



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

"CONCENTRACIONES SANGUINEAS DEL THINNER Y DE SUS COMPONENTES DETERMINADOS POR CROMATOGRAFIA DE GASES EN RATAS DE DISTINTAS EDADES SOMETIDAS A INHALACIONES UNICAS Y REPETIDAS DEL DISOLVENTE".

T E S I S

Que para obtener el título de:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a :

MARIA ANTONIETA GIMENEZ ZAMUDIO

1978



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.

J U R A D O

PRESIDENTE	IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA
VOCAL	MA DEL CONSUELO HIDALGO MONDRAGON
SECRETARIO	RODOLFO RODRIGUEZ CARRANZA
1er. SUPLENTE	VICTOR M CORONADO BRAVO
2o. SUPLENTE	MARTHA MEDINA JIMENEZ

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA, FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
Y
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES, FACULTAD DE QUIMICA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

SUSTENTANTE	MARIA ANTONIETA GIMENEZ ZAMUDIO
ASESOR	RODOLFO RODRIGUEZ CARRANZA

A MIS PADRES "CARLOS Y AURORA" POR SU IN-
GOTABLE CARIÑO Y APOYO.

"A TODOS MIS MAESTROS, MUY ESPECIALMENTE AL DR. RO
DOLFO RODRIGUEZ CARRANZA (ASESOR DEL PRESENTE ESTU
DIO) Y AL DR. MARTE LORENZANA JIMENEZ".

QUISIERA EXPRESAR MI MAS SINCERO AGRADECIMIENTO AL
DR. ARMANDO MANJARREZ M. AL Q. HUMBERTO GOMEZ R. Y
AL Q. SANTIAGO CAPELLA V. POR SU VALIOSO ASESORA--
MIENTO EN LOS ESTUDIOS CROMATOGRAFICOS DEL PRESEN-
TE TRABAJO.

I N D I C E

Introducción	1
1. Física y química de los disolventes orgánicos	3
2. Epidemiología	11
3. Efectos de la inhalación de disolventes orgánicos en el hombre y en los animales	16
4. Objetivos	19
Métodos y Resultados	21
1. Identificación y cuantificación de los componentes de una muestra comercial de "thinner".	21
2. Cálculos de la concentración del disolvente a que fueron expuestos los animales incluidos en los experimentos descritos en las secciones posteriores.	23
3. Determinación de las concentraciones sanguíneas del "thinner" y de sus componentes en animales de distinta edad expuestos una sola vez al disolvente.	28
4. Determinación de las concentraciones sanguíneas del "thinner" y de sus componentes en animales de distinta edad expuestos en repetidas ocasiones al disolvente.	37
Discusión	44
Referencias Bibliográficas	51

I N T R O D U C C I O N

El abuso de disolventes orgánicos representa uno de los desafíos más significativos a la investigación sobre farmacodependencia y a la medicina preventiva y curativa. Se sabe de la existencia de este problema desde hace mucho tiempo, sin embargo, inexplicablemente no se le había tomado en cuenta hasta el momento en que los estudios epidemiológicos señalaron la elevada incidencia de esta práctica. Estos estudios indicaron que a menudo los disolventes orgánicos son las primeras sustancias que usan los individuos para producirse alteraciones de la conciencia. Los mismos estudios señalaron que los abusadores de disolventes orgánicos son individuos muy jóvenes con edad promedio de 14 años (25). Los resultados de otros estudios mostraron la existencia de alteraciones morfológicas y funcionales muy severas, hecho que demuestra las graves consecuencias del abuso de estas sustancias (31, 34).

La falta de interés en el problema tiene varias explicaciones. Una de ellas es la actitud despectiva de

la población hacia este tipo de farmacodependientes. En general, se considera que el empleo de estos fármacos es en extremo degradante y, asimismo, los propios abusadores consideran a estas sustancias de tercera o cuarta categoría. Otra fue la creencia generalizada de que el problema se refería exclusivamente a la inhalación de cementos. -- Ahora se sabe que se abusan una gran variedad de sustancias volátiles que están disponibles para usos muy diversos. Finalmente, otra explicación para la falta de atención a este problema fue la aceptación de que muchas de estas sustancias eran poco tóxicas y sus efectos poco severos. Tal aceptación se derivó del estudio de sus efectos agudos. Recientemente se ha demostrado que sus efectos -- más graves se presentan con la exposición a largo plazo.

El tema que nos ocupa es de gran importancia en nuestro medio ya que se ha demostrado su incremento notable en el curso de los últimos veinte años y actualmente el -- abuso de inhalantes es sólo menos frecuente que el abuso -- del alcohol y la marihuana. Asimismo, de todos los inhalantes disponibles, el "thinner" es el disolvente orgánico de mayor abuso (25).

1. FISICA Y QUIMICA DE LOS DISOLVENTES ORGANICOS

Los disolventes orgánicos son líquidos con propiedades para disolver o dispersar sustancias de naturaleza orgánica, normalmente insolubles en agua (1). Son ampliamente utilizados en la elaboración de numerosos productos industriales como pinturas, barnices, pegamentos, plásticos, gomas, hules, colorantes, etc.; diversos productos de uso doméstico como crema para el calzado, rodenticidas, cera para piso, barnices para uñas, lacas para el pelo, desodorantes, etc. También se les utiliza en laboratorios químicos, médicos y de investigación.

Los disolventes pueden ser usados en forma individual o como componentes de diferentes tipos de mezclas, obteniéndose formulaciones en las que cada componente o grupo de componentes tienen un fin determinado. En las formulaciones se distinguen funciones concretas de cada componente, catalogándose, dichos componentes -- en: disolventes activos, co-disolventes, disolventes latentes y diluyentes. Los disolventes activos tienen como función disolver las sustancias, determinando la viscosidad, el contenido de sólidos en la disolución y la velocidad de evaporación. La actividad del disolvente ante el soluto es una función de la polaridad de ambos. Los co-disolventes y disolventes latentes no son por sí mismos disolventes, sin embargo, al combinarse con un disolvente activo, cada uno actúa poderosamente: aumenta el volumen de la mezcla sin pérdida del poder disolvente, incrementándose la tolerancia de

los activos ante los diluyentes. Los diluyentes no tienen ningún efecto disolvente y en la mayoría de los casos se usan para controlar los costos. El comportamiento de un disolvente como componente activo, latente o diluyente depende del soluto (1).

Las propiedades físicas más importantes a considerar son - las siguientes:

a) Polaridad. Indica que los centros de carga eléctrica positiva y negativa en la molécula no coinciden, encontrándose separados -- por una distancia determinada; la molécula, por tanto, constituye un dipolo. La causa de la polaridad puede ser una distribución de sigual de los electrones, debido a las características de los átomos que se unen (2). Todas las moléculas asimétricas y con distintos grupos funcionales orgánicos, en general, son polares, y por - el contrario, las simétricas son moléculas no polares (3). Un índice de la polaridad del disolvente es su constante dieléctrica -- (1). Las sustancias tienden a disolverse en disolventes de polaridad semejante, por lo que los compuestos polares se disolverán - en disolventes polares, los no polares en disolventes apolares y - las sustancias de polaridad media en disolventes de polaridad media. La polaridad de las sustancias aumenta en disolventes polares (4).

b) Calor latente de evaporación. Es la cantidad de calor requerida para convertir una unidad de peso de la sustancia de líquido a

vapor en el punto de ebullición y varía con la presión atmosférica (5). Es necesario suministrar más energía para evaporar los líquidos polares que los no polares, lo cual indica que el calor latente de evaporación de una sustancia fuertemente polar es siempre más elevado que el de una no polar (3).

c) Presión de vapor. Cuando se coloca en un recipiente cerrado un producto líquido, rápidamente se establece un equilibrio entre las moléculas que escapan del líquido y las moléculas que vuelven a él. El equilibrio se establece en el momento en que vuelven al líquido tantas moléculas como escapan de él, y se dice que el vapor que llena el espacio por encima del líquido está saturado. El líquido emite vapores en cantidad suficiente para crear un equilibrio entre la fase líquida y la fase vapor a cada temperatura. -- Presión de vapor es la fuerza que ejerce el vapor por unidad de superficie del recipiente que lo contiene. El fenómeno de emisión de vapores va necesariamente acompañado de absorción de energía, tomándola del medio exterior. Si no se suministra calor, la emisión de vapores provoca que el líquido se enfríe. A medida que aumenta la temperatura de un disolvente orgánico, su presión de vapor aumenta, hasta llegar el momento en que dicha presión es igual a la presión atmosférica y el líquido comienza a hervir (6,7).

d) Velocidad de evaporación. Además de la presión de vapor del líquido, influye extraordinariamente en este fenómeno el calor latente de evaporación, observándose que líquidos con igual presión

de vapor tienen diferentes velocidades de evaporación. Hay que recordar que el calor latente de evaporación es siempre mayor en los cuerpos polares que en los no polares. También es necesario tener en cuenta otros factores como la conductividad calorífica y la velocidad con que las moléculas se alejan de la superficie del líquido, ya que si esta es grande, la velocidad de evaporación será mayor que en el caso contrario (7). Una clasificación de los disolventes con respecto a su velocidad de evaporación es aquella que nos indica el tiempo que tarda en evaporarse un disolvente con respecto a un disolvente de referencia (el más usado es el acetato de butilo asignándosele un valor de 100) (1). Con base a esta escala, los disolventes de evaporación rápida tienen velocidades relativas mayores de 200; los de evaporación media entre 80 y 200 y los de evaporación lenta menores de 80.

e) Punto de inflamación. Es la temperatura a la cual se ha liberado suficiente vapor de un material para propagar una flama sobre su superficie cuando está presente una fuente de inflamación (1).

f) Explosividad. Cuando los vapores de un líquido volátil inflamable se diluyen en cierto volumen de aire existe un intervalo de concentración de estos vapores, en el cual una llama, una chispa eléctrica o cualquier elevación térmica es capaz de provocar una explosión (7).

g) Autoinflamación. Es la temperatura a la cual el disolvente en contacto con el aire se inflama sin la presencia de una chispa o -

flama. Si el líquido se derrama sobre un metal caliente a esta temperatura, o mayor, se incendiará espontáneamente (5). Las temperaturas de autoinflamación suelen oscilar entre 300 y 500°C (7).

h) Peso específico relativo. Es el cociente del peso de un cierto volumen de líquido en examen, comparado con el mismo volumen de agua destilada en las mismas condiciones de temperatura y presión (4°C y 760 mm de mercurio) (7, 8). La densidad de los líquidos disminuye a medida que aumenta la temperatura (7).

i) Viscosidad. Es una propiedad característica de los líquidos que indica la energía del frotamiento y resistencia interna de sus moléculas para oponerse a las deformaciones. Todo líquido viscoso se opone a las fuerzas que tienden a desplazarlo; siendo la unidad de fuerza viscosa el poise, que es la fuerza negativa que se opone a todo desplazamiento molecular bajo el efecto de una fuerza igual a una dina. En los disolventes poco viscosos esta propiedad se expresa en centipoises (7).

j) Poder disolvente. Indica la propiedad de los disolventes de dispersar las moléculas de un soluto o un vehículo causando decremento de la viscosidad (9).

k) Grado de dilución. Representa la máxima cantidad de un diluyente particular, que puede ser añadido a una dilución particular sin que el soluto precipite (10).

