



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

11233
Zej.
8

Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores

Hospital General Centro Médico Nacional
I. M. S. S.

CAMBIOS ESTRUCTURALES EN EL
ENCEFALO DE LA RATA EXPUESTA
A GAS BUTANO

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de

NEUROLOGO

Presenta

HUGO ALFREDO ORDOÑEZ SARG



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

Febrero 1985



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCION

El sistema nervioso ha estado expuesto a través del tiempo a un gran número de sustancias químicas capaces de inducirle cambios reversibles e irreversibles. El sitio y tipo de la lesión dependerán del agente y la forma en que el ser humano se expone a él.

El hombre prehistorico estaba en contacto únicamente con las toxinas naturales de bacterias, plantas y animales. Dentro de las toxinas bacterianas estaba la tetanospasmiⁿ (1-2) la del botulismo (3-4-5), y la de la difteria (6). Como fuente de alimentación estaba la arveja *Lathyrus Sativus* (24) que debió haber sido una causa frecuente de una enfermedad similar a la Esclerosis Lateral primaria (Latirismo) (25). A lo largo de la historia de la humanidad y aún hoy, está toxina es responsable de cientos de casos de paraparesia espastica en la India y Etiopía. Las toxinas animales afectan al hombre ya sea a través de la alimentación (Saxitoxina, tetradoxina, ciguatoxina) (12-23), mordeduras (veneno de serpientes) (12-13-23) o picaduras (abejas, escorpiones) (23).

Con el descubrimiento de la fermentación, y consecuentemente el alcohol etílico y del metílico (7-9) se agrega-

ron éstas a la lista creciente de sustancias potencialmente neurotóxicas a las que se encuentra expuesto el ser humano. Representa actualmente el abuso del alcohol una de las causas principales de enfermedad tóxica del S. N. C.

Con el desarrollo de la minería el hombre inicia un proceso continuo de purificación y concentración de sustancias químicas que le son de utilidad en el medio doméstico y social; algunas de estas neurotóxicas. El plomo⁽⁸⁾ por ejemplo que se utilizó en muchas culturas antiguas en la confección de joyas y para recubrir tuberías de agua, también fué utilizado por los Romanos y Mexicanos para la fabricación de recipientes para beber líquidos. Como consecuencia, el saturnismo debe haber sido en la antigüedad, una causa frecuente de padecimientos neurológicos como lo sigue siendo en nuestros tiempos; especialmente entre los niños que llegan a ingerir pinturas que contienen plomo.

La revolución industrial aumentó considerablemente la cantidad de sustancias neurotóxicas que se pusieron en contacto con el hombre.

De esta manera, el hombre se encuentra diariamente expue

to en sus centros de trabajo, a sustancias químicas que se absorben por la piel o penetran a los pulmones llegando a causar enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

Algunas de estas sustancias son neurotóxicas utilizadas en la guerra (TNT, "gases neurotóxicos"). Otras fueron desarrolladas inicialmente como pesticidas (organocloruros y organofosfatos) (17-18) y ahora son utilizados en grandes cantidades en la agricultura, pudiendo llegar de esta manera a contaminar los alimentos.

Las sustancias químicas neurotóxicas son utilizadas como materia prima en la industria (tricloroetileno) (13) como compuestos purificados para uso comercial (metilbromo) (13) como constituyentes de pinturas (cadmio, tolueno) y otros productos domésticos tales como raticidas (talio) (10-11) escabicidas (lindano) (13). Otras sustancias químicas potencialmente neurotóxicas se utilizan en la preparación de algunos alimentos (glutamato monosódico) y en suplementos dietéticos (vitamina A).

Podemos agregar a la larga lista de sustancias neurotóxicas el consumo y abuso de medicamentos y drogas, entre estas últimas, los alucinógenos (LSD) (22), y los narcóticos (opíaceos), y los estimulantes (anfentaminas), y

varios solventes (oxido nitroso, tolueno, gasolina) (21) y que son causantes de disfunción cerebral y capaces de producir lesiones neurológicas como mielopatía, atexia o neuropatía. Más comunes son los efectos tóxicos de medicamentos como las drogas psicoterapéuticas (fenotiazinas, antidepresivos triciclicos, inhibidores de la MAO y disulfiram) (26-28) antiepilépticos (fenitoina), antiparkinsonicos (L-dopa) y algunos tranquilizantes y sedantes menores como las benzodiazepinas.

