

# EFECTOS DE LOS SOLVENTES ORGANICOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO. LOS METODOS NEUROLOGICOS

---

Jorge Mayor Ríos <sup>1</sup>

## RESUMEN

El artículo describe las técnicas neurofisiológicas disponibles en la neurotoxicología para los estudios de tamizaje y de diagnóstico individual de efectos neurotóxicos de los solventes orgánicos sobre el sistema nervioso. Se evalúan las posibilidades que cada una de ellas ofrecen y, de acuerdo a los resultados que han proporcionado, se propone un conjunto de pruebas y se hacen recomendaciones para la integración de estos datos en la información clínica, epidemiológica y toxicológica.

**Palabras claves:** solventes orgánicos, neurotóxicos, métodos y técnicas de evaluación.

## ABSTRAT

Available neurophysiological techniques for screening and individual diagnosis of neurotoxic effects of organic solvents on the nervous system are described. Each method is evaluated on the basis of results obtained, and from these a set of tests are proposed with recommendations for integrating resulting data with clinical, epidemiological, and toxicological information.

**key words:** organic solvents, neurotoxics, methods and technics for evaluations

La toxicidad de los solventes orgánicos en general y de los aromáticos en particular (tolueno, xileno, benceno, etc.) es ampliamente reconocida en la literatura (Hogstedt et al., 1992). Las razones de la toxicidad de estas sustancias y la diversidad de efectos adversos sobre el organismo se explican por sus propiedades lipotróficas y por sus propiedades físico-químicas (volatilidad, bajo punto de ebullición) que facilitan sus absorción. Su empleo es, por otra parte, ubicuo en la industria moderna y, además, se utilizan como drogas.

Por sus propiedades lipotróficas, la toxicidad de los solventes orgánicos afecta a los sistemas linfático, hematopoyético, hígado, riñones y sistema nervioso y, como la mayoría de los agentes tóxicos, los solven-

tes orgánicos tienen, además, efectos irritantes inmediatos sobre la piel y mucosas (Sinczuk, 1993).

De este conjunto de efectos, aquellos sobre el sistema nervioso parecen ser los más conspicuos y probablemente, lo que más rápidamente se pueden detectar en situaciones de exposición continuada o crónica (Seppalainen, 1992).

## EFECTOS DE LOS SOLVENTES ORGANICOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

### Efectos agudos.

Los efectos agudos pueden causar un síndrome de Encefalopatía tóxica (Arlien-Soborg et al., 1974;

---

<sup>1</sup> Investigador Titular, Departamento de Neurociencias Cognitivas, Centro de Neurociencias de Cuba. Ave 25 esq. 158 Cubanacan, Playa Ciudad de La Habana, Cuba. Teléfono: 33-6568. Fax: 336322

Orbaek, 1979; Callender, 1993). Clínicamente se distinguen dos fases de este síndrome que aparecen a las pocas horas de exposición. La primera fase se caracteriza por una reacción de sobrestimulación que provoca un cuadro neuropsiquiátrico de euforia, reducción del nivel de inhibición del comportamiento motor y emocional, impulsividad, inestabilidad motora y alteraciones del lenguaje (interrupción del discurso).

La segunda fase se distingue por un período donde se impone la somnolencia generalizada, la lentificación de las funciones motoras e intelectuales, particularmente de la memoria. La descripción de este síndrome que se basa fundamentalmente en la evaluación clínica (nerológica y psiquiátrica) ha mostrado sustanciales correlaciones con medidas electrofisiológicas del SNC, en especial con el EEG. La significación clínica de estos signos, aun cuando ellos son inespecíficos, se asocia sistemáticamente con procesos progresivos de deterioro y reducción de las funciones superiores (demencias) (Mikkelsen, 1980).

### Efectos de exposición crónica.

En los expuestos crónicamente se ha descrito también una constelación de signos clínicos conocidos como «síndrome orgánico cerebral» (Deschamps et al., 1993) que afectan básicamente las funciones de la memoria operativa y reciente, la capacidad general de atención (vigilia), la capacidad intelectual y la coordinación motora. Algunas de estas manifestaciones y el cuadro general concomitante de fatiga, disforia, depresión, trastornos del sueño, cefaleas y mareos muestran sensibles correlaciones con los datos electrofisiológicos descritos para el EEG.

En estos pacientes se observan, con frecuencia, neuropatías periféricas (desmielinización axonal y segmentaria) y neuritis de los nervios craneales, trastornos de la sensibilidad y de las funciones motoras (Montoya, 1992). En adictos a la inhalación de solventes orgánicos se han identificado con técnicas de imágenes (TAC y RMN) alteraciones estructurales en cerebro y cerebelo (Poungarin, 1991; King et al., 1985).

### MÉTODOS Y TÉCNICAS EN LA EVALUACION DE NEUROTOXICIDAD POR EXPOSICION A SOLVENTES ORGANICOS.

Excluyendo aquí el enfoque comportamental basado en exámenes psicométricos, cognitivos, y neuropsicológicos, los métodos reconocidos y recomendados para el diagnóstico de neurotoxicidad por solventes orgánicos son (Albers, 1990):

**Clínico:** Examen neurológico general y medidas complementarias de laboratorio.

**Neurología Cuantitativa:** Basada en medidas psicofísicas estandarizadas que exploran funciones generadas del sistema nervioso no observables en el examen clínico. En general, estas medidas aumentan la sensibilidad de la exploración clínica y la complementan.

**Electrofisiológicos:** Basados en estudios cualitativos y (o) cuantitativos de los patrones temporoespaciales y de frecuencia de la actividad eléctrica del sistema nervioso. Identifican alteraciones funcionales y virtualmente estructurales; contribuyen decisivamente a la localización topográfica de las alteraciones (EEG, potenciales evocados multimodales y endógenos; conducción sensitiva y motora).