- l) Color. Indica la cantidad de impurezas que contiene el disolvente (1).
- m) Índice de refracción. La medida del índice de refracción de un disolvente orgánico constituye un método muy sensible de control de su pureza, ya que bastan pequeñas cantidades de productos extraños para modificar dicha constante. El índice de refracción varía con la temperatura (7).
- n) Olor. Los disolventes que poseen olor fuerte o muy desagradable tienen un consumo mucho menor que aquellos de olor débil o agradable (7).
- ñ) Intervalo de destilación. Mientras más corto sea el intervalo de destilación de un disolvente, más puro será el disolvente (1).

Las sustancias utilizadas como disolventes orgánicos pertenecen a diferentes grupos dependiendo de su composición química:

- a) Hidrocarburos alifáticos. Todos son no polares. Se dividen en alcanos, alquinos, alquenos y sus análogos cíclicos. Los más usados son el hexano y el heptano (1, 11).
- b) Hidrocarburos aromáticos. Son no polares (1). A este grupo pertenecen el benceno y aquellas sustancias semejantes a él en su comportamiento químico (1, 12).
- c) Hidrocarburos terpénicos. Comprenden una serie importante de

substancias que se presentan en la naturaleza como constituyentes de aceites esenciales de varias plantas. Químicamente, los terpenos se consideran polímeros del metil 2-butadieno 1.3, llamado isopreno (C_5H_8) (13).

d) Hidrocarburos halogenados. Productos petroquímicos buenos disolventes de los hules naturales y sintéticos, por lo que tienen aplicación en la industria de los adhesivos (1).

e) Cetonas. En su mayoría son líquidos volátiles que poseen un olor aromático particular. Frecuentemente se disuelven en agua. Son polares y se utilizan como disolventes activos de resinas vinílicas, acrílicas y éteres de la celulosa; poseen un alto grado de dilución (1, 14).

f) Alcoholes. Son productos de la industria petroquímica, aunque el etanol también se obtiene de fermentaciones. Todos ellos son compuestos polares cuya propiedad de disolventes latentes les da especial importancia en la industria de los recubrimientos orgánicos (1).

g) Eteres. De estos productos de la petroquímica los más utilizados en la industria son los éteres glicólicos, conocidos comercialmente como celosolves y carbitoles. Son disolventes polares activos de amplia gama de resinas naturales y sintéticas (1).

h) Esteres. Proceden de la petroquímica y se les emplea como di-

solventes activos polares (1).

i) Aldehidos. Son sustancias polares, incapaces por sí mismas - de unirse intermolecularmente por medio de puentes de hidrógeno, - como consecuencia, sus puntos de ebullición son inferiores a los - de otros compuestos que posean esta propiedad. Los aldehidos infe riores son apreciablemente solubles en agua (15).

j) Acidos. Son sustancias polares. Los ácidos orgánicos son dé biles, ya que sólo están ligeramente ionizados en disoluciones -- acuosas (16, 17).

k) Compuestos nitrogenados. Entre ellos encontramos a las aminas, amidas, nitroparafinas, etc.

Los "thinners" son mezclas balanceadas de disolventes orgá nicos, variables tanto en su composición como en su proporción de-- pendiendo del uso a que se destinan y la calidad que se desea obte ner (1,18), aunque generalmente en su formulación encontramos di-- solventes activos en un 25 a 40%, disolventes latentes (menos del 20%) y diluyentes en una proporción de 45 a 60%. La calidad del - "thinner" depende de la cantidad de diluyente que contenga la mez- cla; siendo alta (45 a 50%), media (50 a 55%) y baja (55 a 60%) -- (1). Entre otros disolventes que pueden formar parte de los "thi- nners" mencionaremos algunos alcoholes como el metanol (1, 19, 20), alcohol amílico (1, 20), ciclohexanol, n-butanol (1); algunos hi- drocarburos alifáticos como son los hexanos (1, 20-22), el hepta-

no (1, 20); hidrocarburos aromáticos como el tolueno (1, 20-24), - xilenos (1, 20, 21, 24), benceno (1, 19, 20, 24); cetonas como la metil isobutil cetona (1, 20), acetona (1, 20), metil etil cetona (1), etc., cumpliendo en cada caso una función determinada (1).

2. EPIDEMIOLOGIA

En los últimos años el uso y el abuso de disolventes industriales ha aumentado notablemente. Mientras que el uso puede explicarse en términos de una mayor industrialización, expansión demográfica, aumento en los niveles socioeconómicos, etc., el abuso sólo puede reprobarse considerando, como se verá más adelante, que se trata de substancias potencialmente muy tóxicas en el hombre. - El término abuso, en su sentido más amplio, se refiere, al uso de un fármaco, generalmente por autoadministración, de tal forma que difiere de las normas médicas y/o sociales aceptadas por una determinada cultura (76).

La inhalación de disolventes orgánicos o productos que los contienen representa el 52% del número total de farmacodependientes atendido hasta el 30 de abril de 1976 en 27 Centros de Integración Juvenil -creados con el fin de dar tratamiento ambulatorio a personas con problemas de farmacodependencia- situados en diferentes partes de la República Mexicana (25). El mayor número de casos se reporta en la región central que abarca la Ciudad de México y su área metropolitana, San Luis Potosí, Jalisco, Guanajuato, Que

rétaro, Hidalgo, Veracruz, Morelos y Puebla; dentro de esta región los centros con porcentajes mas altos de pacientes inhaladores son: el Netzahualcóyotl (área metropolitana del Distrito Federal) 86% y el Cuauhtémoc (primer cuadro del Distrito Federal) 72%. La región norte comprende Baja California, Sonora, Chihuahua, Coahuila y Nuevo León, encontrándose altos porcentajes de estos pacientes en los centros Ciudad Juárez (70%) y Piedras Negras (67%), localizados en la frontera con Estados Unidos. En la región sur, constituida por Guerrero, Chiapas, Tabasco y Yucatán, es importante señalar el centro Acapulco, cuyo porcentaje de sujetos atendido por inhalación de sustancias volátiles es de 92% (25). Las sustancias registradas como de mayor consumo fueron: el "thinner", el cemento, la gasolina, la acetona, el esmalte para uñas, el aguarras y el pegamento.

La edad promedio de inicio es de 14 años en las regiones centro y norte, siendo de 12 para la región sur (25). No obstante, existen diferentes tipos de estudios señalando inhalación a edades inferiores (26, 27). La edad promedio de estos sujetos al ingresar a los Centros de Integración Juvenil es de 17 años y pertenecen en un 95% al sexo masculino. El 8% de ellos no realiza ninguna actividad (25).

La tasa de incidencia anual (número de nuevos casos de farmacodependencia a los disolventes orgánicos que ingresan anualmente a los centros), es un reflejo de la problemática de la comuni-

dad a que estos pertenecen; así se observa que la tasa más elevada (87%), pertenece al centro Netzahualcóyotl (situado en el área metropolitana del Distrito Federal, abarcando una zona formada por emigrantes del campo con serios problemas de marginalismo), otros centros con alta tasa de incidencia son el Caracol (73%), Sur (67%) ambos en el Distrito Federal; Acapulco (66%), Dakota (Distrito Federal), Lomas (Distrito Federal), Monterrey y San Luis Potosí, León, Querétaro, Pachuca, Cuernavaca, Villahermosa y Mérida, todos ellos con porcentajes superiores a 50% (25).

En estudios representativos de la población general de algunas ciudades a través de muestras de hogares se observa que el 0.40% de la población del Distrito Federal de 14 años o más, que tiene un lugar fijo de residencia, ha consumido disolventes y el 0.31% lo hace en forma regular; esta práctica representa el segundo lugar, después de la marihuana. Todos los inhaladores regulares de disolventes identificados en este estudio informan haberse iniciado antes de los 14 años de edad. El problema del consumo de disolventes está presente principalmente entre 14 y 17 años, en los que 13 de cada 1,000 jóvenes los han consumido, existiendo poca diferencia con respecto a la población de 18 a 24 años (8 de cada 1,000). La población de sexo masculino es la más afectada en una proporción de 4 hombres por cada mujer, notándose además, que los niveles socioeconómicos medio y bajo son los que cuentan con mayor número de abusadores de este tipo; la escolaridad es baja (primaria o secundaria incompletas en su mayoría), asociándose la

desocupación con el consumo de disolventes ya que el 18% de las -- personas inactivas los había consumido (28).

En la ciudad de San Luis Potosí, el abuso es ligeramente -- mayor al del Distrito Federal pues el 0.45% de la población de 14 años o más han consumido disolventes, en Puebla el 0.28% de la población masculina de 14 a 17 años que reside en hogares informa -- consumo y en La Paz el 1.35% de la población masculina de 14 años o más confiesa haberlos inhalado (28).

El abuso de disolventes en centros escolares también alcan -- za proporciones importantes. Se realizaron estudios en las ciuda -- des de Cuernavaca, Querétaro, Saltillo y Mérida sobre la población de 12 a 18 años de edad que en 1975 asistía a escuelas secundarias y preparatorias resultando que en Mérida 2.53% de los jóvenes in -- forman haber inhalado; el consumo presenta mayor frecuencia en la población de sexo masculino en proporción de ocho hombres por cada mujer y en los niveles socioeconómicos bajo y medio. En Querétaro el 3.17% han inhalado, siendo el grupo más afectado el de 13 a 15 años, el consumo se presenta más frecuentemente en la población -- masculina (dos hombres por cada mujer) y en los estratos bajo y -- medio. En Cuernavaca 1.97% ha inhalado en una proporción de cin -- co hombres por cada tres mujeres perteneciendo en su mayoría al ni -- vel socioeconómico medio. En Saltillo el 1.12% de los estudiantes ha consumido disolventes, el grupo de 12 años es más afectado, la relación de sexo es dos hombres por cada mujer (28).

Los centros de rehabilitación social poseen una población considerada como de alto riesgo. En un estudio realizado en el -- centro de Cuernavaca en 1975 y 1976 se observó que el 10.86% había inhalado, hallándose entre los 18 y 24 años el mayor número de --- ellos. En el consejo tutelar (centro de reclusión para menores in fractores) se halló un importante ascenso de 35% de la proporción de ingresos por consumo de disolventes de 1971 a 1972 (9.2% a -- 12.4%) manteniéndose este nivel hasta 1973. En esta población se inhala con mayor frecuencia el pegamento, el 97% de los consumido-- res pertenecen al sexo masculino y el mayor porcentaje de deteni-- dos posee primaria incompleta (28).