Por último hay que mencionar las propiedades tóxicas agudas de algunos medicamentos, como los barbitúricos y otras sustancias neurotóxicas como el arsenico, monoxido de carbono, talio, cianuro que han sido utilizados a lo largo de la historia con fines suicidas y homicidas, así como los medicamentos utilizados para el tratamiento de las neoplasias malignas (metrotexate, vincristina, ciclofosfámidá, fluoroacilo) y así mismo antibioticos extensamente utilizados para el tratamiento de las enfermedades infecciosas (27).

OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

Describir los cambios histopatológicos en el cerebro de las ratas muertas posterior a la exposición masiva a gas

butano.

TIPO DE ESTUDIO.

Experimental en animales.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

El Sistema Nervioso Central (SNC) puede ser dañado por reducción en el aporte de oxígeno. Esta reducción puede ser de tres tipos: Anoxia anémica, anoxia isquémica y anoxia anóxica, obedeciendo cada una de ellas a distintas causas (33).

La noxia anóxica definida como insuficiente oxígeno que llega a la sangre (33) puede deberse a una baja tensión de oxígeno en el ambiente (por ejemplo: grandes alturas), alteraciones en la membrana alveolocapilar (por ejemplo: enfermedad pulmonar obstructiva crónica), o desplazamiento del oxígeno por otro gas (por ejemplo: nitrógeno).

Este insuficiente oxígeno que llega a la sangre puede ocurrir de manera aguda o crónica (33-31).

Las alteraciones estructurales en el encefalo en los casos agudos se caracterizan por un aspecto congestivo dado por dilatación venosa y capilar de la meninges y el cortex dándole una coloración lila característica, tanto del manto cortical como de estructuras profundas (32), así

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

mismo también se describen hemorragias perivasculares pre dominando en la substancia blanca y el cuerpo caloso.

En los casos de instalación crónica o subagudas se puede observar desaparición neuronal con proliferación capilar y gliosis, (32) así mismo están descritos focos necróticos que determinan cavitaciones o zonas de proliferación glial astrocitaria.

Se considera al monóxido de carbono como mielinolítico primario. Sin embargo esta desmielinización se observa en otros tipos de anoxia. Así como en la hipoxia tisular secundaria a oclusión vascular se aprecia infarto perivascular con pérdida de mielina más no se ve desmielinización, también está descrito edema cerebral.

El gas butano está formado predominantemente por hidrocarburos volátiles, gases inertes y de baja toxicidad, no contiene monóxido de carbono a menos que este contaminado o sea quemado con insuficiente oxígeno, (13) es el principal constituyente del gas embotellado para uso doméstico e industrial en ciudades como México, D. F.

Las alteraciones estructurales en el encéfalo en los casos de anoxia han sido descritos previamente, (31-32) sin embargo hay muy poca importancia sobre los hallazgos en

los encéfalos expuestos a gas butano únicamente. La revisión de la literatura médica y toxicológica nos permitió descubrir que se desconoce el metabolismo del gas butano así como la dosis letal media y lo más importante para - nuestro estudio; los cambios estructurales en el organismo especialmente a nivel de SNC.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Hemos podido observar como una creciente cantidad de personas se ven expuestas a gases tóxicos, mismos que producen desde alteraciones imperceptibles, hasta la incapacidad permanente con secuelas a distintos niveles de la economía hasta la muerte. Esta se puede presentar en forma aguda o después de un curso prolongado y tórpido.

Consideramos entonces importante diseñar este modelo experimental para poder describir las alteraciones en el SNC secundarias a exposición masiva a gas butano.

HIPOTESIS.

Si el gas butano en un ambiente cerrado sustituye al oxígeno ambiental los cambios estructurales en el encéfalo de la rata serán similares a aquellos resultantes de anoxia anóxica.

MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron los encéfalos de 20 ratas, 10 expuestas uni
camente a gas butano y 10 privadas de oxígeno.

