

BROTE DE PARALISIS EN MARRUECOS DEBIDA AL ENVENENAMIENTO POR ORTOFOSFATO DE CRESILO

Honor V. Smith¹ y J.M.K. Spalding¹

El 25 de septiembre de 1959 viajamos a Marruecos como consultores temporeros de la Organización Mundial de la Salud para ayudar a las autoridades sanitarias marroquíes en la investigación de un brote de enfermedad paralizante de origen desconocido. Se está preparando una descripción completa del brote en colaboración con nuestros colegas de Marruecos, pero en vista de los recientes artículos publicados en periódicos, puede ser de interés un corto relato de nuestra experiencia personal. Además, los fosfatos de cresilo, que frecuentemente incluyen el ortofosfato de cresilo (OFC), tienen muchas aplicaciones industriales porque son altamente termoestables y también importantes plastificantes. Aunque el OFC es famoso entre los usuarios industriales por su toxicidad y se utiliza solamente con precauciones estrictas, no debe olvidarse la posibilidad de envenenamiento.

Cuando llegamos a Marruecos las autoridades sanitarias marroquíes ya habían recogido gran cantidad de información epidemiológica y estadística, la cual fue puesta a nuestra disposición en Rabat, capital administrativa de Marruecos, donde montamos nuestro lugar de trabajo.

EPIDEMIOLOGIA

A continuación aparece un resumen de la información que nos fue proporcionada.

1. Los primeros casos aparecieron entre el 31 de agosto y el 2 de septiembre. A continuación, la incidencia subió a tal punto que, entre el 18 y el 24 de septiembre, se notificaban diariamente de 200 a 300 nuevos casos. Para el 2 de octubre, fecha en que abandonamos Marruecos, se conocían más de 2.000 casos y era evidente que se presentarían más.

2. El brote se centró en Meknes y los poblados vecinos, especialmente Sidi Slimane, Sidi Kacem,

y Khemisset. De los pocos enfermos atendidos en otros lugares, casi todos habían estado recientemente en Meknes; un hombre desarrolló la enfermedad en Marrakesh 14 días después de abandonar Meknes.

3. Dentro de la misma ciudad de Meknes, la distribución de casos variaba marcadamente de distrito en distrito. No se observó ningún caso entre los europeos y judíos, ni entre los musulmanes más acomodados, aunque hubo una excepción (un hombre que había adoptado las costumbres de la vida musulmana). Los casos estaban concentrados en áreas bien definidas de la periferia de la ciudad, donde vive la población musulmana más pobre. No obstante, incluso en estas áreas la distribución no era uniforme dado que la mayoría de los más pobres entre los pobres no contraían la enfermedad.

4. Ambos sexos y todas las edades eran susceptibles a la enfermedad, pero la mayor incidencia se encontraba entre mujeres y hombres adultos y entre los niños de más edad, en ese orden. Cuando había más de un caso en la misma familia, estos aparecían con intervalos de cuatro a cinco días.

5. Desde el 14 al 18 de septiembre, más de un cuarto de millón de personas visitaron Meknes y su vecindad para celebrar la fiesta del nacimiento del Profeta. Según los datos obtenidos, ninguno de los visitantes desarrolló la enfermedad en Meknes o después de partir. Cabe destacar que tales visitantes en general llevan consigo su propia comida.

6. Una compañía de 100 soldados estuvo estacionada en Meknes durante el brote. Solo dos de ellos desarrollaron la enfermedad, y ambos, curiosamente, tenían la costumbre de comer en la ciudad y no en los barracones. Asimismo, no se observó ningún caso en la cárcel de Meknes, pero algunos detenidos desarrollaron la enfermedad al cabo de unos días después de su liberación.

DESCRIPCION CLINICA

En el caso típico, la enfermedad se iniciaba con dolores y molestias en las pantorrillas, seguidos por parestesia y pérdida de sensación super-

Fuente: *Lancet II*: 1019-1021, 1959.

