocresilfosfato, leptofos, triclorflon y mipafox. La alteración neurológica se relaciona en cierto modo con la fosforilación y la inhibición de la enzima esterasa diana de la neuropatía (NTE, *neuropathy target esterase*), que está presente esencialmente en todas las neuronas y tiene un papel incierto en el sistema nervioso (Lotti y Moretto, 2005). Además, el «envejecimiento» de la NTE inhibida (pérdida de un grupo unido al fósforo, dejando un grupo fosforilo con carga negativa unido a la proteína) debe

ocurrir para que se desarrolle la neuropatía. Sin embargo, la causa precisa de la neuropatía es incierta. No existe un tratamiento específico para evitar la aparición de la neuropatía tras la exposición, pero se ha utilizado la medición de la NTE linfocitaria para monitorizar la exposición profesional y predecir la aparición de la neuropatía. Además, la capacidad de un organofosforado concreto para inhibir la NTE en gallinas puede predecir su neurotoxicidad en humanos.

Tres síndromes adicionales relacionados con los organofosforados merecen un comentario breve. El síndrome intermedio ocurre en el intervalo entre la crisis colinérgica aguda y el desarrollo de la neuropatía retardada, manifestándose generalmente a los 4 días de la exposición y resolviéndose en 2-3 semanas (Guadarrama-Naveda et al, 2001). Refleja la estimulación colinérgica excesiva de los receptores nicotínicos y se caracteriza clínicamente por debilidad respiratoria, bulbar y de las extremidades proximales. Se relaciona con la intensidad de la intoxicación y con una inhibición prolongada de la actividad acetilcolinesterasa, pero no con el desarrollo de la neuropatía retardada. El síndrome de la gripe de la inmersión se refiere al desarrollo de síntomas transitorios de cefalea, rinitis, faringitis, mialgia y otros síntomas de tipo gripal en granjeros expuestos a los baños desinfectantes de las ovejas con organofosforados. También puede haber síntomas sensitivos vagos (pero sin alteraciones objetivas en las pruebas sensitivas umbrales) (Pilkington et al, 2001). Es dudoso que estos síntomas se relacionen con una toxicidad leve por organofosforados. Igual de dudoso es que los efectos crónicos (disfunción neurológica y del comportamiento persistente) puedan ocurrir tras la exposición a organofosforados. La aparición de síntomas crónicos en ausencia de un episodio de toxicidad aguda es improbable. La evaluación de las notificaciones está limitada por una documentación incompleta y la variedad de agentes químicos a los que ha habido exposición. Los estudios bien controlados podrían aclarar esta cuestión en el futuro.

Óxido de etileno

El óxido de etileno se utiliza para esterilizar equipo médico sensible al calor y como un agente alquilante en la síntesis química industrial. Un derivado, la clorhidrina de etileno, es altamente tóxica. Los operarios de los equipos de esterilización deberían llevar aparatos de protección ventilatoria para prevenir la exposición profesional. La exposición aguda a niveles elevados produce cefalea, náuseas y una encefalopatía grave y reversible. La exposición a largo plazo al óxido de etileno o la clorhidrina de etileno, como puede suceder, por ejemplo, en enfermeras de quirófano y trabajadores de esterilización, puede producir una axonopatía sensitivomotora periférica y cambios cognitivos leves. Generalmente se produce la recuperación tras el cese de la exposición. Se puede originar una neuropatía en ratas por la exposición al óxido de etileno, y el óxido de etileno residual en los tubos de diálisis esterilizados puede contribuir a la polineuropatía que se presenta en los pacientes sometidos a hemodiálisis crónica.

Pesticidas organoclorados

Los pesticidas organoclorados incluyen la aldrina, la dieldrina y el lindano, así como el insecticida, popular en su día, diclorodifeniltricloroetano o DDT. El temblor y las convulsiones pueden seguir a una exposición aguda a niveles elevados, pero los efectos de la exposición crónica a niveles bajos son inciertos. La clordecona pertenece a este grupo y puede producir un trastorno neurológico caracterizado por «nerviosismo», temblor, pérdida de destreza de las manos, marcha atáxica y opsoclono. Pueden ocurrir cambios cognitivos menores

e hipertensión intracraneal benigna. No se ha establecido la fisiopatología de este trastorno.

Piretroides

Los piretroides son insecticidas sintéticos que afectan a los canales de sodio dependientes del voltaje y, quizás también los canales de calcio y cloro dependientes del voltaje (Soderlund et al, 2002). La exposición profesional ha producido parestesias que se han atribuido a la actividad repetida sobre las fibras sensitivas como resultado de una prolongación anormal de la corriente de sodio durante la excitación de la membrana. El tratamiento es meramente de apoyo. Si se ingieren cantidades importantes pueden producirse convulsiones (Proudfoot, 2005).

Piriminil

La exposición a piriminil, un raticida, ha causado una disfunción autonómica grave acompañada de una axonopatía sensitivomotora normalmente más leve después de su ingestión. No está claro el mecanismo por el que se desarrolla, pero puede estar relacionado con una alteración del transporte axonal anterógrado rápido. La diabetes mellitus aguda también se debe a una necrosis de los islotes de células beta del páncreas.

Tolueno

El tolueno se emplea en diversos contextos profesionales. Es un disolvente de pinturas y pegamentos y se utiliza para sintetizar el benceno, el nitrotolueno y otros compuestos. La exposición ocurre en los trabajadores que aplican el linóleo, pintan con aerosol y trabajan en la industria de la impresión, particularmente en locales mal ventilados. La exposición crónica elevada puede producir alteraciones cognitivas y déficits neurológicos centrales con hallazgos de motoneurona superior, cerebelosos, del tronco encefálico y de los pares craneales y temblor. Puede ocurrir una neuropatía óptica, así como dismetría ocular y opsoclono. Las alteraciones de la memoria y de la atención caracterizan las alteraciones cognitivas y los individuos pueden mostrar un afecto aplanado. La RM muestra atrofia cerebral y alteraciones difusas de la sustancia blanca cerebral; puede haber lesiones simétricas en los ganglios basales, el tálamo y el cíngulo. La talamotomía puede mejorar el temblor, si es grave. Los niveles inferiores de exposición producen alteraciones neurológicas y del comportamiento mínimas.

Tricloroetileno

El tricloroetileno es un disolvente industrial y un desengrasante que se utiliza en tintorería y en la fabricación de goma. También tiene propiedades anestésicas. El abuso en actividades de recreo se debe a que puede inducir sentimientos de euforia. La exposición aguda a niveles bajos puede producir cefalea y náuseas, pero la argumentación de que puede ocurrir una encefalopatía tras la exposición crónica a niveles bajos es infundada. Los niveles superiores de exposición producen disfunción del nervio trigémino, con alteración progresiva de la sensación que comienza en el área de la nariz y se extiende hacia afuera. Esto se ha relacionado particularmente con los circuitos de rerrespiración de anestésico donde el tricloroetileno se calienta por el absorbente de dióxido de carbono. Con la mayor exposición la pérdida de sensibilidad facial y bucal se sigue de debilidad de los músculos de la masticación y de la expresión facial. También pueden

ocurrir ptosis, paresias extraoculares, parálisis de las cuerdas vocales y disfagia, así como una encefalopatía, pero es incierta la aparición de una neuropatía periférica. El déficit clínico se relaciona con la pérdida neuronal en los núcleos de los pares craneales y la degeneración de los tractos relacionados. Con la interrupción de la exposición generalmente se resuelve el déficit clínico, a veces a lo largo de 1 a 2 años, pero los pacientes presentan ocasionalmente pérdida de la sensibilidad facial o disfagia residuales.

METALES

Aluminio

La exposición al aluminio es responsable de la encefalopatía por diálisis, que se caracteriza por alteraciones del habla, deterioro cognitivo, convulsiones y mioclonías. Algunos informes sugieren que los trabajadores expuestos al polvo de aluminio o a chispas de soldaduras que contienen aluminio pueden desarrollar una disfunción cognitiva leve, pero no está claro si se relaciona con la exposición laboral; es difícil interpretar estudios individuales por los problemas metodológicos y de otro tipo.

Arsénico

La intoxicación por arsénico puede originarse por la ingestión del arsénico trivalente en los intentos de homicidio o suicidio. Un gran número de personas en áreas de India, Pakistán y otros países está crónicamente intoxicado por el arsénico que se encuentra de forma natural en el agua subterránea (Mukherjee et al, 2003). Los preparados tradicionales de hierbas medicinales chinas pueden contener sulfuro de arsénico y mercurio y son una fuente de intoxicación crónica. Otras fuentes infrecuentes de exposición accidental son la quema de maderas impregnadas de conservantes y el almacenamiento de comida en latas de cobre antiguas. La exposición al arsénico inorgánico ocurre en trabajadores que trabajan en la fundición de metales de cobre y plomo.

Con la exposición aguda y subaguda se producen náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, hipotensión, taquicardia y colapso vaso-

motor, y puede ocurrir la muerte. El embotamiento es habitual y se puede desarrollar un estado confusional agudo. La neuropatía por arsénico se manifiesta en forma de axonopatía distal, aunque se puede hallar una neuropatía desmielinizante poco tiempo después de la exposición aguda. Habitualmente la neuropatía se desarrolla a las 2 o 3 semanas de la exposición aguda o subaguda, aunque el período de latencia puede prolongarse hasta 1-2 meses. Los síntomas pueden empeorar a lo largo de unas pocas semanas a pesar de la ausencia de una exposición adicional, pero generalmente se estabilizan. Con la exposición crónica a dosis bajas es más difícil determinar el período de latencia. En ambas circunstancias los síntomas sistémicos son también obvios. Con la exposición crónica se desarrollan alteraciones gastrointestinales similares pero menos graves, al igual que los cambios cutáneos como melanosis, queratosis y neoplasias. Las líneas de Mees son estriaciones transversas blancas de las uñas (leuconiquia estriada) que aparecen a las 3-6 semanas de la exposición (Fig. 62A.1). Al ser una manifestación inespecífica del daño del lecho ungueal, las líneas de Mees pueden verse en una serie de trastornos, incluida la intoxicación por talio, la quimioterapia y diversas alteraciones sistémicas.

La neuropatía afecta a las fibras de diámetro pequeño y grande. Los síntomas iniciales generalmente son disestesias distales dolorosas que se siguen de debilidad distal. La pérdida propioceptiva puede ser grave, produciendo una ataxia marcada. La gravedad de la debilidad depende del grado de exposición. Los músculos respiratorios están a veces afectados y el trastorno puede simular un síndrome de Guillain-Barré, tanto clínica como electrofisiológicamente. Los estudios electrodiagnósticos pueden sugerir inicialmente una polirradiculoneuropatía desmielinizante pero posteriormente se desarrollan los cambios de una neuropatía axonal. Los niveles de arsénico en el pelo, las uñas y la orina pueden estar aumentados, especialmente en los casos de exposición crónica.