El estudio se realizó en la Unidad de Cirugía Experi-
mental del Centro Médico Nacional, y el material así obteni-
do se estudio y analizó en el Departamento de Neuropatolo-
gía del Hospital General del Centro Médico Nacional. El
patologo no tuvo conocimiento si los cerebros analizados
fuerán de animales fallecidos por intoxicación con gas bu-
tano o simplemente por falta de oxígeno.

Se seleccionaron ratas adultas jóvenes de raza Long Evans,
Macnos con edades oscilantes entre los 2 y 3 meses.

Dentro de una cámara de acero de cierre hermético, con ca-
pacidad para 7,238 ml. de gas, fueron colocadas en grupos
de 5 cada uno, tanto las expuestas a gas como aquellas -
privadas de oxígeno.

Divididos en dos grupos denominados A y B. Siéndo el gru-
por A el de los expuestos a gas, y el grupo B los priva-
dos de oxígeno.

Los encéfalos así obtenidos fueron colocados en formol al
10% se les realizaron cortes en sentido coronal con un es-
pesor de 1 - 2 mm., en las regiones frontal prequiasmáti-
ca, región quiasmática, y a nivel occipital interesando

tallo cerebral en este último corte. Se realizaron Tinciones de Hematoxilina Eosina, Bodian y Lugol Fast Blue. Se estudiaron macro y microscópicamente los cerebros de 2 grupos de ratas constituidos cada uno por 10 especímenes que se denominaron A y B. Se incluyeron cortes de hemisferios cerebrales, diéncéfalo, tallo cerebral y cerebelo, de todos los cerebros y se les practicaron tinciones de H. E., Luxol Fast Blue y Bodian.

Los cambios microscópicos observados con H. E. son similares en ambos grupos y consisten en: retracción del citoplasma y picnosis nuclear en las neuronas corticales, de los hemisferios cerebrales, en el cerebelo a esta alteración neuronal se agrega despoblación multifocal de la capa de células de Purkinje. En el tallo cerebral (protuberancia anular predominantemente) hay ligera espongirosis de la sustancia blanca.

Con las tinciones de Luxol Fast Blue 4 casos del grupo A y en 5 del grupo B, se observaron pequeñas áreas de desmielinización en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales.

Con la tinción de Bodian se comprobó la preservación de los axones en los cortes analizados, salvo en las áreas

desmielinizadas, en donde los axones son escasos y los que persisten muestran irregularidades en su grosor.

CONCLUSIONES.

- No hubo diferencias estructurales en ninguno de los dos grupos tanto en las expuestas a gas butano, como en - aquellas privadas de oxígeno.
- Las alteraciones observadas en ambos grupos fueron similares tanto en extensión como en características. Lo que nos hace suponer que el gas butano no es Neurotoxico primario, y que las alteraciones que se puedan observar serán secundarias a hipoxia hipoxica, o sea que el gas a través de desplazar el oxígeno del ambiente, conduce a hipoxemia con las consecuentes alteraciones ya descritas.
- Las alteraciones más importantes fueron, despoblación neuronal. Desmielinización y Edema Cerebral.
- Extrapolando los hallazgos descritos se justifica la - utilización de agentes antiedema como los esteroides tanto para la desmielinización como para el Edema Cerebral en el manejo de esta patología.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- KERR, JH, TRAVIS, KW, OROURKE, RA. ET AL: Autonomic Complication in severe case of tetanus. Am. J. Med. 57: 303, 1974.
- 2.- SAL TISI, S HAKIN, RN, PEARCE, J: Ophthalmoplegia tetanus. Brit. Med. J. 1 (6007); 437, 1976.
- 3.- JENZER G, MUMENTHALER M, LUDIN HP, ET AL: Autonomic dysfunction in botulism B; a clinical report. Neurology 25:150, 1975.
- 4.- CHERRINGTON M, GINSBERG S; Type B botulism; neurophysiologic studies. Neurology 21; 43; 1971.
- 5.- CHERRINGTON M, RYAN DN: Treatment of botulism with guanidina; Early neurophysiologic studies. New Engl. J. Med. 282; 195, 1970.
- 6.- PAPPENHEIMER AM, GILL DM, Diphtheria. Science 182; 353. 1973.
- 7.- RAYMOND ADAMS MA. MD. Alcohol and alcoholism. Principles of neurology. Second Edition. Mc Graw Hill Book Company Chapter 40; Pag: 746-752.
- 8.- RAYMOND ADAMS. MA. MD.: Disorders of the nervous system due to drugs and other chemical agents. Principles of neurology. Mc Graw Hill Book company. chapter 41; pag: 763.