Estudios realizados en Estados Unidos muestran el consumo de disolventes entre los pueblos-tribus de Nuevo México, observán-- dose que el 17.2% de los alumnos de secundaria y preparatoria han consumido disolventes o experimentado con ellos y el 13.9% los --- inhala crónicamente. De la muestra total de inhaladores de disol-- ventos, aproximadamente el 65.2% pertenecen al sexo femenino y -- 34.8% al masculino (los hombres tienen más acceso que las mujeres a otras fuentes de intoxicación), la edad promedio de los inhala-- dores es de 14.5 años, detectándose además que tienen mayor consu-- mo de disolventes aquellas tribus cercanas a las áreas urbanizadas (29).

En el estado de Nueva York (Estados Unidos) se llevó a ca-- bo un estudio que abarcó alumnos de secundaria y preparatoria (in-- vierno de 1974-1975), encontrándose que el 5.2% había inhalado al--

guna vez. La inhalación crónica se agrupa en la etapa de adolescencia temprana, teniéndose también que el 24% de los inhaladores informa que ha consumido sólo disolventes y el 76% ha consumido además otro tipo de sustancias. La edad promedio de inicio en el -- abuso es de 12.06 años, a la vez que se encuentra relación entre -- el bajo rendimiento escolar y la inhalación de disolventes (30).

Estudios realizados en Canadá (1974-1976) detectaron una -- epidemia de inhalación de gasolina en algunas comunidades indias, situadas cerca de Manitoba; dichas reservaciones sufren además problemas de desempleo, abuso extendido del alcohol, violencia, etc. (27).

3. EFECTOS DE LA INHALACION DE DISOLVENTES ORGANICOS EN EL HOMERE Y EN LOS ANIMALES.

El abusador de inhalantes presenta un patrón de conducta -- que involucra la inhalación voluntaria de gases o vapores con el -- propósito de modificar el estado de conciencia. La intención es -- lograr un estado de bienestar y euforia. Este estado se acompaña de una sensación de vértigo y ligereza o flotación. Esta disociación con el medio ambiente permite un escape temporal de los problemas, preocupaciones y tensiones de la vida diaria. También se presenta lenguaje incoherente, desorientación, dificultad para la concentración, percepción y juicios menoscabados, conducta errática, zumbido de oídos, midriasis, diplopía, irritación de las mem--

branas mucosas (estornudos, tos, náuseas y diarreas), dificultad para la coordinación muscular y taquisfigmia. La respuesta inducida por la inhalación es dependiente de la dosis. La alteración deseada puede lograrse en 1 a 2 minutos con altas concentraciones del gas, y en bajas concentraciones se requiere inhalar de 5 a 10 minutos. Dependiendo de la concentración alcanzada los efectos persisten por unos minutos o por varias horas. Cuando no hay control de la exposición, los efectos son excesivos, presentándose una disfunción generalizada del sistema nervioso central, depresión, sedación, coma y muerte por depresión respiratoria o arritmia cardíaca (31).

La inhalación repetida suele producir halitosis, fatiga, depresión, hiporexia, pérdida de peso, irritación de la piel y el sistema respiratorio, debilidad muscular, hipoalgesia e hiperestesia, disminución de la conducción nerviosa, parálisis por denervación aguda, parestesias, atrofia neurogénica muscular y neuropatía córticobulbar (31). También se reporta degeneración de la médula ósea, daño hepático y renal (32, 31), neuritis periférica, degeneración de los nervios ópticos, congestión pulmonar y hemorragia y trastornos del ritmo cardíaco (31).

Debido a las implicaciones éticas que representa el hecho de administrar sustancias tóxicas a sujetos humanos que puedan llegar a tener efectos irreversibles, las investigaciones acerca de los efectos del "thinner" se han realizado en diversas especies de animales de laboratorio como ratas (21, 34-38), monos (39-44),-

gatos (24, 35, 40, 41, 43, 45-52), conejos (53) además de plantas (54) y bacterias (55).

En la rata, la inhalación aguda de "thinner" produce un -- cuadro conductual caracterizado inicialmente por un aumento de la actividad locomotora, saltos, marcha tambaleante, micción, defecación; posteriormente, disminución de la actividad locomotora, aumento de la base de sustentación e inmovilidad, durante los últimos minutos de exposición. En el mismo período se presentan ptosis y secreciones oculares y buconasales abundantes. Inmediatamente después de suspendida la exposición, los animales presentan inmovilidad, pérdida del reflejo de enderezamiento y falta de respuesta a estímulos nociceptivos. Estos efectos desaparecen gradualmente en el curso de 2 a 3 minutos, para después presentar un aumento de la base de sustentación, hiporreflexia, hipotonía, pasividad, midriasis; y más adelante aumento de la actividad locomotora, marcha tambaleante, en círculo e indiscriminada, e incoordinación muscular. Estas manifestaciones disminuyen y desaparecen en el curso de 30 minutos (37).

En el gato, la inhalación aguda de "thinner" produce un -- cuadro conductual que se inicia con hipermotilidad moderada, seguida de alucinaciones, ataxia y catatonía. Durante esta última, los animales permanecen inmóviles en posturas forzadas e inadecuadas, el tono muscular está aumentado y no responden a estímulos del ambiente, existe también hiperreflexia, y en cualquier momento de es

te estado catatónico y sin ninguna periodicidad, se presentan crisis tónicas con sacudidas mioclónicas. (41, 74). En el mono la inhalación de "thinner" provoca el mismo cuadro conductual observado en el gato (41).

El cuadro conductual que presenta la rata no es estrictamente semejante al descrito para el gato y el mono, ya que en estas especies predominan las manifestaciones de excitación, pero sí burdamente similar al cuadro clínico que se presenta en los seres humanos intoxicados con el disolvente (57).

Finalmente, cabe mencionar que los estudios realizados en ratas han demostrado que los efectos agudos del "thinner" son más severos y persistentes en los animales adultos que en los jóvenes. Hecho que adquiere relevancia cuando se recuerda la generalización de que los animales jóvenes son más susceptibles a los fármacos -- que los animales adultos y se considera que los individuos jóvenes son los abusadores más frecuentes de estas sustancias.

4. OBJETIVOS.

Considerando todo lo anterior y en vista de que el "thinner" representa una mezcla de sustancias diversas, en distinta proporción, y de que no se ha establecido cuales de sus componentes se absorben y la proporción en que esto sucede, se decidió llevar a cabo un estudio con los siguientes propósitos:

- 1.- Identificar los componentes del "thinner" y su proporción en una muestra comercial de disolvente de bajo costo y alta disponibilidad.
- 2.- Determinar la concentración sanguínea del "thinner" en animales de distintas edades expuestos una sola vez al disolvente.
- 3.- Determinar la concentración sanguínea de "thinner" en animales de distinta edad expuestos en repetidas ocasiones al disolvente.
- 4.- Identificar y determinar la concentración de los componentes del "thinner" en animales de distintas edades expuestos agudamente al disolvente.
- 5.- Identificar y determinar las concentraciones de los componentes del "thinner" en animales expuestos repetidamente al disolvente.

METODOS Y RESULTADOS

1. IDENTIFICACION Y CUANTIFICACION DE LOS COMPONENTES DE UNA MUESTRA COMERCIAL DE "THINNER".

a) Métodos. El "thinner" utilizado en todos los experimentos se obtuvo en un expendio comercial y se conservó en un frasco ámbar bajo refrigeración a 9°C. Sus componentes se caracterizaron y cuantificaron por cromatografía de gases (58-62) a las condiciones de operación indicadas en la Tabla I. Cabe mencionar que todos los estudios cromatográficos que a continuación se reportan fueron dirigidos y supervisados por el Dr. A. Manjarrez, y los -- Q. H. Gómez-Ruiz y S. Capella de la sección de Cromatografía del -- área Química Analítica, División de Estudios Superiores; Facultad de Química, U.N.A.M.

Mediante jeringas Hamilton de 10 μ l se inyectaron al cromatógrafo de gases varias muestras de 0.5 μ l de "thinner" líquido, obteniéndose el registro de diferentes señales a tiempos de retención característicos; a continuación se inyectaron por separado diferentes compuestos comparando posteriormente los tiempos de retención de estos compuestos con los tiempos de retención de los componentes del "thinner" e identificando, en esta forma, algunas de -- las sustancias que formaban parte de la mezcla (63, 64). Para conocer la concentración de cada uno de los componentes, se determi-

TABLA I.- Condiciones de operación utilizadas en el análisis -
cromatográfico del "thinner".

CROMATOGRAFO DE GASES ¹ :	Varian Aerograph 2700
DETECTOR:	Ionización de flama
COLUMNA:	15% cera de candelilla ² Chromosorb W-AW 80/100 mallas 6 ft. 1/8 in Acero inoxidable
FLUJOS:	Nitrógeno - 30 ml/min Hidrógeno - 30 ml/min Aire - 300 ml/min
TEMPERATURAS:	Horno - 105°C Detector - 200°C Inyector - 200°C
REGISTRADOR:	Varian Aerograph A/25
VELOCIDAD DE LA CARTA:	0.25 ó 0.50 in/min

1 Consultar referencias 63 y 68

2 Consultar referencias 4 y 69

naron las áreas de los picos obtenidos, multiplicando la altura - del pico por la anchura del mismo a la mitad de la altura en cm - (63, 65, 66). Se hicieron promedios de los datos obtenidos para cada componente en las diferentes muestras y finalmente una norma lización (65).

b) Resultados. El análisis cromatográfico del "thinner" utilizado en el estudio señaló la presencia del metanol, acetona, hexanos, benceno, metil isobutil cetona (MIC), tolueno y xileno, - además de pequeñas cantidades de substancias no identificadas. - El tolueno fue el componente que se encontró en mayor proporción, y al que siguieron en orden decreciente el metanol y la metil iso butil cetona (véase figura 1).

2. CALCULOS DE LA CONCENTRACION DEL DISOLVENTE A QUE FUERON EXPUES- TOS LOS ANIMALES INCLUIDOS EN LOS EXPERIMENTOS DESCRITOS EN LAS SECCIONES POSTERIORES.