**Imágenes:** (TAC, RMN) Dirigidos fundamentalmente a la determinación de las características y localización estructural de alteraciones funcionales detectadas por los métodos anteriores. En ocasiones se detectan daños estructurales (básicamente atrofiadas) en ausencia de alteraciones clínicas (Callender et al., 1993).

### EVALUACION DE LOS METODOS DE ESTUDIO DE LOS EFECTOS DE EXPOSICION A AGENTES QUIMICOS SOBRE EL SN

**Método clínico:** Representa el nivel fundamental de evaluación. Incluye la historia de salud y riesgos del paciente (síntomas principales, enfermedad actual, examen de los sistemas a historia médica, los antecedentes de exposición profesional y comunitaria y los antecedentes familiares) así como un examen físico exhaustivo del paciente que sigue una rutina estándar y absolutamente general (Dejong, 1979, Mayo Clinic and Mayo Foundation, 1981).

El examen físico incluye una exploración neurológica que debe abarcar: evaluación del estado mental (nivel de conciencia, memoria, intelecto y lenguaje), nervios craneales, funciones motoras (fuerza, tono, coordinación, postura, estabilidad y andar), sensación y reflejos e inclusive una exploración neurovascular (Dejong, 1979).

La evaluación clínico-neurológica es altamente eficiente por su reproductividad, rapidez y sensibilidad frente a anomalías comunes aun en pacientes aparentemente asintomáticos (ADA, 1988).

La limitación más seria que padece es la naturaleza cualitativa de la clasificación de los signos (severo, moderado, ligero) (Potvin et al., 1974) lo que reduce su capacidad para la identificación de las alteraciones discretas. Asimismo, la evaluación clínica está muy influida por la subjetividad del evaluador para decidir

sobre el alcance y la significación clínica de las alteraciones. Estas características son de la mayor relevancia para la neurotoxicología donde las alteraciones subclínicas e inespecíficas son el caso más frecuente.

Dado que el diagnóstico de neurotoxicidad es, con todo, eminentemente clínico y se basa en la exclusión de otros factores, los resultados de otros métodos (incluidos los estudios de exposición) y de los propios estudios clínicos complementarios ( tests de laboratorios, por ejemplo) deben ser integrados en correspondencia con los resultados del examen clínico neurológico para el establecimiento del diagnóstico diferencial (Tilson et al., 1992).

**Neurología cuantitativa.** La cuantificación y estandarización de aspectos selectivos pero de amplia significación en el examen clínico neurológico a través del uso de medidas psicofísicas de las funciones sensoriomotoras es el contenido principal de los exámenes neurológicos cuantitativos (Kuzma et al. 1965; Potvin et al., 1981; Tourtellotte et al., 1965). Entre sus ventajas generales la de mayor relevancia en neurotoxicología están su sensibilidad para la detección de cambios subclínicos, la posibilidad de explorar funciones que escapan a los recursos del clínico, la sencillez de las pruebas, la posibilidad de someter los datos a estudios cuantitativos (comparación con normas) que facilitan el diagnóstico individual y las comparaciones entre

Existen en la actualidad diversos sets o baterías para el examen neurológico cuantitativo: The Clinical Quantitative Neurological Examination (CQNE) desarrollado por Tourtellotte et al. en 1965, el set de pruebas sensoriales de Dick et al. (1978; 1984), las pruebas de sensibilidad cutánea de Gerr and Letz, 1988, los sistemas de evaluación motores-conductual, desarrollados para aplicaciones en neurotoxicología por Sanes et al., 1985, los tests psicofísicos de funciones sensoriales periféricas de Maurissen, 1985, el Functional Observational Batterie (FOB) de Tilson et al., 1992. Las medidas psicofísicas descritas en estos sistemas parecen ser significativamente más sensibles que las medidas neurológico-clínicas ( Albers J., 1990). Los umbrales psicofísicos han resultado, similarmente, más bajos que algunos de los umbrales electrofisiológicos (Vander Tweel et al., 1965; De Voe et al, 1968).

Los tests neurológicos cuantitativos conllevan ciertas desventajas para su aplicación en estudios neurotoxicológicos. Una de ellas es la sensibilidad de algunos de ellos a factores motivacionales y de aprendizaje. Otra es que las alteraciones encontradas no pueden ser atribuidas a un nivel funcional específico del sistema nervioso y como toda medida estadística están sujetos a una proporción de «falsos» negativos

y positivos. La mayor utilidad de los tests neurológicos cuantitativos se obtiene cuando su interpretación se hace en combinación con los resultados clínicos y de otros métodos (Albers, 1990).

**Electrofisiología:** Los exámenes electrofisiológicos empleados en neurotoxicología comprenden básicamente el EEG convencional y cuantitativo, los potenciales evocados multimodales y endógenos, y los estudios de conducción nerviosa y EMG ( Otto et al., 1990; 1985; 1986; Dyers R. 1990; Heffley et al., 1985; Harbin T.J. 1985; Genra P., Bruni, I., 1983).

Este nivel de evaluación tiene una amplia aplicación en neurotoxicología tanto en estudios de laboratorio como de terreno y tanto en exposiciones agudas como crónicas. Las técnicas electrofisiológicas son hoy un recurso prácticamente obligado en la investigación de sujetos expuestos crónicamente a niveles discretos de agentes químicos debido a la presunta capacidad de estas medidas para la detección de cambios funcionales subclínicos que preludian el desarrollo de procesos patológicos.