- 9.- MATTI HILLBOM, MD and MARKKU KASTLE MD, Ethanol intoxication: A risk factor for ischemic brain infarction in adolescents and young adults. Stroke, vol 12 no 4 1981.
- 10.- Intoxicacion por talio, Tratamiento con D-penicilamina. Rev. Med. del IMSS (Mex) 18; 211, 1979.
- 11.- DENNIS F. THOMPSON, Managemente of thallium poisoning. Clinical toxicology 18, (8) pp. 979-990, 1981.
- 12.- POISONIG, Jay Arena, MD 1979 Pag. 625.
- 13.- CASAPETT AND DOULLS. Toxicology. Second edition. 1980 cap. 21, pag. 567.
- 14.- DAVENPORT, JJ, FARRELL, DF AND SUMI SM: Giant axonal neuropathy caused by industrial chemicals. Neurology, 26, 919-923, 1975.
- 15.- PLUM, FOSNER, JB AND HAIN RI. Delayed neurological deterioration after anoxia. Arch. Intern. Med. 110, 18-25, 1962.
- 16.- WINTER PM, MILLER JN,: Carbon monoxide poisoning. JAMA, 236: 1502. 1976.
- 17.- MILBY TH. Prevention and management of organophosphate poisoning. JAMA. 216: 2131, 1971.
- 18.- WYCKOFF WET AL: Diagnostic an therapeutics problems of parathion poisoning. Ann. Intern. Med. 68: 875, 1968.
- 19.- FLEDMAN RG ET AL: Perpheral neuropathy in arsenic

- smelter workers. Neurology 29: 939, 1979.
- 20.- JENKINS RB: Inorganic arsenic and the nervous system.
Brain 89: 749, 1966.
- 21.- LE QUESNE PM: Toxic substances and the nervous system;
the rols of clinical observations. J. Neurol. Neuro-
surg, and Psychiatr. 44: 1, 1981.
- 22.- ALTURA. BT. ALTURA BM.: Phencyclidine, Lysergic acid
diethylamide and mescaline: Cerebral artery spasms
and hallucinogenic activity. Science. 212:1051, 1981.
- 23.- HOREN WP: Insect and scorpion sting. JAMA, 221:894,
1972.
- 24.- CULEBRAS A. Chick pea and neurolathyrism (Letter).
Neurology (Mineap) 29 (3) 424, Marz. 1979.
- 25.- STRIEFLER MD,M, Sc DAN,F,COAN, MD, ASAD, HIRANO, AND
ELIAS SHULJMAN. MD, The central nervous system in a
case of neurolathyrism. Neurology 27, 1178-1977.
- 26.- GOODMAN AND GILMAN. Las bases farmacologicas de la
terapeutica. Edit. Panamericana 1982.
- 27.- SHARON R. SNAVELY. MD; and GLENN R. HODGES MD. The
neurotoxicity of entibacterial agents. Annals of inter
nal medicine, 1984, 101: 92-104.
- 28.- HERMAN C.B. DENBER: Manual de psicofarmacología clíni-
ca. Paidós. 1980.

- 29.- ASTRUP. P. Some physiological and pathological effects of moderate carbon monoxide exposure. Br. Med. J. 1972, 4: 447-452.
- 30.- JACKSON DL. MENGES H.: Accidental carbon monoxide poisoning JAMA 1980: 243: 772-774.
- 31.- PLUM. F. POSNER. JB. HAIN RH: Delayed neurological deterioration after anoxia. Arch. Intern. Med. 1962: 110: 56-63.
- 32.- R. ESCOUROLLE. J. POIRIER. Manual de neuropatología. cap. VIII. Pag. 145-158- 1978.
- 33.- FRED PLUM. JEROME B. POSNER. Estupor y coma, segunda ed. cap. IV, Pag. 207-353.