¹Departamento de Neurología, Hospitales de Oxford.

Nota del editor: Se omitió el mapa del área afectada que aparecía en el original.

ficial en manos y pies. Después de uno o dos días las molestias sensitivas disminuían a veces hasta desaparecer, y casi al mismo tiempo aparecía debilidad motora que afectaba primero a los músculos de dorsiflexión y lateralización del pie, y poco después a los músculos de las pantorrillas, más tarde era frecuente que se afectaran también los músculos de la mano. Solo se ingresaron en hospital los casos más graves, y las personas no hospitalizadas que padecían la enfermedad se podían identificar fácilmente por su andar desgarrado, levantando demasiado los pies.

Al examinar todos los movimientos voluntarios por debajo de la rodilla se observó que se habían perdido y, aunque en casos excepcionalmente graves los músculos del muslo e incluso los de la cintura pelviana pudieran estar afectados, a menudo era sorprendente la brusquedad con que se detenía la debilidad a nivel de las articulaciones de la rodilla. Las manos podían estar exentas, aunque con mayor frecuencia había una debilidad obvia de los músculos intrínsecos de la mano, la cual se desarrollaba algunos días después de la debilidad de las extremidades inferiores. La atrofia muscular no era evidente, pero ningún enfermo de los que examinamos llevaba paralizado más de tres semanas. Normalmente se conservaban los reflejos tendinosos de las extremidades superiores y, como se podía esperar, los reflejos aquileos estaban en general disminuidos o ausentes, aunque a veces era sorprendente que incluso en casos de debilidad grave podían obtenerse reflejos aquileos. Los reflejos rotulianos eran habitualmente exagerados, en contraste con la atrofia distal de tipo predominantemente neuronal-motora-inferior. Los reflejos superficiales eran normales con excepción de los reflejos plantares, que lógicamente estaban ausentes cuando se paralizaba el movimiento de los dedos del pie.

Los signos de enfermedad general eran infrecuentes. Sin embargo, aproximadamente la tercera parte de los enfermos habían tenido diarrea recientemente. Algunos habían padecido una ligera fiebre intermitente y algunos una bradicardia de corta duración, la cual se observó pocos días después del ingreso al hospital. Todas las investigaciones rutinarias dieron resultados negativos, incluyendo el análisis del líquido cefalorraquídeo y de sangre.

El cuadro, por tanto, era esencialmente el de una neuritis aguda periférica, en la cual la dis-

tribución de la debilidad era fundamentalmente distal. Además, había signos menos llamativos de una lesión neuronal motora superior.

ETIOLOGIA

Hubo división de opiniones sobre si la enfermedad se debía a infección o envenenamiento.

Infección. Había fuertes argumentos *a priori* para sugerir la infección como causa, probablemente por un virus. Entre estos estaban la aparición de algunos casos, seguidos al cabo de dos o tres semanas por un brote explosivo; el hecho de que afectara a los pobres, cuyo modo de vida favorece la propagación de las infecciones a través de heces, secreciones nasofaríngeas, o insectos vectores, y la aparición de la enfermedad en una persona 14 días después de que abandonara Meknes. No obstante, si se trataba de una infección, tenía que ser una no identificada anteriormente y además debía tener una alta tasa de casos clínicos entre la población susceptible. Estas consideraciones hicieron difícil de explicar la distribución de los casos.

Envenenamiento. La teoría tóxica se apoyaba en el hecho de que ciertos venenos pueden producir neuritis periférica, aunque en su contra estaba la distribución, diseminada y la evolución de la epidemia en pocas semanas. Además, según se sabía, no había tenido lugar ningún cambio importante en el modo de vida de la población de Meknes, ni tampoco este difería de modo esencial del de los habitantes de otras ciudades.

DESCUBRIMIENTOS

Una visita a Meknes nos convenció de que la teoría infecciosa era insostenible.