Sus principales ventajas la constituyen su estricta cuantificación, su objetividad, su independencia de la cooperación, de las posibilidades del paciente y de la influencia de factores culturales y educacionales. Este último punto es válido inclusive en el caso de los potenciales evocados endógenos que evalúan los correlatos electrofisiológicos de funciones cognitivas básicas muy sensibles a la acción de agentes tóxicos en general.

Entre las limitaciones principales se encuentran la dificultad para la interpretación clínica de los hallazgos en ausencia de información clínica complementaria, el relativo alto costo de los requerimientos instrumentales que plantean, el nivel de entrenamiento requerido a los evaluadores y la variabilidad en los criterios de estandarización de las medidas.

EEG: Aunque el EEG se ha utilizado con relativa frecuencia en neurotoxicología a partir de su probada sensibilidad para evaluar el efecto de drogas y medicamentos ( Sanitas W.G., 1983, ; Fink M., 1985; Orbaek P., 1987; 1985) ha sido desde la introducción sistemática del EEG cuantitativo que se ha demostrado su capacidad para la detección de alteraciones subclínicas del estado funcional del SNC a veces sólo conocidas por manifestaciones subjetivas de los pacientes (Fox, 1982).

En el terreno de la evaluación de efectos subclínicos de la acción de los solventes orgánicos se han detectado diversas alteraciones del EEG en humanos y en modelos animales que parecen correlacionar o anticiparse al deterioro de las capacidades funciona-

les básicas que caracteriza a los trastornos demenciales, ( Jokman et al., 1992; Mayor et al., 1993; Orbaek et al., 1987; Seppalainen et al., 1982, 1991; Benignus, 1984; Masiovi et al., 1987,1990; Morowl et al., 1988,1992 Murora et al., 1992; Cedello, 1987; Westin, 1988; Artazcoz, 1986; Pfefferbaum et al.,1979; Cook et al., 1991; Triebig et al., 1990). Hay evidencias que reportan alteraciones epilépticas en expuestos a solventes correlativas con ciertas manifestaciones clínicas y con el tiempo de exposición (Bernardini et al. 1992).

En modelos animales (monos) y humanos, se ha observado un sustancial aumento de la actividad en las bandas lentas (Theta y Delta) en el EEG de reposo. (Cook et al., 1991; Abbare et al., 1993; Seppalainen. 1991). Estudios en animales con electrodos implantados han determinado generadores en el hipocampo para esa actividad lenta. Recientemente, en pacientes crónicamente expuestos pero clínicamente sanos (Mayor et. al., 1993) encontraron este mismo patrón de actividad eléctrica cerebral con una reducción adicional de la energía en la banda  $\alpha$  en regiones occipitotemporales al comparar un grupo de 19 expuestos con una base de datos normativa.

Otros estudios de exposición crónica que han empleado también métodos cuantitativos de análisis del EEG, pero comparando los resultados con grupos de control reportan hallazgos similares (Orbaeck et al., 1987; Mikkelsen, 1978; Elofsson, 1980). En un estudio (Jonkman et al., 1992), se llegó inclusive a poder discriminar entre los expuestos, el grupo de más tiempo de exposición del de los de menos tiempo de exposición.

**Potenciales Evocados Endógenos (PEE):** Estos indicadores de la dinámica cortical han servido para validar los datos sobre alteraciones cognitivas y conductuales derivados de los estudios neuropsicológicos y conductuales con la ostensible ventaja de que la influencia de los factores que usualmente sesgan los resultados de la evaluación conductual quedan aquí prácticamente eliminados. Los PEE introducidos en la clínica neurológica y neuropsiquiátrica como medida objetiva del deterioro intelectual global en las demencias han demostrado una singular sensibilidad en este terreno (Goodin et al, 1978;1990) y , en general, en la detección de cambios subclínicos en la esfera intelectual (efectos de drogas, fármacos, carga mental o trastornos funcionales como los desórdenes de la atención en los niños, etc.. Obtenidos durante la ejecución de tareas simples (Tiempo de Reacción) ofrecen un criterio objetivo para distinguir entre déficits de distintos sistemas funcionales del cerebro (programación y control de los respuestas motoras vs evaluación de información) (Harbin, 1985; Roth, 1978, 1981).

Las medidas de latencia, amplitud y topografía de los PEE son comparadas habitualmente con bases de datos normativas para reducir la incertidumbre que

introducen la variabilidad individual y la edad en ellas. Los PEE, en particular P300 y CNV auditivos, han sido empleados abundantemente en la evaluación de expuestos crónicamente a metales pesados ( Pb y Hg) y a solventes orgánicos (Otto et al. 1983; Cook et al.,1991; El Massioi et al 1990; Morrow L., 1992; Murata et al., Harbin T.J., 1985).

Nosotros hemos utilizado extensivamente estos indicadores en trabajadores expuestos a mezclas de solventes donde predominaron el tolueno, el xileno y el benceno y comparado los resultados con grupos de control y con datos normativos derivados de una muestra de 140 personas sanas de entre 19 y 65 años. Individualmente, entre el 36 y el 44% de los expuestos produjeron valores anormales de latencia de estos indicadores. Interpretados como reflejo de la lentificación del procesamiento de información, déficit de memoria de trabajo y reducción de la capacidad de vigilancia o nivel de alertamiento. A nivel de grupo se observan diferencias significativas entre expuestos y controles (Cedillo, 1987; Artazcos,1986; Westin, 1987)

El estudio de los PEE ofrece información adicional indirecta sobre el estado general de las funciones sensoriales de las modalidades estudiadas la cual complementa y orienta la exploración de éstas a través del estudio de las vías mismas. La aplicación de mapas topográficos al estudio de los PEE es un instrumento adicional para la exploración de las bases estructurales de los déficits funcionales observados.