El cálculo de las partes por millón (ppm) de "thinner" - requiere el conocimiento de la composición de la mezcla utiliza- da. Esta, se encuentra expresada en porciento de peso ----- (% $W=g_1$) en la tabla II. Dividiendo el porciento en peso ----- (% $W=g_1$) de cada componente, entre su respectivo peso molecular se obtiene el número de moles de este componente por cada 100 g de "thinner" ($N_1/100$ g). Al sumar el número de moles de todas -

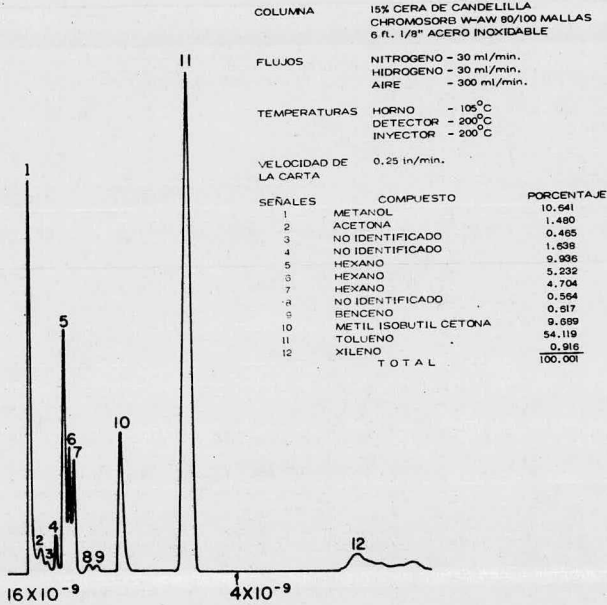


Fig. 1.- Análisis cromatográfico del "thinner" utilizado en este estudio.

las sustancias presentes en 100 g de "thinner" se encuentra el número total de moles en 100 g de la mezcla (N_t en la tabla II). Al dividir el número de moles de cada componente entre el número

TABLA II

CALCULO DEL PESO MOLECULAR PROMEDIO DEL "THINNER" (\overline{PM})

1) $\overline{PM} = \sum PM_i X_i$

2) $X_i = \frac{N_i}{N_t}$

i	PM _i	% W = g _i	N _i /100g.	X _i	PM _i X _i
METANOL	32.04	29.7	0.93	0.54	17.3
ACETONA	58.05	3.9	0.07	0.04	2.3
HEXANOS	86.17	13.4	0.16	0.09	7.8
BENCENO	78.11	0.5	0.006	0.003	0.2
MIC ^a	100.16	8.9	0.09	0.05	5.0
TOLUENO	92.13	43.0	0.47	0.27	24.9
XILENO	106.16	0.6	0.005	0.002	0.2
TOTAL		100.0	1.730 ^b	1.00	57.7 ^c

^aMetil isobutil cetona

PM_i = peso molecular de i

^bN_t = número total de moles

X_i = fracción molar de i

^c \overline{PM}

% W = peso (gi) de la muestra de "thinner" utilizada

total de moles se obtiene la fracción mol de cada sustancia -
 (X_i en la tabla II). Al multiplicar la fracción mol de cada -
 componente presente en una mol de "thinner" por el peso mole--
 cular de dicha sustancia, y sumar posteriormente estos resultados
 dos, se obtiene el peso molecular promedio (\overline{PM} en la tabla II).

El número de moles de "thinner" que se encuentran prese
 ntes en un volumen determinado del disolvente se obtiene al -
 dividir el peso del volumen de esta sustancia entre el peso --
 molecular promedio de la mezcla (ecuación número 1 de la tabla
 III).

A partir de la ecuación $e = \frac{m}{v}$, sustituyendo la masa
 por el peso (W) y despejando W se tiene la ecuación número 2
 de la tabla III. Sustituyendo W en la ecuación 1 por su equiva
 lente en la ecuación 2, se obtiene la ecuación 3 (tabla III).

El volumen gaseoso de la mezcla en mililitros se puede
 obtener, suponiendo comportamiento de gas ideal, multiplicando
 el número de moles por el volumen que ocupan estas, en con-
 diciones de temperatura y presión normales (20°C y 1 atmósfe-
 ra), expresando el volumen en mililitros como se muestra en -
 la tabla III .

La ecuación número 4, de la tabla III, nos muestra la expr

TABLA III

Volumen que ocupa X mg de "thinner" en forma gaseosa a NTP.
Un mol ocupa 24450 ml.

$$1) N_{thi} = \frac{W_{thi} \text{ (g)}}{PM_{thi}}$$

$$2) W_{(g)} = V_1 \text{ (ml)} \times e \text{ (g/ml)}$$

$$3) N_{thi} = \frac{V_1 \cdot e}{PM} = Vg/ml = N_{thi} \times 24450 = \frac{V_1 \cdot e}{PM} \times 24450$$

$$4) ppm = \frac{V_g \text{ (ml)}}{10^6 \text{ ml}_{\text{totales}}} = \frac{V_g \text{ (ml)}}{V_{\text{cámara}} \text{ (ml)}} \times 10^6 = \frac{V_1 \cdot e \cdot 24450}{PM V_{\text{cámara}} \text{ (ml)}} \times 10^6$$

$$5) \frac{0.450 \text{ ml} \times 0.81 \text{ g/ml} \times 24450}{57.7 \times 2774} \times 10^6 = 55679.35 \text{ ml/m}^3 = ppm$$

NTP = Condiciones normales de presión y temperatura

e = densidad del "thinner" = 0.81

V_g = Volumen del "thinner" en fase gaseosa

presión de ppm en volumen; ésta indica que las ppm serán iguales a los volúmenes (en este caso ml) de una substancia, que se encuentran en un millón de volúmenes (ml) de la mezcla final.

Las ppm de "thinner" a que fueron expuestos los animales incluídos en los experimentos descritos en las secciones posteriores, se calcularon dividiendo el volumen gaseoso de "thinner" expresado en mililitros entre el volumen de la cámara utilizada en los experimentos expresado también en mililitros y multiplicado por un millón (10^6). Sustituyendo el volumen gaseoso (V_g) por su equivalente, y dando a cada término su valor respectivo, se obtiene la ecuación número 5 de la tabla III. El resultado final obtenido es de 55 679.35 ml/m³ que corresponde a ppm.

Con propósitos prácticos, en las figuras y en el texto la concentración de "thinner" en la cámara se redondea a 50 000 ppm en lugar de 55 679.35 ppm obtenidas a través del cálculo descrito.

3. DETERMINACION DE LAS CONCENTRACIONES SANGUINEAS DEL "THINNER" Y DE SUS COMPONENTES EN ANIMALES DE DISTINTA EDAD EXPUESTOS UNA SOLA VEZ AL DISOLVENTE.

a) Métodos. Los sujetos de experimentación fueron ratas Wistar de ambos sexos y distintas edades, con los que se formaron grupos de 5 a 7 animales. Las edades estudiadas fueron 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 y 128 días.

Las ratas fueron expuestas individualmente a la concentración de 50 000 ppm de "thinner" por un período de 10 minutos. La exposición al disolvente se llevó a cabo en cámaras cerradas con volumen de 2 774 ml mantenidas a una temperatura constante interior de 37°C. Todos los experimentos se realizaron en un cuarto de temperatura controlada a 24⁺ 2°C. El volumen correspondiente a la dosis de "thinner" se aplicó con una jeringa de cristal tipo tuberculina. Los animales inhalaron una sola vez el disolvente y fueron sacrificados inmediatamente después (animales agudos).

De cada animal se obtuvieron 0.5 ml de sangre mediante -- una jeringa de plástico tipo insulina que contenía 0.125 ml de -- una solución de heparina y alcohol amílico (20). (substancia utilizada como estandar interno (65, 67) en nuestra determinación). - La solución de heparina tenía la concentración de 10 mg/ml y la - concentración del estandar interno en la solución era de 8 μ l/ml, que correspondió a 1 μ l de alcohol amílico como estandar interno en cada una de las muestras.

La mezcla de sangre, heparina y alcohol amílico se introdujo en un frasco ampula vacío de 14.5 ml cerrado herméticamente. Los frascos se colocaron en un baño de temperatura constante a -- 42°C, durante media hora. Se utilizó una jeringa de plástico tipo insulina a la cual se le colocó un septo en la punta de la -- aguja (hipodérmica No. 27) con el propósito de evitar escape de - gas, para tomar de la fase de vapor de la muestra un volumen de -

0.625 ml., que se inyectó inmediatamente al cromatógrafo que se encontraba a las condiciones de operación descritas en la Tabla I. Cada muestra se inyectó dos veces con un intervalo de 15 minutos.

Se determinaron las áreas de los picos o señales producidas por los componentes del "thinner" como se describe en la sección I y se dividieron entre el área de la señal producida por el estándar interno en cada cromatograma; posteriormente, se hicieron promedios de los datos obtenidos en las dos inyecciones y dichos datos se interpolaron en las curvas de calibración construí-das previamente para cada uno de los componentes (63). Los resultados se evaluaron mediante la prueba t Student-Fisher.

El grupo control siguió el mismo procedimiento que el grupo experimental, con las siguientes diferencias:

- A) Los animales se introdujeron a cámaras sin disolvente.
- B) A la sangre de estos animales no inhaladores, colocada en frascos de vidrio cerrados herméticamente, se le añadió una cantidad conocida de "thinner"; posteriormente los frascos se colocaron en el baño de temperatura constante.

b) Resultados. Se observó que los cromatogramas pertenecientes a "thinner" líquido y "thinner" agregado a sangre de animales no inhaladores, fueron semejantes entre sí en lo que se refiere a su aspecto y concentraciones relativas de los disolventes,

a diferencia de los cromatogramas que se obtuvieron de "thinner" - en sangre de animales sometidos a inhalación, en los que se presentaron diferencias tales como: disminución del área de algunos picos como en el caso de los hexanos, que a su vez modificaron la relación existente entre sí mismos, aumento del área de otros picos como en el caso de la metil isobutil cetona, desaparición del pico correspondiente al metanol, aparición de un pico entre la metil isobutil cetona y el tolueno (tal pico corresponde al estandar interno que es el alcohol amílico); estos dos últimos puntos también se observaron en los cromatogramas que se obtuvieron al agregar "thinner" a la sangre de animales que no habían inhalado (véase figura 2).

Cabe mencionar el hecho de que el metanol además de haber desaparecido de los cromatogramas de "thinner" en sangre, también lo hizo de los obtenidos de "thinner" en fase de vapor contenido en un recipiente de vidrio (figura 3), y que tal substancia volvió a aparecer cuando se agregó ácido fórmico a las muestras antes mencionadas.

Fue muy notable el hecho de que en los cromatogramas pertenecientes a "thinner" en sangre de ratas inhaladoras de diferentes edades se presentó un aumento progresivo en la altura de los picos que estuvo en relación con la edad de los animales, esto pudo observarse más claramente al comparar el pico del estandar interno con el pico del tolueno (figura 4).