La detección de arsénico en la orina es útil desde el punto de vista diagnóstico en el intervalo de 6 semanas tras una única exposición a dosis elevadas o durante una exposición mantenida a niveles bajos. Los valores de arsénico inorgánico superiores a 25 ng en 24 horas son anormales. Existen métodos en los laboratorios de referencia para distinguir entre los compuestos de arsénico inorgánico (tóxico) y orgánico (derivado del pescado). El arsénico unido a la queratina puede

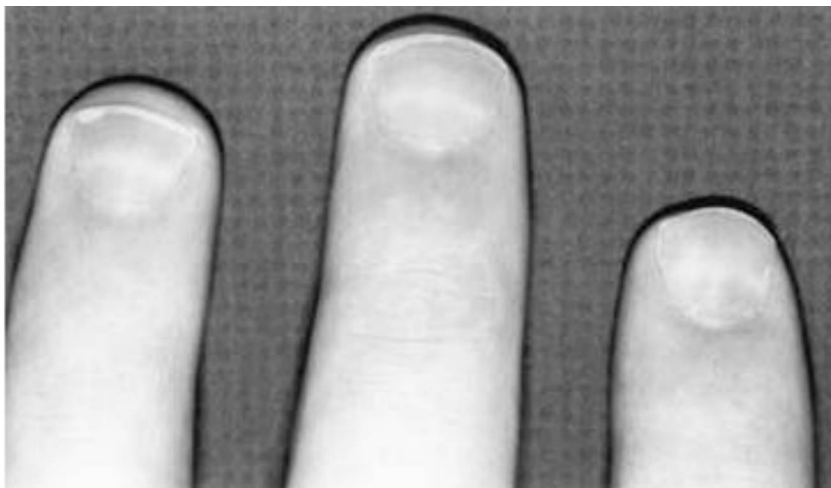


FIGURA 62A. 1 Líneas de Mees en la neuropatía por arsénico.

detectarse en el pelo o las uñas de meses a años después de la exposición. Se prefiere el pelo púbico al de la cabeza para su examen puesto que es menos susceptible de contaminación ambiental. Los niveles que sobrepasan los 10 $\mu\text{g/g}$ de tejido son anormales. Otras características anormales de laboratorio incluyen una anemia aplásica con pancitopenia y aumento moderado de proteínas en el líquido cefalorraquídeo. Los estudios de conducción nerviosa en la neuropatía crónica por arsénico reflejan los cambios de una axonopatía distal con respuestas evocadas sensitivas y motoras de baja amplitud o ausentes y conservación de las velocidades de conducción. Generalmente la electromiografía muestra una deservación en los músculos distales de las extremidades. Sin embargo, en los estadios subagudos algunas características electrofisiológicas, como el bloqueo parcial de la conducción motora, la ausencia de las respuestas F y la reducción de las velocidades de conducción motora son sugestivas de una polirradiculoneuropatía desmielinizante. Se ha descrito la reducción progresiva de las velocidades de conducción motora suficiente para invocar la consideración de una desmielinización segmentaria en los primeros 3 meses tras una exposición masiva. Las biopsias de los nervios periféricos muestran degeneración axonal en los casos crónicos. Los compuestos de arsénito reaccionan con los grupos sulfhidrido de las proteínas, interfieren con la formación de la coenzima A y diversos pasos de la glucólisis y son potentes desacopladores de la fosforilación oxidativa. Estas reacciones bioquímicas son responsables de la alteración del metabolismo de la energía neuronal que, a su vez, produce una degeneración axonal distal.

El tratamiento quelante con derivados hidrosolubles de dimercaprol (DMSA o DMPS) o con penicilamina es efectivo para controlar los efectos sistémicos de la intoxicación aguda por arsénico y puede evitar el desarrollo de la neuropatía si se inicia en las horas siguientes a la ingestión (Graeme y Pollack, 1998). Hay escasas pruebas de que la quelación en los estadios posteriores de la neuropatía por arsénico facilite la recuperación clínica. A menudo la propia neuropatía mejora gradualmente a lo largo de muchos meses, pero según la gravedad del déficit cuando se interrumpió la exposición, es habitual el déficit neurológico residual ostensible.

Estaño

Aunque el estaño inorgánico ingerido generalmente produce pocas o ninguna complicación sistémica ni neurológica, los compuestos de estaño orgánico utilizados en diversos procesos industriales tienen una neurotoxicidad definida. La intoxicación por el trimetilo de estaño produce una disfunción central multifocal con alteraciones obvias del comportamiento, labilidad emocional, confusión, desorientación, alteraciones cognitivas, alteraciones del sueño, cefaleas y trastornos visuales. El trietilo de estaño puede producir edema cerebral grave con cefalea, edema de la papila y alteraciones del comportamiento que generalmente se resuelven algunas semanas después de interrumpir la exposición.

Manganeso

Los mineros del manganeso pueden desarrollar neurotoxicidad tras la inhalación durante períodos prolongados (de meses a años) de polvo que contiene manganeso. La cefalea, los cambios en el comportamiento y los trastornos cognitivos («locura del manganeso») van seguidos del desarrollo de síntomas motores como distonía, parkinsonismo, retropulsión y una marcha característica denominada «marcha del gallo», que se manifiesta por una deambulación sobre los dedos

de los pies con los codos flexionados y la columna erecta. Generalmente no hay temblor y rara vez los déficits motores mejoran con el tratamiento con L-dopa. La RM puede mostrar cambios en el globo pálido y esto puede ser útil para distinguir entre el parkinsonismo inducido por manganeso y la enfermedad de Parkinson clásica (EP). Se ha comunicado la intoxicación por manganeso en mineros, fundidores, soldadores y trabajadores implicados en la fabricación de baterías secas; tras la ingestión crónica accidental de permanganato potásico y por una concentración incorrecta de manganeso en la nutrición parenteral. Se halló que los soldadores con enfermedad de Parkinson presentaban el inicio de la EP con un promedio de 17 años antes que una población control de pacientes con EP, lo que sugería que la soldadura, que posiblemente causaba una toxicidad por manganeso, fuera un factor de riesgo para la EP (Racette et al, 2001). Sin embargo, en un reciente estudio de ligamiento de registro nacional de Suecia no se observó ninguna relación entre la soldadura y la EP u otro trastorno del movimiento (Fored et al, 2006). Jankovic (2005) ha revisado la controversia respecto a la relación entre la soldadura y la EP. Además de la soldadura y la minería del manganeso, la toxicidad por manganeso puede ocurrir en la enfermedad hepática crónica y en la nutrición parenteral a largo plazo. La intoxicación por manganeso puede asociarse con imágenes anormales de RM (hiperintensidad de señal anormal en el globo pálido y la sustancia negra en las imágenes potenciadas en T1). Al contrario que en la EP, los escáneres de tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodopa suelen ser normales en los pacientes con parkinsonismo inducido por manganeso y la unión de racloprida (receptor D2) está tan sólo ligeramente reducida en el núcleo caudado y es normal en el putamen. La pérdida neuronal ocurre en el globo pálido y en la parte reticular de la sustancia negra, así como en el núcleo subtalámico y en el estriado. Hay poca respuesta del síndrome extrapiramidal a la L-dopa y puede progresar a lo largo de varios años. Puede haber sacudidas mioclónicas, a veces sin acompañamiento extrapiramidal (Ono et al, 2002).

Mercurio

Los efectos tóxicos del mercurio elemental (vapores de mercurio), las sales inorgánicas y los compuestos de alquil mercurio de cadena corta afectan sobre todo al sistema nervioso central y a las raíces dorsales ganglionares de las neuronas sensitivas. La toxicidad por mercurio inorgánico puede proceder de la inhalación durante la exposición industrial, como en las industrias de termómetros y baterías, las plantas de procesamiento de mercurio y en las fábricas de aplicaciones electrónicas. En el pasado la exposición ocurría especialmente en la industria de la confección de sombreros. No existen pruebas de que el mercurio contenido en la amalgama dental plantee un peligro sanitario significativo. Las diferencias de salud y función cognitiva entre los dentistas y los individuos control no pueden atribuirse directamente al mercurio (Ritchie et al, 2002). Las consecuencias clínicas de la exposición incluyen eritema cutáneo, hiperhidrosis, anemia, proteinuria, glucosuria, cambios de la personalidad, temblor intencional («temblor del sombrero») y debilidad muscular. Los cambios en la personalidad («loco como un sombrero») consisten en irritabilidad, euforia, ansiedad, labilidad emocional, insomnio y alteraciones de la atención, con somnolencia, confusión y, finalmente, estupor. También puede ocurrir una serie de otros déficits neurológicos pero son más obvios en pacientes con intoxicación por mercurio orgánico.

Los efectos de la intoxicación por metilo de mercurio (mercurio orgánico) han llegado a ser ampliamente reconocidos desde la epidemia que ocurrió en la bahía de Minamata (Japón) en la década de

1950, cuando los vertidos de residuos industriales en la bahía produjeron la contaminación del pescado que consumían los humanos. También han ocurrido epidemias tras el uso de metilo de mercurio como fungicida, ya que la intoxicación ocurre si la semilla tratada, ideada para ser plantada, se come en su lugar. Los compuestos de metil y etil mercurio se han utilizado como fungicidas en la agricultura y en la industria del papel. El metilo de mercurio y el mercurio elemental son neurotoxinas potentes que producen degeneración neuronal de la capa granular cerebelosa, la corteza calcarina y la raíz dorsal de las neuronas ganglionares. La diana molecular primaria del metilo de mercurio son probablemente los ligandos sulfhidrilo en los complejos enzimáticos o en los lugares de membrana críticos.

Las características de la intoxicación crónica por metilo de mercurio son las alteraciones sensitivas, la reducción de los campos visuales, la ataxia progresiva, el temblor y la alteración cognitiva. Los estudios electrofisiológicos han demostrado que estos síntomas están relacionados con la disfunción central. Las alteraciones sensitivas se producen a consecuencia de la disfunción de la corteza sensitiva o de los ganglios de las raíces dorsales, más que de los nervios periféricos, y los síntomas visuales también se relacionan con la afectación cortical. Los estudios patológicos muestran pérdida neuronal en la corteza cerebral, incluidas las regiones parietal y occipital, así como en el cerebelo. Se han descrito unos pocos casos que se presentan con neuropatía periférica o una neuropatía predominantemente motora, que se parece a la esclerosis lateral amiotrófica, en asociación con una exposición intensa a vapores de mercurio elemental.

El diagnóstico de la intoxicación por mercurio inorgánico o elemental generalmente puede confirmarse mediante la valoración de mercurio en la orina. La monitorización de las concentraciones sanguíneas está recomendada en caso de sospecha de intoxicación por mercurio orgánico.

Los agentes quelantes aumentan la excreción urinaria de mercurio, pero no existen pruebas suficientes para fundamentar el argumento de que la quelación aumenta el ritmo o el grado de recuperación.