Actualmente, nuestro grupo ha extendido el empleo de PEE a la evaluación de pacientes seropositivos neurológicamente asintomáticos del virus HIV-1 en quienes se discute si ya en esta etapa de la enfermedad se presentan signos preclínicos de alteraciones de naturaleza demencial. Tanto nuestros datos de PEE obtenidos en condiciones de condicionamiento pasivo y activo como los datos de tiempo de reacción han permitido detectar evidencias de este tipo de trastornos en el 52% de la muestra estudiada y distinguir claramente este grupo de uno comparable de seronegativos ( Mayor et al., s/f).

La desventaja fundamental que presenta el uso de PEE es to inespecifico de los datos que aportan debido, precisamente, a su sensibilidad frente a factores biológicos, físicos y orgánicos. La interpretación del significado neurotoxicológico de las perturbaciones observadas en expuestos depende de los datos de exposición, de la posibilidad de excluir otras fuentes virtualmente causales y de analizarlos en el contexto de los datos provenientes de la clínica general y neurológica del paciente.

**Potenciales Evocados Multimodales (PEM):** Ofrecen una medida del estado funcional de las vías senso-

riales. Constituyen un recurso diagnóstico de amplia aplicación en la neurología general, en oftalmología, audiología, y anestesiología ya que los parámetros de estas respuestas eléctricas muestran menos variabilidad que la de los PEE y los requerimientos de cooperación del paciente son mínimos o nulos. Ofrecen información crucial para el diagnóstico de enfermedades desmielinizantes inespecíficas. Son recomendados por muchos autores para la exploración de alteraciones subclínicas en neurotoxicología (Otto, 1986; Arezzo, 1985; Blecker, 1984).

En este terreno han sido ampliamente utilizados en el diagnóstico de exposición crónica a solventes órganos y metales pesados (Arezzo, 1983; Schumberg, 1979; Lequesne, 1978).

**Potenciales Evocados Auditivos (PEA):** De los PEM son los más difundidos y mejor comprendidos. Medidas simples de amplitud, de latencias y de relación entre índices de diferentes componentes permiten determinar la existencia de alteraciones en la vía auditiva y juzgar si la alteración es periférica o central (Nolfe, 1992; Robert, 1990, 1983, 1982; Seppalainen, 1986)).

En adictos a solventes (tolueno) se han reportado alteraciones gruesas de los PEA (Pounguarin et al., 1991). Estudios con animales han mostrado que agentes como el Trietililn alteran las respuestas auditivas del tallo cerebral (Reberl, 1982). Winecke et al., (1978) reportó decremento de la amplitud de las respuestas auditivas de media latencia después de exposiciones de adultos voluntarios de 3.5 hrs a tricloroetileno pero no observó ningún cambio para exposiciones similares a CO. En los últimos años abundan los estudios de PEM en sujetos humanos expuestos crónicamente a solventes orgánicos. Lo más frecuente es que ellos se registren como parte de un set de exámenes que incluyen además potenciales evocados visuales y en ocasiones somatosensoriales. Así, por ejemplo, Nolfe et al., (1992) ha encontrado una consistente relación entre la amplitud de la onda V y la I de la respuesta auditiva del tallo cerebral en trabajadores de una fábrica de zapatos que presentaban signos mínimos de neuropatía periférica.

**Potenciales Evocados Visuales (PEV):** Los PEV ha encontrado una más amplia aceptación en la neurotoxicología en razón de que, empleando diferentes técnicas (flash, patrones reversibles) y variando las condiciones de estimulación (foveal, periférica, etc.), se consigue una exploración minuciosa no sólo de la integridad de la vía visual, sino de los diferentes campos receptores (Otto D., 1985, 1986, Xintaras et al., 1966; Arezzo, 1985; 1993; Deschamps et al., 1993, Alber, 1990; Van der Tweel, 1965; Iwata, 1980; Dyers et al., 1986).

Entre los solventes cuya acción sobre el SNC se

detecta con el uso de los PEV se han enumerado: S<sub>2</sub>C, Hexano, Tolueno, Trimethyltin, Triethyltin, Xileno (Otto, 1986). Hay disponibles numerosos estudios donde los PEV forman parte de las medidas rutinarias de identificación de efectos neurotóxicos por la acción de solventes.

Seppalainen et al., (1979) ha descrito alteraciones de los PEV a flash en expuestos crónicamente a Nhexano y en expuestos (experimentalmente) a Xileno y Alcohol (Seppalainen et al., 1961; 1981) pudiendo incluso distinguir entre los efectos de estas sustancias aisladas y en combinación.

**Potenciales Evocados Somatosensoriales (PESS):** Debido a la gran longitud del sistema somatosensorial y la abundante mielinización de las fibras aferentes, sus células son muy vulnerables a las axonopatías distales. Estas circunstancias hacen que los parámetros de respuestas evocadas en esta vía reflejen los efectos de los solventes probablemente antes que las alteraciones de los indicadores de la conducción nerviosa (Arezzo, et al., 1982).

Sin embargo los PESS no han mostrado la misma sensibilidad al alcohol y al xileno que los PEV. Eloffson et al., (1980) en exposiciones agudas y Zapoll et al., (1978) no encontraron alteraciones en PESS de los nervios mediano y peroneo en expuestos crónicamente a solventes adhesivos pero, para estos mismos compuestos, Mutti et al., (1982) si reportaron alteraciones en los PESS del nervio mediano.