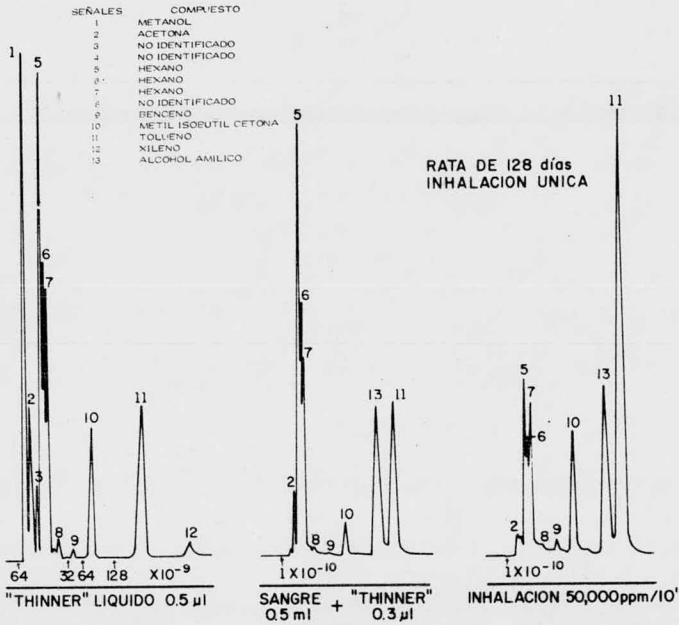


Fig. 2.- Determinaciones cromatográficas de "thinner" líquido, sangre más "thinner" y "thinner" en sangre de ratas sometidas a inhalación única. Las condiciones de operación se indican en la Tabla I.

Al cuantificar las áreas descritas por los picos en los cromatogramas obtenidos de "thinner" en sangre de ratas inhaladoras, obtuvimos las concentraciones de "thinner" y de sus componentes que se indican en la Tabla IV, en donde es posible percatarse de que el tolueno es el componente que aparece en mayor proporción

TABLA IV

CONCENTRACIONES SANGUINEAS DE "THINNER" Y DE SUS COMPONENTES EN RATAS DE DISTINTAS EDADES SOMETIDAS A INHALACIONES UNICAS DEL DISOLVENTE

COMPONENTE	E D A D E N D I A S							
	$\mu\text{l/ml}$	1	2	4	8	16	32	64
ACETONA	0.0441+ 0.004	0.0208+ 0.002	0.0315+ 0.006	0.0213+ 0.003	0.0361+ 0.005	0.0299+ 0.003	0.0297+ 0.003	0.0311+ 0.009
HEXANO	0.00242+ 0.0004	0.00169+ 0.0002	0.00314+ 0.0006	0.0041+ 0.0005	0.00652+ 0.001	0.00492+ 0.001	0.00634+ 0.0007	0.0058+ 0.001
HEXANO	0.00136+ 0.0002	0.00145+ 0.0003	0.00194+ 0.0004	0.00277+ 0.0004	0.00458+ 0.001	0.00304+ 0.0007	0.00365+ 0.0005	0.00404+ 0.0008
HEXANO	0.00276+ 0.0004	0.00223+ 0.0003	0.0035+ 0.0007	0.0044+ 0.0004	0.00664+ 0.0007	0.0059+ 0.002	0.00658+ 0.001	0.007+ 0.001
NO IDENTIFICADO	0.00065+ 0.0001	0.000284+ 0.00005	0.000893+ 0.0001	0.00102+ 0.0001	0.00183+ 0.0003	0.000874+ 0.0001	0.00209+ 0.0002	0.00259+ 0.001
BENCENO	0.00432+ 0.0006	0.00204+ 0.0003	0.00405+ 0.0007	0.00294+ 0.0007	0.00636+ 0.0007	0.00874+ 0.002	0.0114+ 0.002	0.00563+ 0.0009
MIC	0.0506+ 0.007	0.0408+ 0.002	0.0637+ 0.01	0.0471+ 0.007	0.0703+ 0.008	0.111+ 0.02	0.108+ 0.02	0.0883+ 0.02
TOLUENO	0.0482+ 0.006	0.0499+ 0.005	0.0439+ 0.006	0.0455+ 0.002	0.094+ 0.009	0.117+ 0.03	0.157+ 0.03	0.160+ 0.02
THINNER	0.154+ 0.02	0.119+ 0.01	0.152+ 0.02	0.136+ 0.01	0.226+ 0.03	0.281+ 0.05	0.317+ 0.05	0.303+ 0.04

MIC - Metil Isobutil Cetona

Nota: $\bar{X} \pm$ error estandar

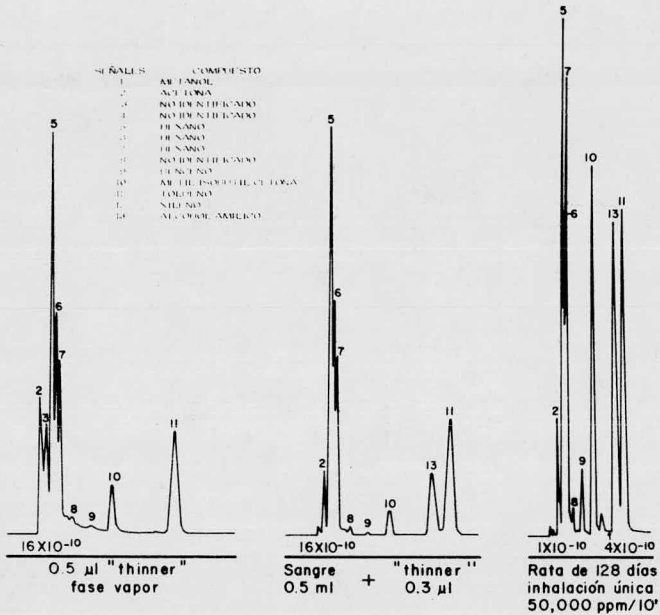


Fig. 3.- Registros cromatográficos de "thinner" en fase de vapor, sangre más "thinner" y "thinner" en sangre de ratas sometidas a inhalación única. Las condiciones de operación del análisis cromatográfico se indican en la Tabla I.

seguido de la metil isobutil cetona y posteriormente de la acetona.

La concentración sanguínea de "thinner" fue gruesamente uniforme en los animales de 1 a 8 días y hubo un aumento marcado en

RATAS
 INHALACION UNICA
 DE "THINNER"
 50,000 ppm/10'
 ATENUACION 1×10^{-10}

SERIALES	COMPUESTO
1	METANOL
2	ACETONA
3	NO IDENTIFICADO
4	NO IDENTIFICADO
5	HEXANO
6	HEXANO
7	HEXANO
8	NO IDENTIFICADO
9	BENCENO
10	METIL ISOBUTIL CETONA
11	TOLUENO
12	NALENO
13	ALCOHOL AMILICO

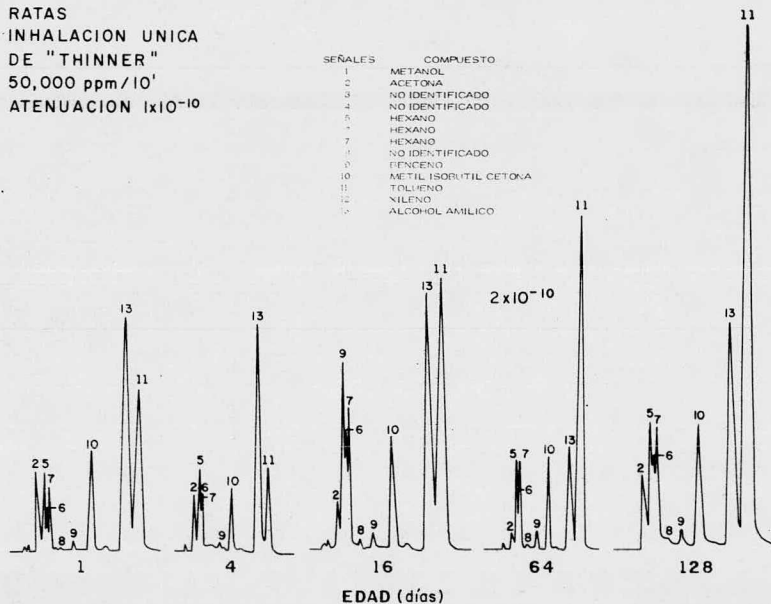


Fig. 4.- Registros cromatográficos de "thinner" en sangre - de ratas de diferentes edades sometidas a inhalaciones únicas, en cámaras cerradas y mantenidas a 37°C . Las condiciones de operación del análisis - cromatográfico se indican en la Tabla I.

la misma a partir de esa edad, este cambio reflejó el incremento de la concentración sanguínea de tolueno y de metil isobutil cetona, principalmente, como se muestra en la figura 5. El aumento de concentraciones sanguíneas de "thinner" y componentes más

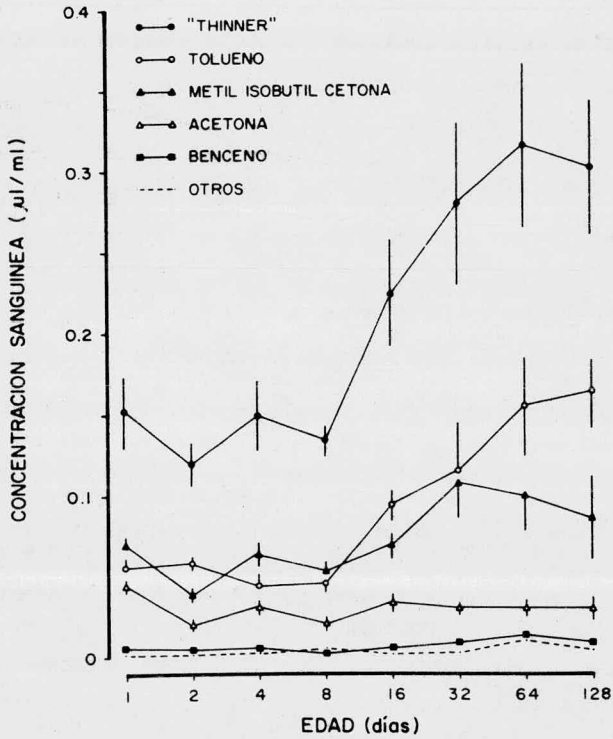


Fig. 5.- Concentraciones de "thinner" y algunos de sus componentes en sangre de ratas de distinta edad expuestas una sola vez a 50 000 ppm del disolvente. Cada punto señala la media de seis determinaciones, las líneas verticales corresponden a los errores tipo.

abundantes resultó significativo al comparar animales menores de 8 días y animales mayores de dicha edad (Tabla V).

4. DETERMINACION DE LAS CONCENTRACIONES SANGUINEAS DEL "THINNER" Y DE SUS COMPONENTES EN ANIMALES DE DISTINTA EDAD EXPUESTOS EN REPETIDAS OCASIONES AL DISOLVENTE.

a) Métodos. Se utilizaron ratas Wistar de ambos sexos y distintas edades. Al momento del parto, se seleccionaron camadas de 8 crías, que fueron divididas en dos subgrupos de 4, quedando en cada uno de ellos, 2 machos y 2 hembras. Uno de estos subgrupos fue el grupo experimental y el otro el grupo control. Las crías permanecieron con su madre, pues el destete se efectúa a los 21 días de edad aproximadamente.