Plomo

La exposición profesional al plomo ocurre en trabajadores de factorías de fundición y fundiciones de metal y en aquellos implicados en demoliciones, desmantelamiento de barcos, fabricación de baterías o pigmentos de pintura y en la construcción o reparación de tanques de almacenamiento. La exposición profesional también tiene lugar en la fabricación de armamento, rodamientos, tuberías, soldaduras y cables. Las fuentes no industriales de intoxicación por plomo son whisky de destilación casera, los remedios populares asiáticos, la alfarería de barro, fogones de rejas y la reutilización de balas. La neuropatía por plomo alcanzó proporciones epidémicas al final del siglo XIX debido a la exposición profesional incontrolada, pero en la actualidad es infrecuente debido a las estrictas regulaciones industriales. La exposición también puede ocurrir por la ingestión de pintura vieja por los niños con pica y el consumo de licores ilegales en adultos. Habitualmente, la absorción es por ingestión o inhalación, pero en ocasiones ocurre a través de la piel.

Los efectos tóxicos de las sales de plomo inorgánico sobre el sistema nervioso difieren habitualmente con la edad: en los niños produce una encefalopatía aguda y en los adultos, polineuropatía. Generalmente los niños desarrollan una enfermedad gastrointestinal aguda seguida de cambios en el comportamiento, confusión, somnolencia, disminución del estado de alerta, crisis epilépticas focales o generalizadas y (en los casos graves) coma con hipertensión intra-

cranial. En la autopsia el cerebro está hinchado, con congestión vascular, exudados perivasculares, edema de la sustancia blanca y áreas dispersas de pérdida neuronal y gliosis. En los adultos, la encefalopatía es menos frecuente pero a veces se aprecian cambios del comportamiento y cognitivos. En los adultos, el plomo produce predominantemente una neuropatía motora, a veces acompañada de trastornos gastrointestinales y de anemia hipocrómica microcítica. La neuropatía se manifiesta principalmente por una caída bilateral de las muñecas, acompañada a veces de caída bilateral del pie o por una debilidad más generalizada que puede estar asociada con atrofia distal y fasciculaciones. Habitualmente, los síntomas sensitivos son menores y están ensombrecidos por el déficit motor cuando se desarrolla una neuropatía subaguda después de una exposición relativamente breve a concentraciones altas de plomo, pero son más evidentes cuando la neuropatía aparece después de muchos años de exposición (Thomson y Parry, 2006). Los reflejos tendinosos pueden estar disminuidos o ausentes. Los informes antiguos describían una neuropatía motora indolora con pocas o ninguna alteración y patrones distintivos de debilidad que afectaban a los músculos extensores de la muñeca y de los dedos y a los músculos intrínsecos de la mano. La conservación de los reflejos, las fasciculaciones y la atrofia muscular profunda pueden simular la esclerosis lateral amiotrófica. Un signo infrecuente de la exposición al plomo es una línea azul en los márgenes gingivales en los pacientes con mala higiene bucal. La anemia microcítica hipocrómica con un puntado basófilo de los glóbulos rojos, la hiperuricemia y la azoemia deberían sugerir la búsqueda de una exposición al plomo. El pronóstico para la recuperación de la neuropatía es bueno cuando la neuropatía es predominantemente motora y subaguda, pero menos favorable cuando la neuropatía es de tipo sensitivomotora y de naturaleza más crónica (Thomson y Parry, 2006).

La intoxicación por plomo se confirma por concentraciones elevadas en sangre y orina. Las concentraciones sanguíneas superiores a 70 µg por 100 ml se consideran nocivas, pero incluso valores superiores a 40 µg por 100 ml se han correlacionado con alteraciones menores de la conducción nerviosa. El plomo inhibe la deshidratación del ácido 5-aminolevulínico del eritrocito y otros pasos enzimáticos en la biosíntesis de las porfirinas. Por consiguiente, aparecen concentraciones aumentadas de protoporfirina en los glóbulos rojos junto con aumento de la excreción urinaria del ácido 8-aminolevulínico y de la coproporfirina. La carga corporal excesiva de plomo, que confirma una exposición pasada, puede documentarse por concentraciones de excreción urinaria aumentada de plomo tras una prueba de quelación con el ácido etilendiaminotetraacético cálcico. Se han notificado unos pocos estudios electrofisiológicos en pacientes con una neuropatía plúmbica manifiesta. Estas investigaciones indican una axonopatía distal que afecta a las fibras motoras y sensitivas. Estas observaciones corroboran los cambios de degeneración axonal apreciados en las biopsias de nervio humano. Al contrario que los hallazgos en humanos, el plomo produce una desmielinización segmentaria en los animales. Se sabe que el plomo produce cambios mitocondriales precoces en los sistemas de cultivo celular, pero los mecanismos bioquímicos que conducen a la neurotoxicidad siguen siendo desconocidos.

El tratamiento de la encefalopatía por plomo es de soporte, pero se administran corticosteroides para tratar el edema cerebral y los agentes quelantes (dimercaprol o 2,3-dimercaptopropano sulfónico) también se prescriben. No existe un tratamiento específico para la neuropatía por plomo aparte de la prevención de la exposición adicional al mismo. El tratamiento de quelación no acelera la recuperación.

Talio

Las sales de talio producen una neuropatía grave y una degeneración del sistema nervioso central que ha conllevado la interrupción de su uso como raticidas y depilatorios. La mayoría de las intoxicaciones se producen por ingestión accidental, intentos de suicidio u homicidio. Tras el consumo de dosis masivas aparecen vómitos, diarrea o ambos en unas horas. Los síntomas neurológicos, representados por dolor en los miembros y parestesia distal intensa, se siguen de debilidad progresiva de los miembros en 7 días. Los pares craneales, incluidos los nervios ópticos, pueden estar afectados. La ptosis es habitual. En los casos graves puede surgir ataxia, corea, confusión y coma, así como insuficiencia ventilatoria y cardíaca. La alopecia, que aparece a las 2-4 semanas de la exposición, proporciona sólo una prueba retrospectiva de la intoxicación aguda. En los pacientes con una exposición crónica a un nivel bajo se desarrolla una neuropatía principalmente sensitiva, crónica y progresiva. En esta forma la pérdida de cabello es una clave útil.

Los hallazgos electrocardiográficos de taquicardia sinusal, ondas U y cambios en la onda T del tipo visto en la pérdida de potasio se relacionan con la interacción del talio y los iones de potasio. Los hallazgos electrofisiológicos son característicos de una degeneración axonal distal. Los resultados de la autopsia confirman una axonopatía distal de los nervios periféricos y craneales. Los estudios en animales muestran la acumulación de mitocondrias hinchadas en los axones distales antes de la degeneración walleriana de las fibras nerviosas. El diagnóstico se confirma por la demostración de talio en la orina y en los tejidos corporales. Se hallan niveles elevados en la sustancia gris del sistema nervioso central y en el miocardio. Los efectos tóxicos del talio pueden relacionarse con su unión a los grupos sulfhidrílo o al desplazamiento de los iones de potasio de los sistemas biológicos de membrana.

Con la ingestión aguda se realiza el lavado gástrico y se administran catárticos para eliminar el talio no absorbido del tracto gastrointestinal. Se han utilizado con éxito en la intoxicación aguda por talio el ferrocianuro férrico de potasio (azul de Prusia) oral, que bloquea la absorción intestinal, junto con el cloruro de potasio intravenoso, la diuresis forzada y la hemodiálisis.

Telurio

El telurio se utiliza en la fabricación de diversas aleaciones; la coloración de vidrio, las cerámicas y productos de metal; la producción de goma, y la fabricación de aparatos termoelectrónicos. La inhalación de compuestos volátiles de telurio puede producir cefalea, somnolencia, sabor metálico, hipohidrosis, exantemas cutáneos y decoloración, y un olor del aliento curioso que se parece al ajo. Generalmente la recuperación ocurre de forma espontánea.

Bibliografía

- Buckley, N. A., Isbister, G. K., Stokes, B., & Juurlink, D. N. 2005, Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning: a systematic review and critical analysis of the evidence, *Toxicol Rev*, vol. 24, pp. 75-92
- Castillo, L., Baldwin, M., Sassine, M. P., & Mergler, D. 2001, Cumulative exposure to styrene and visual functions, *Am J Ind Med*, vol. 39, pp. 351-360
- Costa, L. G., Cole, T. B., Vitalone, A., & Furlong, C. E. 2005, Measurement of paraoxonase (PON1) status as a potential biomarker of susceptibility to organophosphate toxicity, *Clin Chim Acta*, vol. 352, pp. 37-47
- Fored, C. M., Fryzek, J. P., Brandt, L., et al. 2006, Parkinson's disease and other basal ganglia or movement disorders in a large nationwide cohort of Swedish welders, *Occup Environ Med*, vol. 63, pp. 135-140
- Gobba, F. 2000, Color vision: a sensitive indicator of exposure to neurotoxins, *Neurotoxicology*, vol. 21, pp. 857-862
- Graeme, K. A., & Pollack, C. V. Jr. 1998, Heavy metal toxicity, part I: arsenic and mercury, *J Emerg Med*, vol. 16, pp. 45-56
- Guadarrama-Naveda, M., de Cabrere, L. C., & Matos-Bastidas, S. 2001, Intermediate syndrome secondary to ingestion of chlorpiriphos, *Vet Hum Toxicol*, vol. 43, p. 34
- Hampson, N. B., & Hampson, L. A. 2002, Characteristics of headache associated with acute carbon monoxide poisoning, *Headache*, vol. 42, pp. 220-223
- Horstman, S. W., Browning, S. R., Szeluga, R., et al. 2001, Solvent exposure in screen printing shops, *J Environ Sci Health Part A Tox Hazard Subst Environ Eng*, vol. 36, pp. 1957-1973
- Huang, C. C. 2004, Carbon disulfide neurotoxicity: Taiwan experience, *Acta Neurol Taiwan*, vol. 13, pp. 3-9
- Huang, C. C., Chu, C. C., Chu, N. S., & Wu, T. N. 2001, Carbon disulfide vasculopathy: A small vessel disease, *Cerebrovasc Dis*, vol. 11, pp. 245-250
- Jankovic, J. 2005, Searching for a relationship between manganese and welding and Parkinson's disease, *Neurology*, vol. 64, pp. 2021-2028
- LoPachin, R. M. 2005, Acrylamide neurotoxicity: neurological, morphological and molecular endpoints in animal models, *Adv Exp Med Biol*, vol. 561, pp. 21-37
- Lotti, M. 2002, Low-level exposures to organophosphorus esters and peripheral nerve function, *Muscle Nerve*, vol. 25, pp. 492-504
- Lotti, M., & Moretto, A. 2005, Organophosphate-induced delayed polyneuropathy, *Toxicol Rev*, vol. 24, pp. 37-49
- Mukhejee, S. C., Rahman, M. M., Chowdhury, U. K. et al. 2003, Neuropathy in arsenic toxicity from groundwater arsenic contamination in West Bengal, India, *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*, vol. 38, pp. 165-183
- Ono, K., Komai, K., & Yamada, M. 2002, Myoclonic involuntary movement associated with chronic manganese poisoning, *J Neurol Sci*, vol. 199, pp. 93-96
- Pastore, C., Izura, V., Marhuenda, D., et al. 2002, Partial conduction blocks in n-hexane neuropathy, *Muscle Nerve*, vol. 26, pp. 132-135
- Pilkington, A., Buchanan, D., Jamal, G. A., et al. 2001, An epidemiological study of the relations between exposure to organophosphate pesticides and indices of chronic peripheral neuropathy and neuropsychological abnormalities in sheep farmers and dippers, *Occup Environ Med*, vol. 58, pp. 702-710
- Proudfoot, A. T. 2005, Poisoning due to pyrethrins, *Toxicol Rev*, vol. 24, pp. 107-113
- Racette, B. A., McGee-Minnich, L., Moerlein, S. M., et al. 2001, Welding-related parkinsonism. Clinical features, treatment, and pathophysiology, *Neurology*, vol. 56, pp. 8-13
- Ritchie, K. A., Gilmour, W. H., Macdonald, E. B., et al. 2002, Health and neurological functioning of dentists exposed to mercury, *Occup Environ Med*, vol. 59, pp. 287-293
- Soderlund, D. M., Clark, J. M., Sheets, L. P. et al. 2002, Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment, *Toxicology*, vol. 171, pp. 3-59
- Spencer, P. S., Kim, M. S., & Sabri, M. I. 2002, Aromatic as well as aliphatic hydrocarbon solvent axonopathy, *Int J Hyg Environ Health*, vol. 205, pp. 131-136
- Stone, J. D., Peterson, A. P., Eyer, J., et al. 2001, Neurofilaments are nonessential to the pathogenesis of toxicant-induced axonal degeneration, *J Neurosci*, vol. 21, pp. 2278-2287
- Thomson, R. M., & Parry, G. J. 2006, Neuropathies associated with excessive exposure to lead, *Muscle Nerve*, vol. 33, pp. 732-741
- Yamano, Y., Kagawa, J., Ishizu, S., & Harayama, O. 2001, Three cases of acute methyl bromide poisoning in a seedling farm family, *Ind Health*, vol. 39, pp. 353-358