En Borj Moulay Omar, un suburbio de Meknes en el cual el nivel de vida es bajo, tanto los sectores pobres como los más pobres de la población están tan íntimamente mezclados que era imposible concebir que una infección pudiera atacar a unos y no a otros. Igualmente era imposible imaginar que un sector pudiera reaccionar a una infección como una "población virgen", mientras que el otro lo hiciera como una comunidad inmune. Finalmente, las condiciones antes mencionadas, que favorecen la propagación de una infección, afectaban más a los más pobres, entre quienes la incidencia era más baja. Esta opinión se vio confirmada por la au-

sencia de la infección entre los visitantes de Meknes durante la fiesta. Si estos visitantes, procedentes de todas partes del país, hubieran estado expuestos a una enfermedad altamente infecciosa, habrían contraído la enfermedad o actuado como portadores cuando volvieron a sus lugares de origen. Tanto si el período de incubación fuera de cuatro a cinco días (el más corto posible) o de 14 días (el más largo), habrían aparecido nuevos casos para entonces en distintas partes del país; tales casos no se observaron.

En contraste, la teoría tóxica recibió un apoyo total.

El médico responsable de los dispensarios de Meknes nos informó que poco antes había visto muestras de aceite comestible tan oscuras como un aceite usado de motor y que algunos enfermos creían que ese aceite era el responsable de la enfermedad. Una familia había tenido tantas sospechas que dio alimentos cocinados con este aceite a su perro. Al no mostrar el perro ningún indicio inmediato de enfermedad, ellos mismos ingirieron los alimentos; al cabo de algunos días, tanto la familia como el perro estaban afectados.

Después de abandonar Borj Moulay Omar, visitamos un distrito de la Medina—antigua ciudad árabe habitada principalmente por árabes de la clase artesana—donde había tenido lugar un brote grave pero marcadamente circunscrito. En una tienda de comestibles de este distrito, encontramos y compramos una botella de color, llena en sus tres cuartas partes con un aceite muy oscuro, con etiqueta de una marca comercial barata de aceite de oliva. En la misma tienda, así como en otras de la vecindad, se localizaron otras botellas de vidrio transparente con el mismo nombre comercial y cuyo contenido era aceite del color amarillo normal. Mientras tanto, las autoridades sanitarias habían investigado la fabricación y distribución de aceites comestibles en Meknes y habían descubierto que el mismo mayorista suministraba aceite a todas las áreas afectadas. Finalmente, las personas interrogadas afirmaron que el aceite oscuro se había puesto a la venta solo durante el pasado mes.

Así pues, había fuertes evidencias de que al menos una partida de aceite de cocinar había sido contaminado y era la causa del brote; supusimos que el contaminante era un aceite mineral. En primer lugar, el cuadro clínico correspondía al descrito en los brotes de envenenamiento por OFC observados en Alemania y Suiza después de 1939 y en los Estados Unidos

de América antes de la guerra, y el OFC se añade a ciertos aceites con propósitos especiales. En segundo lugar, esta hipótesis explicaba la distribución del brote; las personas acomodadas podían comprar mejores marcas de aceite, mientras que los muy pobres no podían comprar ningún tipo de aceite; también explicaba la inmunidad absoluta de los judíos, que tienen su propio mercado, y la extraordinaria inmunidad de los visitantes de la fiesta de Meknes, ya que en general ellos llevaron su propia comida. Finalmente, el período durante el cual el aceite oscuro había estado a la venta correspondía precisamente con el período del brote.