Los animales fueron expuestos al "thinner" en las condiciones señaladas para las ratas agudas, dos veces al día, 5 días a la semana, desde las 24 horas después del nacimiento hasta el momento del sacrificio que se realizó inmediatamente después de la inhalación número 9, 19 ó 29 correspondiente respectivamente a los 5, 12 ó 19 días de edad. La toma de sangre, análisis cromatográfico e interpretación de los cromatogramas, se realizó en la misma forma que en el experimento agudo.

b) Resultados. Los resultados de los estudios fueron semejantes a los obtenidos en los experimentos agudos. Se observó que los cromatogramas pertenecientes a "thinner" en sangre de ra-

TABLA V

CONCENTRACIONES SANGUINEAS DEL "THINNER" Y ALGUNOS DE SUS COMPONENTES EN RATAS SOMETIDAS A INHALACIONES UNICAS Y REPETIDAS

SUBSTANCIAS	C O N C E N T R A C I O N E S S A N G U I N E A S					
	A G U D O S			C R O N I C O S		
	4 días	16 días	P	5 días	19 días	P
THINNER	0.1520 \pm 0.019	0.2263 \pm 0.026	< 0.05	0.1161 \pm 0.011	0.2359 \pm 0.011	< 0.0005
TOLUENO	0.0439 \pm 0.006	0.0940 \pm 0.009	< 0.001	0.0478 \pm 0.004	0.1120 \pm 0.006	< 0.0001
MIC	0.0637 \pm 0.010	0.0703 \pm 0.008	N.S.	0.0441 \pm 0.005	0.0841 \pm 0.005	< 0.0005
ACETONA	0.0315 \pm 0.006	0.0361 \pm 0.005	N.S.	0.0145 \pm 0.001	0.0210 \pm 0.001	< 0.01
BENCENO	0.0041 \pm 0.0007	0.0064 \pm 0.0007	< 0.05	0.0025 \pm 0.0003	0.0057 \pm 0.0005	< 0.001

Agudos - Exposición única a 50 000 p.p.m./10 min.

Crónicos - Exposición a 50 000 p.p.m./10 min. dos veces al día desde las 24 horas, después del nacimiento hasta la edad que se indica.

MIC - Metil Isobutil Cetona.

tas agudas y "thinner" en sangre de ratas crónicas, fueron semejantes entre sí, a diferencia de los cromatogramas que se obtuvieron de "thinner" líquido (véase figura 6).

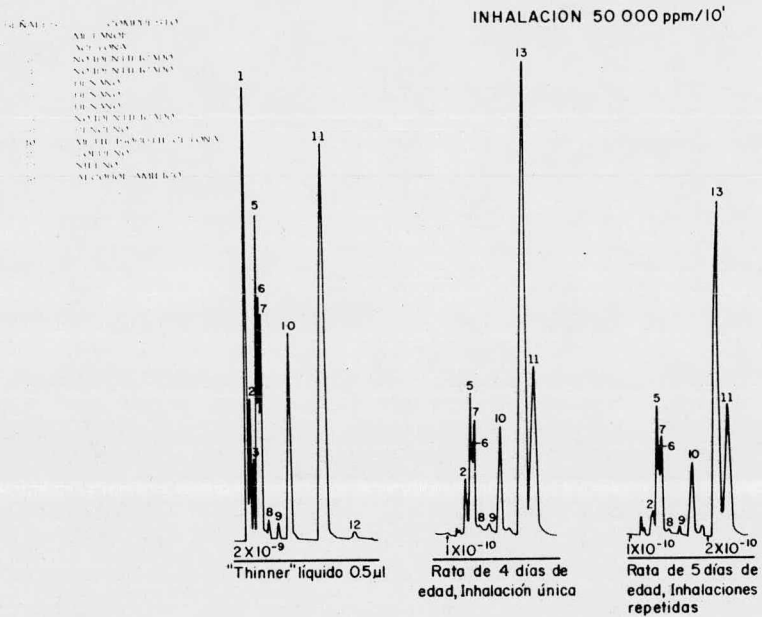


Fig. 6.- Registros cromatográficos de "thinner" líquido y "thinner" en sangre de ratas sometidas a -- inhalaciones únicas y repetidas del disolvente. La exposición al "thinner" se llevó a cabo en cámaras cerradas y mantenidas a 37°C. Las condiciones de operación se indican en la Tabla I.

En los cromatogramas pertenecientes a "thinner" en sangre de ratas inhaladoras crónicas de diferentes edades, se presentó un aumento progresivo en la altura de los picos que estuvo en relación con la edad de los animales (figura 7).

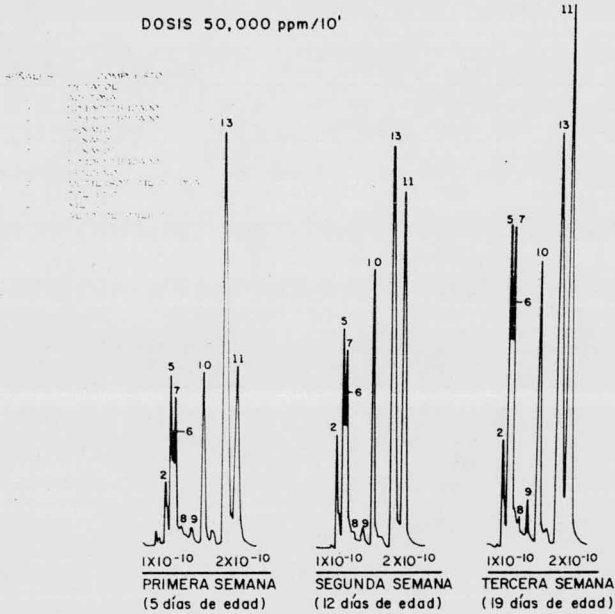


Fig. 7.- Análisis cromatográfico de "thinner" en sangre de ratas de diferentes edades sometidas a inhalaciones repetidas, en cámaras cerradas mantenidas a 37°C. Las condiciones de operación se indican en la Tabla I.

Al cuantificar las áreas de los picos en los cromatogramas de "thinner" en sangre de animales inhaladores crónicos, se obtuvieron las concentraciones de "thinner" y de sus componentes que se indican en la Tabla VI. El aumento de concentraciones -- sanguíneas de "thinner" y componentes más abundantes resultó significativo al comparar animales menores de 8 días y animales mayores de dicha edad (véase Tabla V).

Existió una gran similitud entre las concentraciones sanguíneas tanto de "thinner" como de sus componentes en ambos grupos (agudos y crónicos), no encontrándose diferencias significativas entre ellas a una misma edad (Tabla VII).

TABLA VI

CONCENTRACIONES SANGUINEAS DE "THINNER" Y DE SUS COMPONENTES EN RATAS DE DISTINTAS EDADES SOMETIDAS A INHALACIONES REPETIDAS DEL DISOLVENTE

COMPONENTES	EDAD EN SEMANAS O DIAS		
	1 SEMANA (5 DIAS)	2 SEMANAS (12 DIAS)	3 SEMANAS (19 DIAS)
μ l/ml. SANGRE			
ACETONA	0.0145317 \pm 0.0014628	0.019304 \pm 0.0036568	0.0210233 \pm 0.0010836
HEXANO	0.0022167 \pm 0.0002465	0.00246 \pm 0.00014	0.0041427 \pm 0.0001258
HEXANO	0.0016233 \pm 0.0001532	0.00178 \pm 0.0001114	0.00315 \pm 0.000136
HEXANO	0.002675 \pm 0.000238	0.00314 \pm 0.0001435	0.00505 \pm 0.0002918
NO IDENTIFICADO	0.00059 \pm 0.000058	0.000414 \pm 0.0000505	0.0007917 \pm 0.0001767
BENCENO	0.0025383 \pm 0.0003353	0.002272 \pm 0.0002038	0.00565 \pm 0.0005359
METIL ISOBUTIL CETONA	0.0440533 \pm 0.0052474	0.061636 \pm 0.0047183	0.0840567 \pm 0.0050578
TOLUENO	0.0478333 \pm 0.0035347	0.06100 \pm 0.0054314	0.112000 \pm 0.0060222
THINNER	0.1160617 \pm 0.0105924	0.152006 \pm 0.0132675	0.2358643 \pm 0.0107491

Fecha experimento - Noviembre, 1976

TABLA VII

CONCENTRACIONES SANGUINEAS DEL "THINNER" Y ALGUNOS DE SUS COMPONENTES EN RATAS DE 5 (A) Y 19 (B) DIAS DE EDAD

SUBSTANCIAS	C O N C E N T R A C I O N E S S A N G U I N E A S					
	5 DIAS A			19 DIAS B		
	Agudos ^a	Crónicos ^b	P	Agudos ^a	Crónicos ^b	P
THINNER	0.152 \pm 0.02	0.116 \pm 0.01	N.S.	0.226 \pm 0.03	0.236 \pm 0.01	N.S.
TOLUENO	0.0439 \pm 0.006	0.0478 \pm 0.004	N.S.	0.094 \pm 0.009	0.112 \pm 0.006	N.S.
METIL ISOBUTIL CETONA	0.0637 \pm 0.01	0.0441 \pm 0.005	N.S.	0.0703 \pm 0.008	0.0841 \pm 0.005	N.S.
ACETONA	0.0315 \pm 0.006	0.0145 \pm 0.001	< 0.05	0.0361 \pm 0.005	0.0210 \pm 0.001	N.S.
BENCENO	0.00405 \pm 0.0007	0.00254 \pm 0.0003	N.S.	0.00636 \pm 0.0007	0.00565 \pm 0.0005	N.S.

a) Exposición única a 50 000 p.p.m./10 min.

b) Exposición a 50 000 p.p.m./10 min. dos veces al día desde las 24 horas, después del nacimiento hasta la edad que se indica.

N.S. - No significativa.