A pesar de estas evidencias contradictorias hay una tendencia creciente a incluir medidas de PESS en los estudios de neurotoxicología (Rebert C., 1983; Arezzo, 1985) debido a que las incongruencias de los resultados se atribuyen mucho a variabilidad de las metodologías (Otto 1986). Por otra parte en el caso de los PESS la naturaleza de la estimulación eléctrica puede ser un factor negativo cuando la cooperación de los pacientes es difícil de obtener.

En conjunto, los PEM, se consideran como una alternativa de elección en neurotoxicología, básicamente debido a su sensibilidad, a la posibilidad que ofrecen para distinguir entre alteraciones centrales y periféricas, y a la accesibilidad de valores normativos para efectuar las comparaciones.

Con la técnica de PEV nuestro grupo ha acumulado una singular experiencia al haber podido estudiar más de 300 pacientes de la epidemia de neuropatía de posible origen tóxico-nutricional que afectó a Cuba en 1993. Más del 60% de los casos presuntamente afectados por la variedad visual presentaron alteraciones de los PEV. Este estudio ofreció la oportunidad de confeccionar una sólida base de datos normativa de compara-

ción (Pérez-Abalo et al., s/f ). Cuando a estas medidas se añadieron indicadores de PEA, PESS y de conducción periférica, la sensibilidad de las medidas se elevó considerablemente.

**Conducción Nerviosa Periférica (CNP):** Las alteraciones de la CNP son la más frecuente manifestación de las neuropatías periféricas, aunque el inicio de las alteraciones detectables por métodos electroneurográficos puede ser posterior al inicio de las alteraciones en las porciones distales de los nervios. Con todo, los estudios de velocidad de conducción y el EMG con agujas son los que más reconocimiento y aceptación tienen para la evaluación del SNP en enfermedades como la Diabetes (ADA, 1988) a inclusive para evaluar la evolución y el efecto de tratamientos (Schaumburg, 1979; Lequesne, 1978 ). En el terreno de la neurotoxicología se considera (Albers et al., 1988; Danh, 1987; Moody et al., 1986) que la sensibilidad de las medidas eléctricas es equivalente o mayor que el umbral neurológico clínico.

Se han formulado, no obstante, serias críticas a la sensibilidad en los estudios de conducción en (Krarup y Buchthal, 1985; Jewett D., 1985) tamizaje neurotoxicológico debido a la insensibilidad de estas técnicas para detectar alteraciones distales del tipo dying-back, que son las manifestaciones más tempranas de la acción de muchos neurotóxicos. Sin embargo, en estudios donde se busca la confirmación diagnóstica de exposición crónica se incluye casi invariablemente el estudio de la conducción periférica. Por razones análogas a las descritas para los PESS, las medidas del estado funcional del SNP parecen muy apropiadas en los casos de exposición a solventes orgánicos.

Nosotros, (Cedillo s/f; Westin, 1988) utilizando una variante de estudio de la conducción periférica, (técnica de los pares de estímulos, (Jewett D., 1985)) hemos evaluado varios grupos de trabajadores expuestos a tolueno y xileno, y a Pb y Hg inorgánico, encontramos siempre diferencias significativas entre los expuestos y los grupos de control pareados por edad, sexo y características socio-demográficas. Otros estudios recientes (Nolf et al., 1991; Hogstedt, 1992; Berger et al., 1992) también han reportado efectos detectables de los solventes orgánicos sobre la conducción periférica con estas técnicas

### **CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LOS METODOS DE EVALUACION DEL SNC Y SNP EN NEUROTOXICOLOGIA.**

Dado que los efectos de los agentes químicos sobre el SN son deletéreos a inespecíficos, especialmente en exposiciones crónicas; que las manifestaciones esperables en poblaciones crónicamente expues-

tas pero activas son, en su mayoría, discretas y subclínicas; que no existen evidencias de que un sistema (el central o el periférico) o un nivel o modalidad (visual o somatosensorial) se afecte con preferencia a otro; la dificultad tradicional para obtener datos confiables de exposición (dosis e historia) y que el diagnóstico de neurotoxicidad debe hacerse por exclusión de otras patologías no causadas por la exposición pero con cuadros generales análogos, un estudio diagnóstico, es decir, que pretende no solo detectar prevalencia de signos en un grupo expuesto, sino identificar individuos afectados y, probablemente hacer recomendaciones sobre ellos, no debe limitarse a una sola medida o indicador del estado funcional del SNC, sino que debe utilizar medidas múltiples y convergentes, es decir un set o batería de medidas que incluyan los tres grupos básicos descritos: examen neurológico clínico (y sus medidas complementarias de laboratorio clínico general y específico); medidas neurológicas cuantitativas; medidas electrofisiológicas del SNC y SNP.

Sobre estas bases, sugerimos la utilización de un set o batería de tests psicofísicos y electrofisiológicos que explore los niveles básicos de organización del SN central y el periférico que proporcione diversas medidas cada una de las cuales ofrezca información convergente y redundante para intentar responder a las siguientes preguntas decisivas en todo estudio de neurotoxicología ocupacional o ambiental:

- ¿ Existen alteraciones en el grupo expuesto ?
- ¿ Son estas alteraciones diferentes o más intensas que las que se observan en un grupo comparable no expuesto ?
- ¿Cuál es la causa de estas alteraciones y cuál es su curso probable ?

El conjunto de pruebas debe ser seleccionado tomando en consideración la sensibilidad general de los indicadores, accesibilidad, el tiempo consumido en su administración, la literatura neurotoxicológica. Un set mínimo, elegido con estos criterios, pudiera incluir:

#### **Para el SNC:**

- EEG cuantitativo en reposo para la obtención de mapas topográficos y comparación con normas.
- PEC (P300 y CNV) con análisis de mapas topográficos y comparación con normas.