Se analizó el aceite comprado en la tienda de comestibles de la Medina de Meknes y otras muestras de aceites de "oliva" comprados tanto en los distritos afectados como en los no afectados. Antes de marcharnos, el Instituto de Higiene de Rabat había demostrado la presencia de fosfatos y cresoles. Una prestigiosa empresa industrial de ese país, con conocimientos especializados en aceites, amablemente sometió las muestras a otros exámenes. Esta empresa demostró que el aceite de "oliva" comprado en la Medina de Meknes contenía aproximadamente un 33% de aceite vegetal y, para nuestra gran sorpresa, no contenía aceite mineral. A continuación, la empresa mostró que el aceite tóxico era un lubricante artificial que contenía casi un 3% de fosfatos de cresilo mezclados, principalmente los derivados meta- y para-. Estos aceites se sintetizan para resistir las altas temperaturas a las cuales se exponen los aceites utilizados para lubricar los turborreactores. Son muy caros, pero a medida que se cambia el diseño de motores y progresa la ciencia de la lubricación, los aceites periódicamente quedan obsoletos y tienen bajo precio. La empresa consiguió identificar la especificación bajo la cual se fabricó el aceite y se trataba de una que ya no estaba vigente. Los fosfatos de cresilo se obtienen como una mezcla de derivados orto-, meta- y para-; pero, puesto que los peligros de los derivados orto- son bien conocidos en la industria, los fabricantes los eliminan en lo posible.

DISCUSION

Los ortofosfatos de cresilo son altamente tóxicos para el sistema nervioso. El tri-ortofosfato de cresilo, aunque no es en modo alguno el de-

rivado más tóxico del grupo, es el más conocido y se lo consideró responsable del gran brote de parálisis en los Estados Unidos de América a principios del decenio de 1930. En ese entonces, la enfermedad recibió el nombre de parálisis de Jake debido a que el OFC estaba presente en un refresco llamado "Ginger Jake" o "Jamaica Ginger".

El cuadro clínico de envenenamiento por ortofosfato de cresilo está bien documentado (1-3) pero no se sabe mucho sobre su patología, al menos en el hombre, porque incluso en casos graves, la mortalidad es notablemente baja. En el brote marroquí, el cuadro clínico era característico, y estamos de acuerdo con Burley en que debe ser virtualmente patognomónico. Hasta el momento de nuestra visita nadie había muerto de la enfermedad, y desde entonces tampoco se ha notificado ninguna muerte.

El pronóstico depende de la gravedad de la parálisis. Los enfermos con solo debilidad distal se recuperan bien, pero normalmente tardan al menos un año en hacerlo. Los que padecen además debilidad de los músculos proximales se recuperan parcialmente y aquellos con signos marcados de lesión de la médula espinal habitualmente quedan incapacitados de modo permanente. En el brote ocurrido en Suiza (2), la ingestión de una sola dosis fuerte provocó un envenenamiento muy grave que produjo una incapacidad permanente en el 25% de los enfermos. No obstante, en el brote marroquí, trazas de OFC fueron ingeridas durante un período de muchos días y, afortunadamente, casi todos los casos que vimos eran leves; por lo tanto, con

toda probabilidad al cabo de un año la gran mayoría de las personas afectadas estará en una fase avanzada de recuperación.

RESUMEN

Se da una descripción personal de una misión en Marruecos como consultores de la OMS para ayudar a investigar un brote de parálisis. Se habían presentado 2.000 casos antes que abandonáramos Marruecos y el brote continúa. Se comprobó que la causa era envenenamiento por ortofosfato de cresilo, presente en un aceite lubricante vendido como "aceite de oliva". El aceite lubricante era artificial y sintetizado para resistir las altas temperaturas de los motores de aviones turbo reactores.

AGRADECIMIENTO

Queremos expresar nuestra gratitud a los médicos de los servicios administrativos y clínicos de Marruecos por su cooperación durante nuestra visita. La empresa industrial que realizó el análisis quiere permanecer en el anonimato, pero agradecemos a su personal de investigación su inestimable trabajo.

Referencias

- (1) Burley, B. D. *JAMA* 98:298, 1932.
- (2) Hunter, D. *The Diseases of Occupations*. Londres, 1955.
- (3) Jordi, A. U. *J Aviation Med* 23, 623, 1952.