DISCUSION

Los resultados de este estudio confirman que el "thinner" es una mezcla de disolventes orgánicos. Se demostró que la mezcla estudiada, de costo reducido y fácil adquisición por los abusadores, contiene tolueno (54.1%), hexanos (19.8%), metanol (10.6%), metil isobutil cetona (9.6%), acetona (1.4%), xileno (0.9%), benceno (0.6%) y otros componentes en menor proporción. En la rata, el "thinner", bajo las condiciones experimentales descritas, es rápidamente absorbido, como lo demuestran los efectos observados 1 a 2 minutos después de la inhalación y las concentraciones sanguíneas, determinadas inmediatamente después de un período de inhalación de 10 minutos. Aún cuando se tiene información sobre aspectos específicos de la farmacocinética de algunos de los componentes del "thinner", no hay datos sobre la mezcla completa y algunos autores subrayan que su comportamiento en el organismo se rige por los principios bien conocidos de los anestésicos generales, grupo de fármacos que representa en sí la forma de abuso de inhalantes más antigua. Para los anestésicos generales se ha demostrado que la tensión en la sangre arterial y en el cerebro depende fundamentalmente de cuatro factores (73): a) La presión parcial del anestésico en el gas inspirado. Cuando la inhalación de un agente volátil es parte de una mezcla gaseosa, su concentración fraccional en esa mezcla es igual a su presión parcial dividida -

por la presión total. De tal manera que su concentración es proporcional a su presión parcial en la mezcla gaseosa. b) Ventilación pulmonar. El gas es enviado a los pulmones con cada inspiración. Si la ventilación pulmonar es alta, la tensión de los gases en los alveolos pulmonares aumenta rápidamente, como también la tensión en la sangre arterial. Sin embargo, los efectos de la respiración son transitorios. Solo en los primeros minutos después de iniciada la inhalación es cuando el volumen respiratorio ejerce su efecto sobre la tensión de los gases en la sangre. --

c) Paso del gas del alveolo a la sangre. En general, la membrana alveolar permite la difusión libre de los gases en ambas direcciones y no representa una barrera para la translocación. La tensión arterial es por lo tanto igual a la del alveolo. Solo cuando existen algunas alteraciones alveolares como el enfisema se dificulta la libre difusión de los gases. En ausencia de alteraciones del sistema ventilación-perfusión, son tres los factores que determinan la rapidez con que los gases pasan del alveolo a la sangre:

1) solubilidad del agente en la sangre. Esto se expresa usualmente como el coeficiente de partición sangre:gas, que representa el cociente de la concentración del gas en la sangre y en el gas cuando los dos están en equilibrio, es decir, cuando la presión parcial es igual en ambas fases. Cuanto más soluble es un gas en la sangre tendrá que disolverse más en ella para aumentar su presión parcial en forma apreciable. Por lo tanto, la tensión sanguínea

de los agentes más solubles se eleva más lentamente. Asimismo, - la sangre representa un reservorio muy extenso para los agentes - solubles, quienes tienen que continuar entrando a la sangre para llenar este reservorio; por el contrario, el reservorio potencial para los gases insolubles es más pequeño y puede ser llenado rápidamente. 2) Flujo sanguíneo pulmonar. El flujo sanguíneo pulmonar, es decir, el gasto cardíaco, afecta la velocidad con la que los gases pasan a la sangre. El aumento del flujo sanguíneo tiende a lentificar la primera porción de la curva de la tensión gaseosa arterial. 3) Presión parcial de los gases en la sangre venosa y en la arterial. Después de que la sangre toma el gas en los pulmones circula por todo el organismo y el gas se transfiere a los tejidos. La sangre no puede llegar a un equilibrio con los gases inhalados hasta que este proceso, que tiende a disminuir la tensión sanguínea, se completa, como no todo el gas pasa a los tejidos, la sangre venosa que regresa a los pulmones contiene antes téxico. En vista de que la difusión a través de la membrana pulmonar es proporcional a la diferencia entre las tensiones del gas en los alveolos y en la sangre, el volumen de gas que pasa a la sangre arterial disminuye con el curso del tiempo. Finalmente, d) Pérdida del gas en la sangre por su paso a los tejidos. El paso del gas de la sangre a los tejidos no está impedido por ninguna barrera y la tensión del gas en los tejidos tiende a igualar a la de la sangre. El paso del gas a los tejidos, depende de tres

factores: la solubilidad del gas en los tejidos, la velocidad -- con que el gas llega a los tejidos, es decir el flujo sanguíneo - tisular, y la presión parcial del gas en la sangre arterial y los tejidos. Estos tres factores son los mismos que afectan el paso del gas de los pulmones a la sangre.

El análisis cromatográfico de la sangre de animales expues- tosa 50000 ppm de "thinner" durante 10 minutos, señala la presencia de todos los componentes de la mezcla, excepto la del metanol. -- Las concentraciones sanguíneas de tolueno, metil isobutil cetona - y acetona fueron considerablemente mayores que las observadas para otros componentes de la mezcla, hecho que se relaciona satisfacto- riamente con la proporción de estas sustancias en la mezcla inha- lada para el caso del tolueno y la metil isobutil cetona. La con- centración elevada de acetona en la sangre de animales inhaladores puede deberse a un alto coeficiente de partición sangre:gas, mien- tras que la baja concentración de hexanos puede indicar escasa ab- sorción de estas sustancias debida a un coeficiente de partición sangre:gas pequeño. Estos hallazgos sugieren que los efectos agu- dos producidos por el disolvente en el hombre y en los animales de laboratorio, y que se describieron en la sección II, son produci- dos por el tolueno, la metil isobutil cetona y/o la acetona, o -- bien, representan la suma de los efectos combinados de estas subs- tancias. No se puede descartar, sin embargo, la participación - de los otros componentes presentes en la sangre. El estudio de -

los efectos producidos individualmente por todas las substancias de la mezcla permitirá aclarar este punto.

Por otro lado, las concentraciones sanguíneas de "thinner" total fueron claramente dependientes de la edad, siendo mayores - en los animales más viejos. Este aumento se debió fundamentalmente al incremento en la concentración sanguínea de tolueno y metil isobutil cetona. Los niveles encontrados en los animales de 1, 2, 4 y 8 días de edad fueron aproximadamente equivalentes; sin embargo, las concentraciones sanguíneas de los animales mayores de 16 días fueron significativamente más elevadas, siendo mayores en -- los animales de 64 y 128 días de edad. Este hallazgo permite explicar la menor susceptibilidad de los animales jóvenes a los --- efectos conductuales y tóxicos del "thinner" (37). La menor concentración sanguínea de "thinner" en los animales de 1 a 8 días - de edad sugiere deficiencias o "inmadurez" de los mecanismos pulmonares de difusión-perfusión, hecho que no es sorprendente si se considera que se ha demostrado que algunos sistemas de esta especie "maduran" funcional y bioquímicamente hasta la tercera semana de edad (77).

En los animales expuestos repetidamente al "thinner", las concentraciones sanguíneas observadas fueron muy similares a las obtenidas después de la inhalación única. Este hallazgo señala - que los componentes del "thinner" no son inductores enzimáticos. Si los efectos conductuales y tóxicos producidos por la inhala---

ción del disolvente no disminuyen en intensidad y duración con la exposición repetida (37) y no hay cambios en las concentraciones sanguíneas como aquí se demuestra puede concluirse que no se desarrolla ni tolerancia metabólica ni farmacodinámica a estas sustancias.

Por otro lado, el grupo de cromatogramas pertenecientes a "thinner" agregado a la sangre y el grupo de cromatogramas de -- "thinner" líquido, muestran ciertas diferencias en las concentraciones relativas de los componentes del "thinner", estas diferencias se deben probablemente a la adsorción de las moléculas de -- los disolventes que forman parte del "thinner" a los componentes de la sangre, principalmente a las proteínas; el problema experimental que esto ocasiona se resuelve mediante curvas de calibración para cada uno de los componentes del "thinner", lo que no es posible en el caso del metanol; esta sustancia parece quedar totalmente retenida en la sangre, probablemente debido a la formación de puentes de hidrógeno. Estos fenómenos son observados además, en todos los cromatogramas en los que el "thinner" ha estado en contacto con sangre de animales, incluso, la desaparición del metanol es observada al inyectar "thinner" en fase de vapor que ha estado en contacto solamente con las paredes del recipiente (vidrio) utilizado normalmente para los estudios, indicando esto que el metanol también forma puentes de hidrógeno con los componentes del vidrio. Esta sustancia puede ser desplazada de sus puntos de

unión por el ácido fórmico que ocasiona la aparición de ella en los cromatogramas. Lo anterior sugiere la conveniencia de hacer ciertas modificaciones al método, a fin de hacer posible la determinación del metanol. Finalmente, el método aquí utilizado -- ofrece mejor separación de los componentes del "thinner" que los utilizados por otros autores (18, 23).

Los resultados que aquí se reportan constituyen una aportación original al estudio de los disolventes orgánicos, Permiten -- explicar algunos hallazgos experimentales y seguramente orientarán y fundamentarán nuevas investigaciones clínicas y básicas en este - campo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- GUTIERREZ-FLORES, R.R.: Solventes Industriales. Cuadernos Científicos CEMEF. 2: 35-48, 1975.
- 2.- LENZ DEL RIO, A.: Introducción. En: Química Orgánica Elemental. Editorial Patria, México, D.F., 1962, pág. 19.
- 3.- BLAS, L.: Introducción - Generalidades. En: Disolventes y Plastificantes. Editorial Aguilar, Madrid, 1962, págs.3-8.
- 4.- ABBOTT, D.y ANDREUS, R.S.: Teoría y materiales empleados en Cromatografía. En: Introducción a la Cromatografía, Editorial Alhambra, Madrid, 1973, págs.4-25.
- 5.- MARSDEN, C. y MANN, S.: Definition of terms. En: Solvents - Guide. Marsden, C. y Mann, S., Cleaver-Hume Press LTD., London, 1963, págs. XIV-XV.
- 6.- EFRON, A.: Cambios de estado. En: El mundo del calor. Centro Regional de Ayuda Técnica. Buenos Aires, 1971, págs. - 52-54.
- 7.- BLAS, L.: Propiedades Físicas. En: Disolventes y Plastificantes. Editorial Aguilar, Madrid, 1962, págs. 9-49.
- 8.- WEBER, R. L.: Líquidos en reposo. En: Física General Moderna. Editorial Reverté, Barcelona, 1957, págs. 314-316.
- 9.- SCHEFLAN, L. y JACOBS, M.B.: Solvent action and power. En: The Handbook of solvents. D. Van Nostrand Company, New York, 1953, pág. 28.
- 10.- DURRANS, T. H.: Solvent Power. En: Solvents. D. Van Nostrand Company, Londres, 1957, págs. 6-7.
- 11.- MORRISON, R.T. y BOYD, R.N.: Metano. En: Química Orgánica. Fondo Educativo Interamericano, Bogotá, 1976, pág. 42.
- 12.- MORRISON, R. T. y BOYD, R. N.: Benceno. En: Química Orgánica. Fondo Educativo Interamericano, Bogotá, 1976, pág. 328.
- 13.- LENZ DEL RIO, A.: Terpenos. En: Química Orgánica Elemental. Editorial Patria, México, D.F., 1962, pág. 351.
- 14.- LENZ DEL RIO, A.: Aldehidos y cetonas. En: Química Orgánica.