Y AGENTES FÍSICOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO



EFECTOS DEL ABUSO DE DROGAS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

Yuen T. So

Efectos farmacológicos 1680

Analgésicos opiáceos 1680

Sedantes e hipnóticos 1681

Estimulantes psicomotores 1682

Abuso de otras sustancias 1683

Complicaciones neurológicas indirectas 1684

Ictus 1684

Complicaciones infecciosas 1685

Trastornos mediados por toxinas 1685

Mielopatía 1685

Rabdomiólisis y miopatía 1686

Neuropatía y plexopatía 1686

www.medilibros.com

El abuso de drogas ocurre en diversas formas. El uso de drogas como la heroína o la cocaína puede denominarse simplemente abuso porque son ilegales. La prescripción legal de drogas, como los analgésicos opiáceos y las benzodiazepinas, también puede constituir un abuso si se toman cantidades excesivas o se utilizan solamente con propósitos recreativos. La *dependencia de drogas* se refiere bien a la dependencia psicológica o bien a la dependencia física (o fisiológica). En la primera el comportamiento de abstinencia de la droga o de búsqueda de la droga surge cuando ésta no está disponible. Por otro lado, la dependencia física implica la aparición de síntomas y signos fisiológicos durante la retirada del fármaco. Se define la *tolerancia a la droga* como una respuesta disminuida a la misma dosis de una droga, y refleja un aumento del metabolismo de la droga o una respuesta fisiológica reducida de la diana celular normal de la droga.

En Estados Unidos, el abuso de drogas produce más de medio millón de visitas al servicio de urgencias al año. La mayoría de casos incluyen múltiples drogas, con frecuencia alcohol. De las drogas ilegales responsables de las visitas a urgencias, la cocaína es la más común, el 20% de las veces. Le siguen en frecuencia la heroína, la marihuana y la metanfetamina. En los últimos años, las denominadas *drogas de club* han aumentado su popularidad. Se utilizan frecuentemente en salas de baile e incluyen el GHB (gamma hidroxibutirato), la ketamina, la MDMA (3,4-metilendioximetanfetamina o *éxtasis*), el LSD (ácido lisérgico de la dietilamida) y la metanfetamina, y una lista creciente de nuevas drogas «de diseño». Todas estas drogas son causa de muerte de una manera u otra. Aparte de los efectos biológicos que se discutirán en este capítulo, los datos forenses relacionan estas drogas con numerosos accidentes de tráfico, traumatismos contusos y heridas de bala, además de otras lesiones penetrantes.

Todas las sustancias de abuso tienen efectos agudos y crónicos potentes sobre el sistema nervioso. Es útil dividir las consecuencias neurológicas del abuso de las drogas en tres categorías amplias en función de su mecanismo de acción (Tabla 62B.1). En primer lugar, la intoxicación aguda o la sobredosis a menudo producen *delirium*, estupor o coma, a veces acompañados de mioclonías, crisis epilépticas o consecuencias sistémicas graves como depresión respiratoria y colapso cardiovascular. En segundo lugar, el uso crónico de la mayoría de estos fármacos a menudo produce tolerancia a la droga o dependencia, de forma que una abstinencia súbita puede causar un síndrome de abstinencia agudo. En tercer lugar, el abuso de drogas puede afectar al sistema nervioso central indirectamente mediante consecuencias infecciosas o embólicas del uso intravenoso de la droga, mecanismos inmunológicos o de hipersensibilidad.

La detección de drogas de abuso en la orina se emplea ampliamente en la evaluación diagnóstica de los pacientes (Tabla 62B.2). Los tiempos de detección que se enumeran en la tabla son, como mucho, estimaciones aproximadas, puesto que la detección depende del tiempo, la dosis y la vía de administración, el metabolismo del individuo y las características de la prueba de detección. Los resultados negativos de la prueba son difíciles de interpretar, y la detección es especialmente problemática para las anfetaminas de diseño (v. MDMA más adelante). Los resultados positivos pueden confirmarse mediante un método alternativo como la cromatografía de gases y la espectroscopia de masa. Las pruebas de orina proporcionan sólo información cualitativa del uso reciente de la droga. Puesto que los niveles urinarios dependen del tiempo y del aclaramiento, a menudo no se correlacionan con los síntomas tóxicos. Además, la mayoría de estudios sugieren que la detección ordinaria de drogas en orina en

Tabla 62B.1

Consecuencias neurológicas del abuso de drogas

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DIRECTAS
DEL ABUSO DE DROGAS

Intoxicación aguda y sobredosis
Síndrome de abstinencia de la droga

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS INDIRECTAS
DEL ABUSO DE DROGAS

Complicaciones infecciosas
Endocarditis
Abscesos cerebrales o de la médula espinal
Meningitis o encefalitis
Mielopatía
Trastornos mediados por toxinas
Botulismo de las heridas
Tétanos
Ictus
Infarto cerebral o de la médula espinal
Encefalopatía postanóxica
Hemorragia
Plexitis braquial
Compresión nerviosa
Rabdomiólisis

Tabla 62B.2

Drogas habituales de abuso: intervalo de tiempo máximo tras el último uso de la droga, mientras las drogas y sus metabolitos son aún detectables en orina

DRUGA	TIEMPO MÁXIMO DE DETECCIÓN TRAS EL ÚLTIMO USO
Anfetamina	48 horas
Cocaína	48 horas
Benzodiazepinas*	5 a 7 días
Barbitúricos de larga acción	7 días
Barbitúricos de acción corta o intermedia	1 a 2 días
Heroína*	4 a 5 días
Metadona	3 días
Morfina	48 horas
Fenciclidina*	2 semanas
Propoxifeno	48 horas

*Tiempos máximos de detección dados en usuarios crónicos. La dosis única en usuarios no habituales se elimina considerablemente más rápido.

casos hospitalarios agudos sólo es una contribución menor en la asistencia de los pacientes, ya que gran parte del tratamiento agudo se dirige a los cuidados de apoyo y al tratamiento de la disfunción específica neurológica, cardiovascular y respiratoria.

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS

Analgésicos opioides

El nombre *opium* procede de la palabra griega utilizada para *jugo*, ya que éste se derivaba del jugo de la amapola. Sus usos medicinales se

descubrieron ya en el siglo ni a.C. El opio contiene más de veinte alcaloides. La morfina fue la primera en aislarse en 1806 y se llamó así por Morfeo, el dios griego de los sueños. Otros alcaloides, como la codeína, se descubrieron poco después. Hacia la mitad del siglo xtx el uso de estos compuestos en medicina era amplio.

Farmacología

Los opiáceos se refieren sólo a aquellas drogas derivadas del opio e incluyen los alcaloides que existen de forma natural así como los derivados semisintéticos. El término *opioide* es más amplio y se utiliza para todos los agonistas y antagonistas con actividades de tipo morfina, así como para los péptidos opioides naturales y sintéticos. Estos compuestos actúan sobre tres subtipos de receptores opioides (j, 5 y k), y tienen un amplio espectro de actividades como analgésicos, psicotomiméticos, mióticos y depresores de la respiración, la tos y la motilidad gástrica. Las endorfinas son péptidos opioides endógenos (es decir, presentes de forma natural en el sistema nervioso central) e incluyen encefalinas, dinorfinas y P-endorfinas.

El desarrollo de la tolerancia a la droga y la dependencia es una consecuencia fisiológica prácticamente inevitable de uso repetido de los opioides en la inmensa mayoría de personas. Por ejemplo, cuando se utilizan para el tratamiento prolongado del dolor, a menudo son necesarias dosis progresivamente crecientes de opioides para mantener el mismo grado de control del dolor. La base farmacológica para este fenómeno (también llamado *taquifilaxia*) se comprende mal, aunque pueden desempeñar un papel la hiporregulación de los receptores opioides, los segundos mensajeros y una interacción con el receptor de Af-metil-D-aspartato (NMDA). Ni la tolerancia ni la dependencia predicen el abuso de la droga; por lo tanto, el miedo al desarrollo de tolerancia no debería interferir con el uso apropiado de los opioides.

Abuso de la droga

Se puede abusar de los opioides de prescripción y de la heroína. Un paciente puede visitar a múltiples médicos para obtener recetas, presentarse con quejas exageradas o implicar a otros en su conducta de búsqueda de drogas. La heroína puede obtenerse ilegalmente en la calle. Se vende con varios grados de pureza y a veces se combina con cocaína (*«speedball»*). La heroína cruza rápidamente la barrera hematoencefálica. Su efecto en el cerebro es idéntico al de la morfina. Tres miligramos de heroína equivalen aproximadamente a 10 mg de morfina. La heroína puede aspirarse por la nariz (esnifarse), fumarse, inhalarse como vapor, inyectarse por vía subcutánea (*skin-popping*) o administrarse por vía intravenosa (*«chutarse»*).