#### **Para el SNP**

- PEM: Potenciales evocados auditivos, visuales
- VCM: Velocidad sensitiva y motora de las cuatro extremidades.

Toda la información recopilada a partir de estos exámenes deben ser organizada en bases de datos

computarizadas para su integración con los estudios clínicos, epidemiológicos y de exposición desde cuya perspectiva se intentaría entonces responder a las preguntas:

- ¿Cuál es la causa de las alteraciones observadas?
- ¿Son atribuibles a la exposición?
- ¿Qué factores pueden modular los efectos observados?

Para responder, a su vez, a estas preguntas es necesario disponer de una precisa información clínica y toxicológica tanto de los individuos como de los grupos, es decir una

evaluación clínica neurológica y epidemiológica que permita un diagnóstico diferencial con cuadros de diabetes mellitus, alcoholismo, drogas y fármacos, hipotiroidismo, encefalopatías y neuropatías familiares, epilepsia, enfermedades psiquiátricas, déficit mental, factores reactivos (stress). Esta decisión, a su vez, sólo puede tomarse sobre la base de una comparación de dicha información con los resultados de estudios grupales e individuales de exposición (exposición y dosis, dosis absorción).

## BIBLIOGRAFIA

- Abbate C., Giorgianni C., Murao F., et al.. Neurotoxicity induced by exposure to Toluene. An electrophysiological study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 64 (6), 1993
- Alber, J.W. Standardized neurological testing in neurotoxicology. In *advances in Neurobehav. Toxicol.* 1990.
- Allen N., Mendell J., et al.. Toxic polyneuropathy due to methyl-n-butyl ketone. An industrial outbreak. *Arch Neurol.* 2, 1975
- American Diabetes Association (1988): *Muscle Neuro.* 12.
- Arezzo, J., Sinsom, R., Brennan, N.. Evoked Potentials in the assessment of neurotoxicity in human. *Neurobehav. Toxicol. and Teratol* vol 7(4), 1985.
- Arezzo J. C., Schaumberg H. H., and Petersen C. A.. A rapid screening and peripheral neuropathy. *Neurology* 33, 1983
- Arlie, S., Bruhn, P., Gyldensted, C., Melgaard, B. Chronic painters syndrome. Chronic toxic encephalopathy in house painters. *Acta Neurol. Scand.* 60, 1979.
- Artazcoz J. P.E.C.. *Conducción nerviosa periférica a indicadores cognitivos en trabajos expuestos a Tolueno.* Tesis de Maestría en Salud Ocupacional. IMT. La Habana, 1986
- Benignus V. A.. EEG as a cross species indicator of Neurotoxicity. *Neurobehav. Toxicol. and Teratol.* 6, 1984
- Bleeker, M.L. Quantifying sensory loss in peripheral Neuropathies. *Neurobehav. Toxicol. and Teratol* vol 7(4), 1985.
- Bleeker M.. *Clinical Neurotoxicology: Detection of Neurobehavioral and Neurological impairment occurring in the workplace and the environment* *Arch. Environm. filth.* vol. 39, No. 3, 1984
- Callender T., Morrow L., Subramanian K. Three dimensional brain metabolic imaging in patients with toxic encephalopathy. *Environ. Res.* 60 (2), 1993
- Cedillo B. L., Mayor J., Santander M. J. Evaluation of an electrophysiological and Psychometric test Battery for diagnosing adverse effects in the SNC in a population occupationally exposed to organic solvents. *Environmental Research and Exposure Analysis.* (submitted)
- Cedillo B. L. Aplicación de una batería electrofisiológica en la detección de efectos subclínicos de exposición crónica a solventes orgánicos en una fábrica de pinturas. Tesis de Maestría en Salud Ocupacional. IMT. La Habana, 1987
- Cedillo B. L. Santander M. J., Mayor J.. The method of Paired Stimuli: an alternative Method for early diagnosis of adverse effects of neurotoxic substances on the P.N.S. *Environmental Res. Exposure Anal.* (submitted)
- Cook M.R., Bergman F. J., Cohen H. D., et al.. Effect of methanol vapor on human neurobehav. measures. *Res. Rep. Hlth. Effect Inst.* 42, 1991
- De Voe, R., Ripps, H., Vanhan, G. Cortical responses to stimulation of the human fovea. *Vision Res.* vol 8, 1988.
- Dejong, R.N. (1979) *The neurologic Examination.* 1th Ed. Horper & Raw. N.Y
- Deschamps D., Garnier R., Lille F., et al.. Evoked Pot. and cerebral blood flow in solvent induced psycho-organic syndrome Br- *J. Ind. Med.* 50 (4), 1993
- Dick, P.J., Zemmerman, P.C., O'Brien, C. et al. Introduction of automated systems to evaluate touch - procedure, vibration and thermal cutaneous sensation in man. *Ann. Neurol.* vol 4 1978.
- Dyer R.S., Boyes W., Hetzler B.. Acute sulfone exposure temperature independent, and dependent changes in visual evoked potentials. *Neurobehav. Toxicol. and Teratol.* 8, 1986
- El Massioui F., Lesevre N., Fournier L.. Comparative event related potentials studies of attention impairment in works exposed to organic solvents, in chronic alcoholics and in a group of depressed inpatients. In: *Current Research in ERP. EEG clin. neurophysiol. Supp.* 40, 1987
- Elofsson, S., Gomberale, S., Hindmarsh, F., et al.. Exposure to O.S. a cross-sectional epidemiologic investigation on occupationally exposure car and industrial spray painters with special reference to nervous system. *Scan J. Work Environ Hlth.* vol 6, 1980.
- Fingsheng He., Souling Zhang., Yang Li., et al.. Assessment of adverse effect of acrylamide on occupat exposed workers: neurological and electroneuromiographical studies. In: *Advance in Neurobehav. Toxicol.*, 1990
- Fink, M.. Pharmacology - EEG as a method to assess bioequivalence of CNS active substances in human. *Integer Psychiat.* vol 3 1985.
- Fox O. A., Lowndess I. E. and Brerkamper G. G.. Electrophysiological techniques in neurotoxicology. In: *Nervous System. Toxicology.* Ed. by C. Mirchell N. Y. Raven Press., 1982