Efectos agudos

En Estados Unidos, la sobredosis de opioides causa más muertes que otras drogas. Además de los efectos analgésicos, la morfina o la heroína producen de forma aguda una sensación de «arrebato» acompañada de euforia o disforia y alucinaciones. Otros efectos incluyen prurito, boca seca, náuseas y vómitos, estreñimiento y retención urinaria. La sobredosis produce coma y depresión respiratoria. La exploración de un paciente con sobredosis de opioides puede mostrar una miosis acusada, de forma que puede ser difícil discernir el reflejo pupilar. También pueden producirse hipotensión e hipotermia, pero las convulsiones son infrecuentes. La sobredosis de opiáceos, en concreto la inhalación de vapor de heroína, se ha asociado a una leu-

coencefalopatía (Hill et al, 2000). La resonancia magnética (RM) del cerebro muestra áreas de señales anormales difusamente en la sustancia blanca subcortical y cerebelosa. No está claro si esta patología está causada por anoxia inducida por la droga o está originada por una propiedad tóxica específica de la droga.

El tratamiento agudo de la sobredosis de opioides debería incluir la monitorización estrecha de los signos vitales y, si es necesario, el soporte de la presión arterial y de la respiración. La naloxona es un antagonista opioide seguro y efectivo, y debería utilizarse inmediatamente ante cualquier sospecha de sobredosis de opioides. La naloxona también es útil para el diagnóstico, ya que induce la reversión inmediata del coma y la depresión respiratoria en un paciente con sobredosis de opioides. Para el tratamiento de la depresión respiratoria se administran 1-2 mg de naloxona por vía parenteral (preferentemente intravenosa) y se repite la dosis según sea necesario hasta un total de 10 mg. En consumidores habituales de opioides, incluidos los que siguen un tratamiento de mantenimiento con metadona, debe usarse una dosis inicial menor de naloxona (dosis de prueba de 0,1 mg intravenosa [i.v.] por minuto), ya que la naloxona puede desencadenar un síndrome de abstinencia agudo. La semivida de la naloxona es sólo de 1 a 2 horas, mientras que la semivida de la mayoría de agonistas opioides oscila entre 3 y 6 horas, y es de 24-36 horas para la metadona. Por tanto, los pacientes pueden entrar en un estado comatoso una vez desaparecido el efecto de la naloxona. Se debe mantener una monitorización estrecha durante el período de riesgo y las dosis repetidas de naloxona deben ajustarse para mantener la reversión de la depresión respiratoria sin desencadenar una abstinencia de opioides. El nalmefeno, otro antagonista opioide, tiene una semivida más larga (10 horas). Este beneficio potencial se compensa por el mayor riesgo de causar una abstinencia de opioides prolongada.

Dependencia y abstinencia de la droga

Con el desarrollo de la dependencia de la droga, los síntomas y signos de abstinencia aparecen unas horas después del último uso de opioides. Lo primero en aparecer es el deseo vehemente de la droga, seguido de intranquilidad e irritabilidad. Los síntomas autonómicos como la sudoración, el lagrimeo y la rinorrea aparecen después. Algo más tarde se desarrollan piloerección, dolores, náuseas, calambres abdominales, diarrea y tos. El tiempo hasta la aparición de síntomas de abstinencia depende de la duración de acción de las drogas. Con la morfina y la heroína los síntomas de abstinencia aparecen a las 6-9 horas de la última dosis, alcanzan un máximo a las 24-72 horas y duran aproximadamente 10 días. Con la metadona los síntomas aparecen aproximadamente a las 12-24 horas, alcanzan un máximo a los 6 días y duran aproximadamente 3 semanas.

La abstinencia de opioides en adultos, aunque desagradable, a menudo no amenaza la vida. Al contrario, la abstinencia de opioides en los neonatos se acompaña a veces de mioclonías, convulsiones e incluso estatus epiléptico. Esto ocurre generalmente en los recién nacidos de madres dependientes de opioides. La naloxona o el nalmefeno utilizados durante el tratamiento de la depresión respiratoria a veces precipitan las reacciones de abstinencia. La administración aguda de paregórico (tintura de opio alcanforada) o metadona es un tratamiento efectivo. El fenobarbital puede utilizarse si ha habido una exposición prenatal a otras drogas como los barbitúricos y el alcohol.

La metadona oral, un opiáceo de larga acción, se utiliza para aliviar los síntomas de abstinencia de los opioides. Una dosis de 10 a

20 mg una o dos veces al día es suficiente en la mayoría de los pacientes. Se reduce gradualmente la dosis con la esperanza de alcanzar finalmente la desintoxicación. La clonidina, un agonista adrenérgico α_2 , suprime las alteraciones autonómicas de la abstinencia de opioides y es útil cuando se combina con la metadona.

Sedantes e hipnóticos

Los sedantes y los hipnóticos como grupo tienen efectos calmantes y pueden inducir el sueño cuando se toman en dosis suficientes. El grupo incluye las benzodiazepinas, los barbitúricos y varios agentes utilizados con menor frecuencia. Al igual que con los analgésicos opioides, las manifestaciones de su abuso incluyen el uso excesivo de fármacos con receta, el uso recreativo, la sobredosis de la droga, la dependencia de la droga y los síntomas de abstinencia. Las benzodiazepinas están entre los medicamentos más frecuentemente prescritos en los países occidentales y son responsables de algo más de la mitad de las sobredosis en Estados Unidos. A menudo los adictos utilizan benzodiazepinas y barbitúricos en combinación con la heroína. Algunas veces también los alcohólicos las utilizan para aliviar los síntomas de la abstinencia de alcohol.

Benzodiazepinas

Todas las benzodiazepinas comparten efectos similares sobre el sistema nervioso central y las diferencias entre los fármacos individuales son básicamente las relacionadas con la dosis y la duración de acción. Las benzodiazepinas con un inicio de acción rápido, como el diazepam, son de las que más se abusa.

De forma aguda, el receptor experimenta diversos grados de ataxia, somnolencia, confusión, amnesia, euforia y alteración de otras funciones psicomotoras. Incluso con dosis convencionales, estos efectos fisiológicos son potencialmente peligrosos, por ejemplo, las caídas pueden producirse por la somnolencia y la descoordinación motora. Una sobredosis lo suficientemente elevada causa coma, aunque las benzodiazepinas producen con menor probabilidad que los barbitúricos y los opiáceos depresión respiratoria o cardiovascular. Por lo tanto, la sobredosis de benzodiazepinas rara vez es mortal, aunque se utilizan otras drogas de forma concurrente.

El tratamiento de pacientes con sobredosis por benzodiazepinas que están comatosos debería estar enfocado a la valoración inmediata y el control de las funciones cardiovascular y respiratoria. El flumazenilo es un antagonista específico de la benzodiazepina que revierte rápidamente el estupor o el coma, aunque su utilidad está limitada por su acción corta (sólo 30-60 minutos) y por la posibilidad de desencadenar crisis convulsivas en individuos predispuestos (Seger, 2004). Debe prescribirse con precaución en usuarios habituales de benzodiazepinas, en pacientes con antecedentes de traumatismo craneal y los que pueden haber tomado un proconvulsivante. Si tiene que usarse, la dosis inicial de 0,2 mg debe administrarse por vía intravenosa y repetirse cada 30 segundos, hasta una dosis total de 2 mg o hasta la reversión de los síntomas.

El uso crónico de benzodiazepinas puede producir tolerancia y dependencia física. Los síntomas de abstinencia se suelen dar a las 24 horas del cese de su uso con una benzodiazepina de acción corta y aproximadamente 3-7 días después de interrumpir un fármaco de acción prolongada. Los síntomas de abstinencia incluyen irritabilidad, aumento de la sensibilidad a la luz y al sonido, sudoración, temblor, taquicardia, cefalea y trastornos del sueño. En los estados más graves de abstinencia pueden ocurrir *delirium*, alucinaciones y convulsiones.

Los síntomas de abstinencia pueden durar varias semanas. La reinstauración de la benzodiazepina, seguida de una reducción gradual de la dosis, es generalmente suficiente para tratar estos síntomas.

Barbitúricos

Los síntomas agudos del uso de barbitúricos son similares a los del alcohol e incluyen euforia, sedación, habla farragosa y ataxia de la marcha. La intoxicación grave produce coma, hipotensión e hipotermia. La respiración puede ser lenta o rápida y superficial. Con una intoxicación suficiente se observan respiración de Cheyne-Stokes, depresión respiratoria y, finalmente, apnea. El tratamiento es principalmente de apoyo. La dosis letal varía pero, como regla general, la ingestión de más de diez veces la dosis hipnótica es probablemente peligrosa. El lavado gástrico puede ser útil en las primeras 24 horas puesto que los barbitúricos pueden reducir la motilidad gástrica. Rara vez son necesarias la hemodiálisis o la hemoperfusión.

Los síntomas de abstinencia son similares a los observados con la abstinencia de alcohol. Son habituales el insomnio, la irritabilidad, el temblor, la taquicardia, las náuseas y los vómitos. Con los barbitúricos de acción corta los síntomas suelen comenzar en las primeras 36 horas; los barbitúricos de acción prolongada se asocian con un retraso más prolongado de varios días. En los casos graves pueden ocurrir *delirium tremens* y convulsiones. El tratamiento de la abstinencia consiste en la reinstauración de los barbitúricos, seguida de una reducción gradual.

Otros sedantes e hipnóticos

Se abusa con mucha menor frecuencia de otros sedantes e hipnóticos que de los barbitúricos y las benzodiazepinas. La metacualona fue popular en la década de 1970. La sobredosis se caracteriza por *delirium*, mioclonía y convulsiones, seguidos a veces de coma y de insuficiencia cardíaca congestiva aguda. La sobredosis por glutetimida produce coma, hipotensión y, menos frecuentemente, depresión respiratoria. El abuso de este fármaco se reconoce por sus efectos anticolinérgicos, que producen pupilas dilatadas no reactivas. Otros fármacos de los que se abusa con menor frecuencia incluyen el paraldehído, el hidrato de doral, el meprobamato y el etclorvinol. La sobredosis por etclorvinol se caracteriza por su duración de acción prolongada, que puede durar muchos días. El tratamiento incluye la diuresis, la diálisis peritoneal o la hemodiálisis, la hemoperfusión con carbón activado o resina.

Estimulantes psicomotores

Este grupo de fármacos comparten todos los efectos simpaticomiméticos sobre el sistema nervioso central. La cocaína es de la que con mayor frecuencia se abusa. Puede administrarse por vía intranasal o parenteral, o puede fumarse (*crack*). La anfetamina, la dextroanfetamina, la metanfetamina y el metilfenidato también tienen un potencial de abuso significativo. Otra droga de este grupo es la MDMA o *éxtasis*, debido a sus efectos alucinógenos además de sus propiedades estimulantes. Otros fármacos como la fenfluramina, la fentermina, la efedrina y la fenilpropanolamina presentan menor facilidad de abuso.

Efectos agudos

En dosis moderadas, los estimulantes producen elevación del estado de ánimo, aumento de la alerta, reducción de la fatiga, disminución del apetito y mayor rendimiento en diversas tareas. Existen diferen-

cias individuales en los efectos psíquicos de estos estimulantes: algunos pacientes desarrollan paranoia, delirios, alucinaciones, agitación y violencia, mientras que otros pueden estar deprimidos o letárgicos. Los síntomas sistémicos incluyen palpitaciones, dilatación pupilar, taquicardia e hipertensión. En los pacientes que se presentan en el servicio de urgencias a veces se encuentran complicaciones sistémicas como hipertermia, deshidratación y rabdomiólisis. También está especialmente bien documentado el mayor riesgo de infarto de miocardio con el uso de cocaína.

De los síntomas neurológicos vistos en el servicio de urgencias, la cefalea es probablemente el más común y con frecuencia se acompaña de otros síntomas más graves, como encefalopatía, mioclonía o convulsiones. En una encuesta de pacientes con primeras crisis de cualquier causa, el abuso de drogas fue la causa en alrededor del 20% de los casos (McFadyen, 2004). Generalmente, las convulsiones son autolimitadas, aunque el *status epilepticus* es una complicación infrecuente pero bien reconocida de la sobredosis. De los estimulantes de abuso la cocaína es la que con mayor probabilidad produce crisis epilépticas (Zagnoni y Albano, 2002). Las convulsiones son más probables cuando se fuma la cocaína (*crack*) o cuando se administra por vía intravenosa que con otros medios de administración. La estimación de frecuencia de crisis varía ampliamente (1-40%) y depende de la población de estudio. Generalmente las crisis se producen a las 1-2 horas del uso de cocaína.

Otras drogas, como metanfetamina, anfetamina, MDMA, GHB, metilfenidato, efedrina y fenilpropanolamina, también causan crisis epilépticas. Concretamente, se ha asociado la MDMA con el desarrollo de hiponatremia que produce crisis y encefalopatía. El mecanismo puede implicar una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (Hartung et al, 2002).

Se han notificado isquemia aguda y trombosis hemorrágica en asociación con el uso de estimulantes, en especial la cocaína y la anfetamina, aunque otros estimulantes también pueden ser responsables. El ictus se discute más adelante en este capítulo (v. Complicaciones neurológicas indirectas). A veces se ven trastornos del movimiento tras el uso de estimulantes. Los trastornos hiperkinéticos del movimiento pueden exacerbarse o desarrollarse de novo en los usuarios de cocaína. Estos incluyen los tics vocales y motores, la corea, la distonía y la reacción distónica aguda a los neurolepticos. Es infrecuente que las discinesias persistan meses después de la abstinencia (Weiner et al, 2001). Las estereotipias oromandibulares, como el rechinar de dientes y la protrusión de la lengua, son frecuentes en los usuarios de anfetaminas.

El tratamiento de la sobredosis debería incluir medidas de apoyo como el oxígeno, la monitorización cardíaca, el enfriamiento de la hipertermia, los antihipertensivos y el soporte de presión arterial y ventilatorio según sea necesario. Para tratar la agitación se pueden utilizar con precaución los sedantes. Las crisis epilépticas se tratan con benzodiazepinas y fenitoína. La diuresis forzada y la acidificación de la orina favorecen la excreción de la droga, pero deberían evitarse si hay mioglobinuria.

Dependencia y abstinencia de la droga

Tras el uso repetido de cocaína o anfetaminas se desarrolla tolerancia a los efectos eufóricos y anoréxicos de estas sustancias. Se ha descrito un amplio número de síntomas psiquiátricos en los usuarios activos crónicos. Los estudios de imagen funcionales han mostrado alteraciones de los transportadores cerebrales de dopamina o serotonina, aunque se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. La abstinencia aguda tras el uso crónico se manifiesta principalmente como astenia y depresión. El síndrome de abstinencia rara vez ame-

naza la vida, con la excepción de los casos en que se desarrollan ideas suicidas. El tratamiento con imipramina u otros fármacos antidepressivos puede resultar útil.

Abuso de otras sustancias

3.4-metilendioximetanfetamina (MDMA o éxtasis)

La MDMA merece una mención especial, puesto que se lia convertido en una droga de club muy popular internacionalmente y existe entre sus usuarios la amplia concepción errónea de que es segura. El fármaco se utiliza habitualmente en fiestas nocturnas que duran toda la noche. Es un derivado de la metanfetamina y tiene propiedades estimulantes y alucinógenas (Kalant, 2001). Los efectos alucinógenos se producen por su semejanza estructural con la mescalina.

Las complicaciones de los efectos estimulantes agudos de la MDMA se discutieron en la sección previa (v. Estimulantes psicomotores). Aunque la incidencia de complicaciones graves con la MDMA es baja, la incapacidad de predecir estas complicaciones graves (a veces mortales) es un gran problema sanitario. Además, el nombre *éxtasis* también lo han aplicado vendedores y usuarios a otros compuestos relacionados: 3,4-metilendioxianfetamina (MDA), iV-etil-3,4-metilendioxianfetamina (MDEA), parametoxianfetamina (PMA) y una lista creciente de drogas de nuevo diseño o «anfetaminas de diseño» (Haroz y Greenberg, 2005). En general, estos compuestos se crean por intentos ilícitos de conseguir una mezcla de propiedades farmacológicas tipo anfetamina y mescalina.

Se ha relacionado la MDMA con la muerte por hipertermia, hiponatremia, convulsiones, rhabdomiólisis, insuficiencia hepática, coagulopatía y arritmias cardíacas. Los estudios recientes también sugieren una neurotoxicidad a largo plazo con el uso de MDMA. De forma aguda, la MDMA produce una descarga central serotoninérgica masiva, que es la base fisiológica de sus efectos psíquicos placenteros. Por el contrario, los usuarios habituales a menudo manifiestan depresión o letargia durante el período entre las tomas de la droga. Las pruebas neuropsicológicas muestran alteración de la memoria verbal y visual en los usuarios abstinentes de MDMA en comparación con los controles. La autopsia en una paciente demostró reducción del nivel de serotonina en el cuerpo estriado (Kish et al, 2000). Los estudios funcionales de imagen también sugieren una alteración duradera de la función cerebral.

Marihuana

El tetrahidrocannabinol es el ingrediente activo primario de la marihuana y tiene efectos sobre el estado de ánimo, la memoria, el juicio y el sentido del tiempo. Durante su uso pueden aparecer sensación de relajación, paso subjetivo del tiempo lento, euforia y despersonalización. También se pueden experimentar grados variables de ansiedad, paranoia, sedación y somnolencia. Las dosis elevadas de tetrahidrocannabinol originan alucinaciones, paranoia y una reacción de pánico. El tratamiento de estos casos en general solamente requiere mantener la calma. Se desarrolla tolerancia con el uso crónico. La irritabilidad, la intranquilidad y el insomnio son característicos tras la interrupción brusca.

Fenciclidina y ketamina

La fenciclidina y la ketamina se desarrollaron como anestésicos. En dosis progresivamente crecientes se presentan analgesia, anestesia,

estupor y coma. A dosis moderadas, la fenciclidina y la ketamina producen grados variables de euforia, disforia, relajación, paranoia y alucinaciones. La psicosis, la agitación, el comportamiento extraño y la catatonía son frecuentes. Éstas pueden acompañarse de signos físicos de fiebre, hipertensión, sudoración, miosis y nistagmo horizontal y vertical. El tratamiento es básicamente de apoyo. El comportamiento violento puede precisar la inmovilización del paciente. La rhabdomiólisis es habitual con la sobredosis y debería buscarse mioglobinuria y tratarse. Las crisis a veces acompañan a la sobredosis por fenciclidina.

Anticolinérgicos

El uso recreativo de anticolinérgicos incluye el abuso de fármacos con receta, así como el uso de plantas que contienen los alcaloides de la belladona, la atropina y la escopolamina. Se abusa de estos agentes por su capacidad farmacológica de inducir *delirium* y alucinaciones. Los efectos psicoactivos se acompañan de midriasis, piel seca y enrojecida, taquicardia, retención urinaria y fiebre. La sobredosis grave puede producir mioclonías, convulsiones, coma y muerte. El tratamiento agudo emplea inyecciones intramusculares o intravenosas de 1 mg de fisostigmina, seguidas de dosis de 0.5-2.0 mg de fisostigmina cada 30 minutos a 2 horas.

Inhalantes

Este grupo de compuestos contiene un amplio número de compuestos volátiles, entre ellos varios hidrocarburos, nitritos y óxido nítrico. Muchos están presentes en productos caseros e industriales habituales. A pesar de la diversidad de los agentes químicos, los efectos agudos son similares. A dosis bajas a moderadas, estas sustancias químicas inducen sensación de euforia, relajación, descoordinación y habla farragosa. A efectos prácticos, se parecen a los de la intoxicación alcohólica. Las dosis superiores producen psicosis, alucinaciones y convulsiones. La duración de acción es generalmente de tan sólo 15-30 minutos, pero los efectos pueden mantenerse por su uso continuado. Se han notificado varias complicaciones, como la arritmia cardíaca, la asfixia por el uso de bolsas de plástico, el vómito y las aspiraciones, y, rara vez, la muerte súbita.

Aparte de sus efectos neuropsicológicos agudos, pueden ocurrir diferentes complicaciones sistémicas y neurológicas por el abuso crónico de sustancias concretas. La intoxicación por plomo puede ser consecuencia de aspirar gasolina con plomo. Una neuropatía periférica con una debilidad incapacitante y velocidades de conducción nerviosa lentas pueden provenir del uso crónico del «hexano». El abuso de óxido nítrico produce un síndrome de degeneración combinada subaguda similar al visto con la deficiencia de vitamina B₁₂ (v. Capítulo 61). Las disfunciones cerebral y cerebelosa se ven tras el abuso crónico del tolueno. La disfunción cognitiva leve se ha asociado con exposiciones crónicas a muchos hidrocarburos volátiles. Las complicaciones sistémicas incluyen alteraciones renales, hepáticas y de la médula ósea tras la exposición a benceno y metahemoglobinemia tras el uso de alquil nitrito.

Alucinógenos

Los alucinógenos como grupo producen alteración del estado de ánimo, la percepción y los procesos de pensamiento sin cambios significativos en la alerta, la memoria y la orientación. La ergotamina sintética LSD es el ejemplo mejor conocido y sigue siendo popular entre los adictos a drogas. Además, se sabe que una amplia variedad de

plantas y hongos son alucinógenos. La ingestión aguda produce el inicio rápido de mareo, visión borrosa, náuseas y debilidad. Esto va seguido de alucinaciones que a menudo son visuales y complejas. Puede haber despersonalización y una distorsión del tiempo. A veces, la experiencia es terrorífica (los llamados «malos viajes»), que producen lesiones a uno mismo y a otros. Los signos físicos incluyen fiebre, taquicardia, hipertensión, midriasis, convulsiones y coma.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS INDIRECTAS

Ictus

El abuso de drogas aumenta el riesgo de ictus. En estudios retrospectivos de pacientes con trombosis de entre 15 y 44 años de edad, los adictos a drogas representaban el 12-31 % (Sloan et al, 1998). El abuso de drogas fue el factor de riesgo más importante para trombosis en las personas menores de 35 años de edad. El riesgo relativo de ictus fue de 6,5 tras controlar otros factores de riesgo de trombosis. Los mecanismos posibles son diversos (Tabla 62B.3) y dependen de la vía de administración de la droga y de los agentes implicados. El aumento del riesgo no toma en consideración el abuso adicional de alcohol y de tabaco, que son sustancias legales que también aumentan el riesgo de trombosis.