- Genta P., Bruni L. EEG Spectral Analysis in Gilioli R. Cassito M. G. FoA. V. Eds. Neurobehav. Methods in occupat. Hlth. Oxford. Pergamon Press. 1983
- Gerr, F. and Letz. R.. Reliability of widely used test of peripheral cutaneous vibration sensitivity and comparison of two testing protocols. Brit J of Ind. Med. vol 45, 1988.
- Goodin, D.S., Harbin, T.. The late positive component of the evoked cortical potential: Application to neurotoxicity testing. Neurobehav. Toxicol. and Teratol vol 7(4), 1985.
- Goodin, D.S., Squires, K., Srarr, A.. Long latency event related component of the AEP in dementia. Brain vol 101, 1978.
- Hogstedt C., Lundberg L. Epidemiology of occupational neurobehav. Liozards. Methodological experiences from organic solvent research. Rev. Epidemiol. Sante Publique 40, Suppl. 1, 1992
- Iwata K. Neuro-ophthalmology indices of Minamata Disease in Niigata. In: Neurotoxicity of the Visual System. Ed by. W. H. Mengon, N.Y. Raven Press 1980
- Jewett, D., Head, G. and Chimento, T.. Peripheral neurotoxicity testing by pairs of stimuli. Neurobehav. Toxicol. and Teratol vol 7(4), 1985.
- Jonkman, E., Deweerdt, A., Poortulier, R., Neldhuizen, R., Emmen, H. EEG studies in workers exposed to solvent or pesticides. EEG and Clin. Neurophysiol. vol 82 (6) ,1992.
- King, P., Morris, J., Pollard J. Glue sniffing neuropathy. Aust. NZ J. Med. vol 15, 1985.
- Krarup, C. and Buchouf, F.. Conduction studies in peripheral nerve. Neurobehav. Toxicol. and Teratol vol 7(4), 1985.
- Kuzma, J., Tourtellote, W., Remington, R. (1965). J Chron. Disease
- LeQuesne P. M.. Neurophysiological investigation of subclinical and minimal toxic neuropathies. Muscle Nerve 1, 1978
- Massioui, F., Franoise, L., Leserve, N. et al.. Sensory and cognitive event related potentials in workers chronically exposed solvents. Clinical Toxicology vol 28 (2), 1990.
- Maurissen, J.P. Psychophysical testing in human populations exposed to neurotoxicants. Neurobehav. Toxicol. and Teratol vol 7(4), 1985.
- Mayo Clinic and Mayo Foundation: Clinical examination in Neurology. 5th Edition W.B. Saunders. Philadelphia, 1981
- Mayor J. Almirall P.. QEEG and automated expert System in assessing neurotoxic effect in workers chronically exposed to organic solvents and pesticides. Paper presented at 4th. International symposium of the Int. Soc. for Brain Electromagnetic Topography. Havana, Jul 20-23, 1993
- Amador F. Mayor J. Event-related Potential and RT in neurologically asymptomatic HIV patients. Behavioral Neurology. Submitted
- McCarthy, G. and Donchin, E. A metric for thought: A comparison of P300 latency and R.T. Science vol 211, 1981.
- Mikkelsen, S., Jorgesen, M., Browne, E. et al. Mixed solvent exposure and organic brain damage. Acta Neurol. Scand. vol 78 (suppl 118), 1978.
- Mikkelsen S. A.. A cohort study of disability pension and death among painters with special regard to disabling presenile dementia as recuperative disease. Scan J. Soc. Med (suppl) 16, 1990
- Montoya, M.A. Neurotoxicology in Mexico and its relations to the general and work. Environment Int Advances in Neurobehav. Toxicol. 1990.
- Morrow, L., Hodgson, M., and Durrant, I. Neurophysiological changes in adults following exposure to neurotoxins. Paper presented to WHO Washington D.C. 12/1988.
- Morrow L. A., Steinhauer S., Hodgson M.. Delay in P300 latency in potentials with organic solvent exposure. Arch. Neurol. 49 (3), 1992
- Murata K., Araki S., Tanigawa T., et al.. Acute effects of alcohol on cognitive functions and CNS assessed by auditory event-related potentials. Nippon. Eiseigaku Zasshi. 47 (5), 1992
- Mutti A., Ferri F., Lommi G., et al.. N-hexane induce changes in nerve conduction velocities and somatosensory evoked potentials. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 57, 1982
- Nolve G., Palma, V., Guadagnino M., et al.. Evoked Potentials in shoe workers with Minimal Neuropathy EMG. Clin. neurophysiol. 31 (3), 1991
- Orbaeck, P.. Effects of long-term exposure to organic solvents on the nervous system. Chronic toxic encephalopathy and the prognosis following cessation to exposure thesis, Lund 1987.
- Orbaeck, P., Risberg, J., Rosen, L., et al.. Effect of long-term exposure to solvents in the paint industry. A cross-sectional epidemiologic with clinical and laboratory methods. Scan J. Work Environ Hlth 1985 11 (suppl 2).
- Otto D., Hudnell ILK.. The use of visual and chemosensory EP. in environment and occupational health. Environ Res. 62 (1), 1993
- Otto D.. The use of sensory EP in neurotoxicity testing of workers seminars in occupational medicine. Vol. 1. No. 3, sept. 1986
- Otto D. A., Boumann S. Robinson G.. Application of a portable microprocessor-based system for electrophysiological field testing of neurotoxicity. Neurobehav. Toxicol. and Teratol. 7, 1985
- Otto D.. The application of Event-related slow brain potentials. in occupational medicine. In: Neurobehav. Methods in Occupational. Health. Ed by R. Gilioli, M. Cassito, N. Y. Pergamon Press. 1983
- Pfefferbaum A., Horvath T., Roth W., et al.. ERP changes in chronic alcoholics. EEG Clin. Neurophysiol. 47, 1979
- Potvin, A.R., Tourtellotte, W., Syndulko, W. et al.. CRC Crit. Rev Bioeng. vol 6, 1981.
- Potvin A. R. and Tourtellotte W. W.. Arch. Phys. Med. Rehab. 56, 1974
- Pounggravin N.. Multifocal brain damage due to lacquer souffing: The first case report of Thailand. J. Med. Ass. Thai. 74 (7), 1991
- Rebert C., - The brain stem auditory evoked response as a tool in neuro-behavioral toxicology and medicine: In: Motivation, Motor and Sensory Process of the Brain Progress in Brain Research 54 Amsterdam. Elsevier North, Holland, 1980
- Rebert C. S., Houghron P. W., Howd R.A., Pryor G.T.- Effect of hexane on the brainstem auditory response and candell nerve action potential. Neurobehav. Toxicol. 4, 1982
- Rebert C.- Multisensory evoked potentials in experimental and applied neurotoxicology. Neurobehav. Toxicol. Teratol. 5, 1983
- Roth, W.I., Pfefferbaum, J., Rosebloom, J. A., et al. ERPs and Psychopathology I. Behavioral Processes In: Brain and Human Information: ERPs. Ann N.Y. acad. Sci. vol 245, 1978.
- Sanes, J., Colburn, T., and Morgan, T. Behavioral motor evaluation for neurotoxicity screening. Neurobehav. Toxicol. and Teratol vol 7(4), 1985.