La evaluación de pacientes con ictus relacionado con drogas debería incluir una búsqueda cuidadosa de endocarditis u otras fuentes de embolización, una evaluación cardíaca completa, la velocidad de sedimentación globular y un ensayo de anticuerpos antifosfolípido. Además de la tomografía computarizada (TC) o RM de cerebro ordinaria, puede ser precisa alguna forma de angiografía, especialmente cuando se sospechan vasculitis, aneurismas o malformaciones vasculares.

TABLA 62B.3

Mecanismos posibles del ictus asociado con el abuso de drogas

ABUSO DE DROGAS POR VÍA INTRAVENOSA

- Endocarditis infecciosa o marántica
- Embolización de materiales extraños
 - Derivación derecha-izquierda en la circulación pulmonar
- Aneurisma micótico

EFFECTOS DIRECTOS DE LAS DROGAS

- Daño vascular
 - Disección arterial
- Hipertensión aguda grave
- Vasoconstricción o vasoespasmo
- Autorregulación vascular alterada
- Hipotensión o anoxia

EFFECTOS INDIRECTOS DE LAS DROGAS

- Vasculitis
- Efecto en malformaciones vasculares o aneurismas preexistentes
- Miocardopatía y arritmia
- Anticuerpos antifosfolípidos
- Nefropatía e hipertensión secundaria
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida e infección por VIH

Embolia

Las causas de embolia periférica incluyen la enfermedad valvular debida a endocarditis infecciosa o marántica, trombos murales de la miocardiopatía, derivaciones derecha-izquierda, disección aórtica o de otras arterias y material extraño inyectado durante el abuso de drogas por vía intravenosa. El ictus ocurre en aproximadamente el 20% de los casos de endocarditis infecciosa; muchos de ellos se deben al abuso de drogas por vía intravenosa. El reconocimiento precoz es importante, puesto que la terapéutica antibiótica precoz puede reducir el riesgo de trombosis de forma acusada. El control inicial siempre debe incluir hemocultivos para bacterias y hongos. El ecocardiograma es una importante modalidad diagnóstica y puede detectar vegetaciones valvulares en un tercio a la mitad de los pacientes con endocarditis.

Los émbolos de partículas de materia están causadas a menudo por la contaminación de estas drogas inyectadas. Algunos preparados intravenosos de metilfenidato, meperidina y pentazocina se fabrican machacando o disolviendo comprimidos de la droga. Otros preparados intravenosos pueden contener productos de relleno insolubles, como el talco. Si se inyectan intravenosamente, las partículas no disueltas quedan alojadas en los pulmones y pueden causar hipertensión pulmonar y fistulas arteriovenosas. Esto a su vez proporciona una vía de materiales émbolos que alcanzan la circulación cerebrovascular.

El aneurisma micótico se identifica clínicamente en el 1-3% de los casos de endocarditis y en un 5-10% en la autopsia. Con frecuencia se manifiesta como hemorragia intracerebral, aunque ocasionalmente puede manifestarse con cefalea o parálisis de pares craneales por dilatación súbita de un aneurisma. No existe acuerdo general sobre la indicación y el momento de la cirugía. El tratamiento debe incluir tanto a especialistas en infecciones como en neurocirugía. Una gran proporción de aneurismas micóticos responde al tratamiento antibiótico solo. Estos pacientes deben monitorizarse con exploración física y estudios de imagen repetidos. La intervención quirúrgica está indicada en pacientes con aneurismas rotos y los que no responden al tratamiento médico.

Vasculitis y otras vasculopatías

El vasoespasmo se asocia con muchas drogas de abuso, especialmente con psicoestimulantes como la cocaína, las anfetaminas, el metilfenidato y la fenilpropanolamina. Por razones que no se acaban de comprender, algunas drogas de abuso también conllevan el desarrollo de vasculitis. Esto se ha documentado bien en algunos pacientes que abusan de las anfetaminas y, de forma menos convincente, en unos pocos pacientes que abusan de la fenilpropanolamina, la cocaína y la heroína. El diagnóstico de vasculitis sin verificación histológica es difícil debido a que los hallazgos angiográficos clásicos del estrechamiento segmentario y el arrosariado de las arterias intracerebrales no distinguen una vasculitis del vasoespasmo, la arteriosclerosis u otras vasculopatías. La abstinencia debería ser el primer paso en el tratamiento de los pacientes con sospecha de vasculitis. El papel del tratamiento inmunosupresor no está definido. Tampoco está claro si la evolución clínica y la respuesta al tratamiento de la vasculitis inducida por drogas son distintas a las de la vasculitis del sistema nervioso.

Cocaína

Sin lugar a dudas, la cocaína es la causa más importante de ictus relacionada con drogas y representa aproximadamente el 50% de todos

los casos. La isquemia y la hemorragia cerebral son formas habituales de presentación. Los síntomas neurológicos generalmente se desarrollan a las pocas horas del uso de la cocaína, aunque los síntomas pueden progresar de forma gradual hasta 1 semana en casos infrecuentes. A veces las crisis epilépticas acompañan a las trombosis. Hay datos de ataques isquémicos transitorios o infartos isquémicos de casi cualquier área del cerebro o la médula espinal. En la mayoría de las series más de la mitad de los infartos isquémicos afectaban al territorio de la arteria cerebral media. También las lesiones de la sustancia blanca subcortical asintomáticas son más prevalentes en los usuarios de cocaína en comparación con los controles sanos. La diferencia es especialmente evidente en los individuos mayores, con independencia de los años de uso de cocaína (Bartzokis et al, 1999).

Existen diversos mecanismos potenciales fisiopatológicos de la trombosis inducida por cocaína. La hipertensión aguda, el vasoespasmio y la vasoconstricción probablemente desempeñan un papel importante (Kaufman et al, 1998). Bajo condiciones experimentales en usuarios de cocaína, dosis intravenosas modestas (40 mg o inferiores) pueden inducir vasoespasmio de las grandes arterias y reducir el flujo cerebral en un 30%. Estas dosis son inferiores a las consumidas habitualmente por muchos usuarios crónicos de cocaína. La patología vascular preexistente puede ser un factor clave en algunos pacientes. Entre quienes se presentan con hemorragias intracraneales, aproximadamente la mitad tiene aneurismas cerebrales o malformaciones vasculares subyacentes. Otras asociaciones observadas son la endocarditis, el infarto de miocardio, las arritmias cardíacas, la disección aórtica y los anticuerpos anticardiolipina.

Hipotensión y anoxia

El daño cerebral anóxico sigue a menudo a la sobredosis de drogas, sobre todo la sobredosis de heroína y de otros opiáceos. En una serie de autopsias de adictos a la heroína se observó que el 2% tenía daño isquémico del globo pálido. También se dan casos de encefalopatía postanóxica retardada, aunque son infrecuentes. Las manifestaciones clínicas son similares a las descritas tras la parada cardíaca prolongada, la insuficiencia respiratoria y la intoxicación por monóxido de carbono.

Complicaciones infecciosas

La infección directa del sistema nervioso en caso de abuso de drogas intravenosas suele ser consecuencia de una endocarditis infecciosa. Además de los ictus embólicos descritos antes, la meningitis, la encefalitis y los abscesos intraparenquimatosos y epidurales son otras posibles manifestaciones. Los patógenos suelen ser los microorganismos más virulentos. *Staphylococcus aureus* es el más común entre drogadictos intravenosos. Otros microorganismos bacterianos incluyen *Streptococcus pneumoniae* y otros estreptococos y bacilos gramnegativos. Algunos casos pueden incluir hongos como *Aspergillus* y los que intervienen en la mucormicosis. Dado que los drogadictos tienen un gran riesgo de infección por el VIH, los patógenos potenciales incluyen toxoplasmosis, tuberculosis y otras infecciones oportunistas presentes en el sida.

Los abscesos cerebrales y de médula espinal se deben a la diseminación hematógena o a la propagación de una fuente adyacente, como la infección de oído medio, de mastoides o senos o de osteomielitis vertebral. La presentación neurológica depende del foco de afectación. La cefalea es común. Los abscesos cerebrales pueden causar crisis epilépticas, encefalopatía o déficits neurológicos focales. El dolor lumbar es común en los abscesos epidurales de la médula espi-

nal y suele acompañarse de déficits sensitivos y motores rápidamente progresivos en las piernas, además de pérdida de control de esfínteres. Si se afecta la médula espinal cervical, puede producirse debilidad de los brazos y afectación respiratoria. La historia y la exploración neurológica guían la localización anatómica de los abscesos, que luego se confirma por TC o RM de la parte correspondiente del eje neural. La cobertura antibiótica empírica debe empezar lo más pronto posible. Las indicaciones de resección quirúrgica y drenaje de los abscesos son déficits neurológicos rápidamente progresivos que necesitan una descompresión rápida, la necesidad de identificar el microorganismo para dirigir el tratamiento antibiótico y los abscesos que son resistentes al tratamiento médico.

Trastornos mediados por toxinas

Estos trastornos se deben a la inoculación de especies de *Clostridium* anaerobio en el punto de inyección de la droga. Los anaerobios proliferan en las condiciones correctas y producen toxinas que se diseminan a nivel local y sistémico. Puede ser difícil identificar y diagnosticar el trastorno neurológico. El tratamiento inicial incluye desbridamiento de la herida y antibióticos.

El tétanos es una enfermedad infrecuente causada por la tetanospasmina producida por *Clostridium tetani*. Alrededor del 15% de los casos de tétanos en Estados Unidos se produjeron en drogadictos intravenosos (Centers for Disease Control and Prevention, 2003). La tetanospasmina inhibe el GABA y la glicina y causa actividades musculares reflejas desinhibidas. Los músculos afectados se vuelven rígidos y dolorosos, con espasmos musculares recurrentes superpuestos. La enfermedad puede ser «localizada» y afectar a músculos próximos al lugar de la infección. También puede ser «cefálica», que afecta sólo a los músculos craneales, o generalizada, que afecta a los músculos craneales y de las extremidades. El tétanos cefálico y generalizado afecta generalmente a los maseteros y causa trismo. El tétanos puede causar muerte por insuficiencia respiratoria, obstrucción aérea por espasmos de las vías aéreas o disfunción autónoma. El tratamiento comporta la inyección intravenosa de inmunoglobulina del tétanos humana y medidas de apoyo, con frecuencia con parálisis neuromuscular en la unidad de cuidados intensivos.

El botulismo de las heridas se identificó por primera vez en 1982 en Nueva York. La fuente de la toxina es *Clostridium botulinum*, que crece en heridas después de un traumatismo o inyección. Antes era una forma rara de botulismo, pero en la última década se ha visto un súbito resurgimiento en el número de casos en Europa y Estados Unidos. El factor de riesgo más importante es la inyección subcutánea de alquitrán de heroína (Werner et al, 2000). La patología también puede encontrarse en la sinusitis secundaria al uso de cocaína intranasal, aunque es infrecuente. El cuadro clínico de debilidad bulbar y descendente es similar al observado en el botulismo alimentario (v. Capítulo 57A).

Mielopatía

Rara vez se puede desarrollar una mielopatía aguda en ausencia de compresión de médula espinal u otra lesión de masa. La asociación está mejor documentada con el abuso de heroína y rara vez con el de cocaína. El síndrome se parece al síndrome de la arteria espinal anterior. Aparecen de forma aguda paraparesia, retención urinaria y un nivel sensorial segmentario. A menudo la función de la columna posterior está relativamente respetada. La mielografía, la RM y los hallazgos del LCR generalmente son normales, aunque puede haber una ligera

elevación de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo. Existen diversas causas posibles. El infarto de la zona marginal secundario a una hipotensión puede ser responsable. El infarto embólico por partículas de material inyectado puede ser responsable de otros casos, como lo pueden ser también la hipersensibilidad o la vasculitis.

Rabdomiólisis y miopatía

La rabdomiólisis es una observación frecuente en pacientes ingresados por abuso de drogas. La evidencia del daño muscular varía desde una elevación asintomática de la creatinincasa sérica hasta una mioglobulinuria franca e insuficiencia renal. Es más común en pacientes que toman heroína, cocaína, anfetamina, MDMA y fenciclidina. En una revisión retrospectiva de 475 pacientes con rabdomiólisis (Melli et al, 2005), un 34% fue atribuible al uso de drogas o alcohol, aunque no se especificaron los agentes. No está claro si cualquiera de las drogas usadas normalmente es directamente tóxica para los músculos. Generalmente los pacientes están muy intoxicados. Los posibles mecanismos incluyen traumatismo, lesión por compresión muscular por estar en coma durante muchas horas, hipotensión, hipertensión, fiebre, crisis epilépticas y actividad muscular excesiva.

Las inyecciones i.m. repetidas de meperidina, pentazocina o heroína a veces causan fibrosis local y debilidad de los músculos inyectados. Las contracturas se desarrollan lentamente. Los músculos afectados tienen una calidad leñosa y firme. La debilidad es leve y limitada a los músculos inyectados. La exploración por electromiograma de las áreas afectadas muestra una reducción de la actividad de inserción (que sugiere una sustitución fibrótica extensa del músculo), duración corta y potenciales de acción de la unidad motora de pequeña amplitud.

Neuropatía y plexopatía

Las lesiones por compresión o estiramiento de los nervios periféricos y los plexos se produce como consecuencia del abuso de drogas de cualquier tipo. Los lugares más afectados normalmente son los plexos braquiales, el nervio radial a nivel de la región superior del brazo, el nervio cubital a nivel del codo, el nervio ciático en la región glútea y el nervio peroneo en la cabeza del peroné. Las neuropatías focales también pueden desarrollarse como consecuencia del síndrome compartimental y de forma secundaria a una isquemia del nervio. Se han atribuido algunos casos de plexitis lumbosacra o braquial idiopática al uso de heroína. Una causa potencial, aunque no demostrada, es una reacción de hipersensibilidad a la heroína o al adulterante que la acompaña.

Muchos adictos a drogas presentan signos físicos de una polineuropatía sensorial o sensitivomotora distal. Es difícil establecer una relación causal con las drogas de las que se abusa debido a que a menudo están presentes factores de confusión como el abuso de alcohol y enfermedades sistémicas. Un ejemplo excepcional se da en el uso crónico de hidrocarburos inhalados (Smith y Albers, 1997). La

neuropatía es similar a la observada durante las epidemias industriales causadas por la exposición a »-hexano o metil «-butil cetona. Las parestesias distales y la pérdida de sensibilidad aparecen primero, seguidas del desarrollo de debilidad distal. La debilidad empeora con el abuso continuado y puede progresar hasta afectar a los músculos proximales de ambas extremidades superiores e inferiores.

Bibliografía

- Akbulut, D., Dennis, J., Gent, M., et al. 2005, Wound botulism in injectors of drugs: upsurge in cases in England during 2004, *Euro Surveill*, vol. 10, pp. 172-174
- Centers for Disease Control and Prevention. 2003, Tetanus surveillance, United States, 1998-2000, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 52, pp. 1-8
- Bartzokis, G., Goldstein, I. B., Hance, D. B., et al. 1999, The incidence of T2-weighted MR imaging signal abnormalities in the brain of cocaine-dependent patients is age-related and region-specific, *Am J Neuroradiol*, vol. 20, pp. 1628-1635
- Haroz, R., & Greenberg, M. I. 2005, Emerging drugs of abuse, *Med Clin North Am*, vol. 89, pp. 1259-1276
- Hartung, T. K., Schofield, E., Short, A. I., et al. 2002, Hyponatraemic states following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") ingestion, *Q J Med*, vol. 95, pp. 431-437
- Hill, M. D., Cooper, P. W., & Perry, J. R. 2000, Chasing the dragon—neurological toxicity associated with inhalation of heroin vapour: case report, *CMAJ*, vol. 162, pp. 236-238
- Kalant, H. 2001, The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs, *CMAJ*, vol. 165, pp. 917-928
- Kaufman, M. J., Levin, J. M., Ross, M. H., et al. 1998, Cocaine-induced cerebral vasoconstriction detected in humans with magnetic resonance angiography, *JAMA*, vol. 279, pp. 376-380
- Kish, S. J., Furukawa, Y., Ang, L., et al. 2000, Striatal serotonin is depleted in brain of a human MDMA (Ecstasy) user, *Neurology*, vol. 55, pp. 294-296
- McFadyen, M. B. 2004, First seizures, the epilepsies and other paroxysmal disorders prospective audit of a first seizure clinic, *Scott Med J*, vol. 49, pp. 126-130
- Melli, G., Chaudhry, V., & Comblath, D. R. 2005, Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients, *Medicine (Baltimore)*, vol. 84, pp. 377-385
- Seeger, D. 2004, Flumazenil—treatment or toxin, *J Tox Clin Toxicol*, vol. 42, pp. 209-216
- Sloan, M. A., Kittner, S. J., Feeser, B. R., et al. 1998, Illicit drug-associated ischemic stroke in the Baltimore-Washington Young Stroke Study, *Neurology*, vol. 50, pp. 1688-1693
- Smith, A. G., Albers, J. W. 1997, n-Hexane neuropathy due to rubber cement sniffing, *Muscle Nerve*, vol. 20, pp. 1445-1450
- Weiner, W. J., Rabinstein, A., Levin, B., et al. 2001, Cocaine-induced persistent dyskinesia, *Neurology*, vol. 56, pp. 964-965
- Werner, S. B., Passaro, D., McGee, J., et al. 2000, Wound botulism in California, 1951-1998: recent epidemic in heroin injectors, *Clin Infect Dis*, vol. 31, pp. 1018-1024
- Zagnoni, P. G., & Albano, C. 2002, Psychostimulants and epilepsy, *Epilepsia*, vol. 43, suppl. 2, pp. 28-31

Se puede encontrar una lista de **lecturas recomendadas** para este capítulo en www.nicp.com.

CAPÍTULO 62

C

CAPÍTULO 62 EFECTOS DE LAS TOXINAS Y AGENTES FÍSICOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

NEUROTOXINAS DE ANIMALES,
INSECTOS Y PLANTAS

Yuen T. So

Neurotoxinas de animales e insectos 1687	Cicuta menor (<i>Cicuta maculata</i>) 1690
Serpientes 1688	Peyote (<i>Lophophora williamsii</i>) 1691
Arañas 1688	Ipomea (<i>Ipomoea tricolor</i>) 1691
Escorpiones 1689	Hierbas medicinales 1691
Parálisis por garrapatas 1689	Aminoácidos excitatorios 1691
Neurotoxinas de plantas y hongos 1689	Intoxicación por hongos 1691
Estramonio (<i>Datura stramonium</i>) 1690	
Cicuta (<i>Conium maculata</i>) 1690	

www.medilibros.com

Las neurotoxinas de animales, plantas y hongos son de un gran interés científico. Muchas de ellas sirven como herramientas importantes utilizadas por los investigadores para probar los mecanismos de acción del sistema nervioso. Uno de los ejemplos más antiguos y mejor conocido es el curare, la toxina de una planta utilizada por Claude Bernard en sus experimentos clásicos sobre la transmisión neuromuscular hace más de 130 años. La a-bungarotoxina derivada del veneno de la cobra *Bungarus multicinctus* es un bloqueador competitivo del receptor de acetilcolina y ha mostrado ser muy valioso en los estudios de la unión neuromuscular. En la Tabla 62C.1 se enumeran algunas neurotoxinas de interés científico.

NEUROTOXINAS DE ANIMALES E INSECTOS

Los animales y los insectos usan los venenos para defenderse de los depredadores y para inmovilizar presas. Cada veneno contiene un amplio número de enzimas caracterizadas de forma incompleta, que pueden incluir metaloproteinasas, fosfolipasas, acetilcolinesterasas, colagenasas, fosfodiesterasas, etc. La composición varía no sólo de una especie a otra, sino también según la estación y la región geográfica. Por tanto, los efectos clínicos de las lesiones venenosas son muy variables. Además de los efectos fisiológicos en el efecto nervioso, la

TABLA 62C. 1 Neurotoxinas más importantes de serpientes y artrópodos

FUENTE	TOXINAS	LUGAR FISIOLÓGICO DE ACCIÓN
Serpiente (varias especies)	a-bungarotoxina, cobrotoxina	Postsináptico: bloqueo competitivo del RAC
Serpiente (varias especies)	p-bungarotoxina, crotoxina, notexina, taiposina	Presináptico: inhibición de la liberación de AC
Araña viuda negra (<i>Latrodectus mactans</i>)	a-iatrotoxina	Presináptico: facilitación de la liberación de AC, causa agotamiento de AC
Escorpión (<i>Tityus serrulatus</i>)	Tityustoxina	Presináptico: facilitación de la liberación de AC
Escorpión (<i>Centruroides</i> sp.)	Al menos dos grupos de toxinas	Postsináptico: inhibición de la inactivación de los canales de Na ⁺
		Presináptico: despolarización de la membrana

AC: acetilcolina; Na⁺: sodio; RAC: receptor de acetilcolina.
De: Markland, F. S. Jr. 1997, «Snake venoms», *Drugs*, vol. 54, págs. 1 -10.