- Sannita, W. The application of QEEG methods to human neuropharmacology. In: Clin. and Esp. Neuropsychophysiology. Ed. by Papakostopoulos croom HELM 1983a.
- Sannita, W., Ottonello, D., PerVia, B. et al. Topographic Approach in human quantitative pharmaco - EEG Neuropsychobiology. vol 9 1983b.
- Suhamberg H. H., Spencer P. S.- Clinical and experimental studies of distal axonopathy: A frequent form of brain and neuro. damage produced by enviromental clinical Hazards Ann. N. Y. Acad. Sci. 329, 1979
- Seppalainen A. M. The use of clinical neurophysiological methods in studies of workes exposed to solvents. EEG clin. Neurophysiol. suppl. 36, 1982
- Seppalainen, A.M. Neurophysiological findings among workers exposed to organic solvents. Scan J. Work Environ Hlth 1981 7 (suppl 4).
- Seppalainen, A. M., Husman, K., Martenson, C. Neurophysiological effects of long - term exposure to a mixture of organic solvents. Scan J. Work Environ Hlth 1978 (suppl 4).
- Seppalainen A., Savolainen K. Kovala T., - Changes induced by Xilene and Alcohol in human evoked potentials. EGG clin. Neurophysiol. 51, 1981
- Seppalainen A., Laine A., Salmi T., et al. - EEG findings during experimental human exposure to m-xylene. Arch. Environ. Hlth. 46 (1), 1991
- Seppalainen A. Laine A., Salmit T., - Visual potentials in human experimental exposure ro xylene. Abstract 3rd. Intern. Evoked Potentials Symposium. Berlin Sept. 28-Oct 1st, 1986
- Sinczuk-Wakzak H. - Neurobehav. effects of chronic exposure to mixture of solvents used in furniture varnishing Part II. Testing of visual Evoked potentials. Med. Pr. 43 (5), 1992
- Sinczuk-Wakzak H. -Current state of studies on the effect of organic solvents on the NS. Med. Pr. 43 (6), 1993
- Tilson H. A., Moser V. C., - Comparison of screening approaches neurotoxicology. 13 (1), 1992
- Tourtellote W. W., Haerer A. F., Simpson J. F., et al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 122, 1965
- Triebig, G., Lehrl. S., Barocka. A. International multicenter cross-sectional studies on chronic CNS effects of solvents in paint industries. In: Advances in Neurobehavioral Toxicology 1990.
- Van der Tweel, L. and Verduyn. L. human visual responses to sinusoidally modulated lighth. EEG and Clin. Neurophysiol. vol 18, 1965.
- Westing W.- Potenciales Evocados Cognitivos, (P300 y CNV) y estado de la conducción periférica en mujeres expuestas cronicamente a Pb inorgánico. Tesis de Maestría en Salud Ocupacional. IMT. La Habana, 1988.
- Winnecke, G. , Foder. G., Schlip Koster. C.O. Trichloroethylene and alcohol: rehablity and validity of neurobehavioral effeejg. In: Multidisciplinary Perspective in ERBP Research. Ed. by D. Otto. EPA Whashington 1978.
- Xintaras C., Johnson B., Ulrich C. et al. - Application of the evoked response technique in air pollution toxicology. Toxicology Appl. Pahrmacol. 8, 1966
- Zappoli R., Guliano G., Rossi L, et al. - CNV and SEP in shoe industry workers with neuropathy resulting from toxic effect of adhesive solvents. Tu Otto D (ed) Multidisciplinary Perspective in ERP research EPA-600/9-77-043. Washintong U.S. Gov. P. Office, 1978