- ca Elemental. Editorial Patria, México, D.F., 1962, pág. - 210.
- 15.- MORRISON, R. T. y BOYD, R. N.: Aldehidos y cetonas. En: - Química Orgánica. Fondo Educativo Interamericano, Bogotá, 1976, pág. 638.
 - 16.- MORRISON, R. T. y BOYD, R. N.: Acidos carboxílicos. En: - Química Orgánica. Fondo Educativo Interamericano, Bogotá, 1976, pág. 601.
 - 17.- CHOPPIN, G. R. y JAFFE, B.: Grupos funcionales y química - orgánica. En: Química. Publicaciones Cultural. México, D.F., 1968, pág. 624.
 - 18.- TOVAR-ZAMORA, E. y BAEZ-SALDAÑA, A.: Identificación de tiner en sangre. I Simposio Internacional sobre Inhalación - Deliberada de Disolventes Industriales. México, D.F., --- 1976, pág. 65.
 - 19.- BALLESTEROS, L.: Producción y consumo de los diferentes di solventes industriales en México. I Simposio Internacio-- nal sobre Inhalación Deliberada de Disolventes Industria-- les. México, D.F., 1976, págs. 2-4.
 - 20.- MERCK & CO., INC.: Merck Index Encyclopaedia of chemical - and drugs. Merck & Co., Rahway, 1968, 8a. Ed. págs. 7, -- 128, 523, 529, 590, 671, 755, 1058, 1122, X, XI, XII.
 - 21.- IKEDA, M.: Supresión mutua de la oxidación implicada en el metabolismo de los constituyentes del tiner. I Simposio - Internacional sobre Inhalación Deliberada de Disolventes - Industriales. México, D.F., 1976, págs. 38-39.
 - 22.- SHIRABE, T., TSUDA, T., TERAQ, A., SHUKURO, A.: Toxic --- polyneuropathy due to glue-sniffing. Report of two cases with a light and electron-microscopic study of the periphe ral nerves and muscles. J. Neurol. Sci. 21 (1): 101-113, - 1974.
 - 23.- BAEZ-SALDAÑA, A. y TOVAR-ZAMORA, E.: Análisis de disolventes orgánicos en sangre total por Cromatografía de gases. Simposio: Metodología de la identificación de drogas de - abuso. México, D.F., 1977, pág. 1.
 - 24.- GARCIA-CASTELLS, E., ALCARAZ, M. y GUZMAN-FLORES, C.: Neurofarmacología de los disolventes orgánicos. I Simposio - Internacional sobre Inhalación Deliberada de Disolventes In

- dustriales. México, D.F., 1976, pág. 26.
- 25.- NATERA, G.: Estudio sobre la incidencia del consumo de disolventes volátiles, en 27 centros de la República Mexicana. En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales, Contreras-Pérez, C. M., Editorial Trillas, México, D.F., 1977, págs. 329-351.
 - 26.- LEAL, H., MEJIA, L., GOMEZ, L. y SALINAS DE VALLE, O.: Estudio naturalístico sobre el fenómeno del consumo de inhalantes en niños de la Ciudad de México. En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales, Contreras-Pérez, C. M., Editorial Trillas, México, D.F., 1977, págs. 442-459.
 - 27.- BOECKX, R. L. y COODIN, F. J.: Una epidemia de inhalación de gasolina. En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales, Contreras-Pérez, C. M., Editorial Trillas, México, D.F., 1977, págs. 363-371.
 - 28.- MEDINA-MORA, M. E., SCHNAAS, A. L., TERROBA, G. G., ISOARD, V. Y. y SUAREZ, V. C.: Epidemiología del consumo de sustancias inhalantes en México. En: Inhalación voluntaria de disolventes Industriales, Contreras-Pérez, C. M., Editorial Trillas, México, D.F., 1977, págs. 352-362.
 - 29.- GOLDSTEIN, G. F.: Abuso de inhalantes entre los pueblos-tribus de Nuevo México. En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales, Contreras-Pérez, C. M., Editorial Trillas, México, D.F., 1977, págs. 372-278.
 - 30.- STEPHENS, R. C., DIAMOND, S. C., SPIELMAN, C. R. y LIPTON, D. S.: La inhalación desde Suffolk hasta Syracuse: reporte sobre la inhalación de disolventes por la juventud del estado de Nueva York. En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales, Contreras-Pérez, C. M., Editorial Trillas, México, D. F., 1977, págs. 379-397.
 - 31.- TORRES-RUIZ, A.: Manifestaciones clínicas en los usuarios -- y/o abusadores de volátiles inhalables. Cuadernos Científicos CEMEF. 2: 73-84, 1975.
 - 32.- GARZA DE LA, F., MENDIOLA, I., GARCIA-FLORES, E. y RABAGO, S.: Estudio biomédico de treinta pacientes inhaladores. I - Simposio Internacional sobre Inhalación Deliberada de Disolventes Industriales. México, D.F., 1976, págs. 29-30.

- 33.- BERRY, G. J.: Función cerebral en abusadores crónicos de -- inhalantes: un reporte preliminar. I Simposio Internacional sobre Inhalación Deliberada de Disolventes Industriales. México, D.F., 1976, pág. 10.
- 34.- CARDENAS-RAMIREZ, L., LORENZANA-JIMENEZ, M. y RODRIGUEZ, R.: Cambios histológicos en el encéfalo de rata producidos por la inhalación repetida de "tiner" durante las tres primeras semanas de vida. I Simposio Internacional sobre la Inhalación Deliberada de Disolventes Industriales. México, D.F., 1976, págs. 14-15.
- 35.- COLOTLA, V.A., LORENZANA-JIMENEZ, M., CHAVARRIA, J. y RODRIGUEZ-CARRANZA, R.: Evaluación de los efectos conductuales -- del tiner con la metodología operante. Simposio: Metodología de la identificación de drogas de abuso. México, D.F., 1977, pág. 5.
- 36.- COSTERO-TUDANCA, I. y BARROSO-MOGUEL, R.: Alteraciones microscópicas encontradas en el sistema nervioso de gatos y ratas albinas relacionables con la intoxicación experimental de inhalantes. Simposio: Metodología de la identificación de drogas de abuso, México, D.F., 1977, pág. 7.
- 37.- RODRIGUEZ, R., LORENZANA-JIMENEZ, M., MANJARREZ, A. y GOMEZ RUIZ H.: Algunos efectos conductuales producidos por la inhalación aguda y crónica de tiner en ratas de distintas edades. En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales. Contreras-Pérez, C. M., Editorial Trillas, México, D.F., 1977, - págs. 61-74.
- 38.- LORENZANA-JIMENEZ, M. y RODRIGUEZ, R.: Actividad locomotora de animales de distinta edad sometidos a inhalaciones únicas y repetidas de "tiner". I Simposio Internacional sobre -- Inhalación Deliberada de Disolventes Industriales. México, D.F., 1976, págs. 48-49.
- 39.- BERNAL, J. y GUZMAN-FLORES, C.: Efectos de la intoxicación crónica con tiner sobre la conducta de juego en el mono verde. I Simposio Internacional sobre Inhalación Deliberada de Disolventes Industriales. México, D.F., 1976, págs. 7-8.
- 40.- BERNAL, J. y GUZMAN-FLORES, C.: Efectos del tiner sobre la conducta de juego en primates. XVIII Congreso Nacional de -- Ciencias Fisiológicas. San Luis Potosí, 1975, pág. 46.
- 41.- GUZMAN-FLORES, C.: Neurobiología del tiner: Alteraciones conductuales producidas a largo plazo. Cuadernos Científicos - CEMEF. 2: 49-58, 1975.

- 42.- GUZMAN-FLORES, C., GARCIA-CASTELLS, E. y BERNAL-HERNANDEZ, J.: Caracterización de los efectos provocados por la inhalación crónica de tiner sobre la conducta social de los primates. Simposio: Metodología de la identificación de drogas de abuso. México, D.F., 1977, pág. 12.
- 43.- JUAREZ, J. y ALCARAZ, M.: Efectos de la intoxicación aguda y crónica con tiner en primates. I Simposio Internacional sobre Inhalación Deliberada de Disolventes Industriales. - México, D.F., 1976, pág. 40.
- 44.- SOLIS, S. y GARCIA-CASTELLS, E.: Efectos de la intoxicación crónica con tiner sobre la conducta emocional del mono verde. I Simposio Internacional sobre Inhalación Deliberada de Disolventes Industriales. México, D.F., 1976, págs. 61-62.
- 45.- BARROSO-MOGUEL, R. y COSTERO, I.: Alteraciones encontradas en gatos intoxicados experimentalmente con inhalación de -- solventes industriales. Primera parte: material y técnica; hallazgos en las células nerviosas. I Simposio Internacional sobre Inhalación Deliberada de Disolventes Industriales. México, D.F., 1976, pág. 5.
- 46.- CONTRERAS, C. M., GONZALEZ-ESTRADA, M. T., PAZ, C., FERNANDEZ-GUARDIOLA, A.: Efectos de la administración de tiner a gatos de preparación crónica. I Simposio Internacional sobre Inhalación Deliberada de Disolventes Industriales. México, D.F., 1976, pág. 19.
- 47.- COSTERO, I. y BARROSO-MOGUEL, R.: Alteraciones encontradas en gatos intoxicados experimentalmente con inhalación de solventes industriales. Segunda parte: hallazgos en Neuroglia, Microglia y vasos; conclusiones. I Simposio Internacional sobre Inhalación Deliberada de Disolventes Industriales. -- México, D.F., 1976, pág. 20.
- 48.- GONZALEZ-ESTRADA, M. T., PAZ-TRES, C., DORANTES, M. E., CONTRERAS, C. M., FERNANDEZ-GUARDIOLA, A.: Modificaciones electroencefalográficas y conductuales producidas por la inhalación crónica de solventes volátiles e intoxicación crónica del etanol. XVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, San Luis Potosí, 1975, pág. 70.
- 49.- PAZ, C., FERNANDEZ-GUARDIOLA, A., GONZALEZ-ESTRADA, M.T. y CONTRERAS, C. M.: Acción de la intoxicación aguda con solventes sobre la actividad multiunitaria cortical y cerebelosa -

- en gatos. I Simposio Internacional sobre Inhalación Deliberada de Disolventes Industriales, México, D.F., 1976, pág.-53.
- 50.- PAZ-TRES, C., GONZALEZ-ESTRADA, M. T., CONTRERAS, C. M., -- FERNANDEZ-GUARDIOLA, A.: Modificaciones en la actividad multiunitaria del sistema cerebeloso en el gato producidas por la inhalación aguda de solventes volátiles. XVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, San Luis Potosí, 1975, -pág. 102.
- 51.- GONZALEZ-ESTRADA, M. T., CONTRERAS, C. M., FERNANDEZ-GUAR--DIOLA, A. y PAZ, C.: Aspectos electrográficos y conductua--les de la intoxicación experimental con disolventes. I Simposio Internacional sobre Inhalación Deliberada de Disolventes Industriales. México, D.F., 1976, pág. 37.
- 52.- GUZMAN-FLORES, C.: Modificaciones de la conducta social y de la actividad cerebral producidas por los solventes inh--alantes. VIII Reunión de la AMEFAR, México, D.F., 1974, --págs. 1-3.
- 53.- ANDERSEN, P. and KAADAA, B. R.: The electroencephalogram in poisoning by lacquer thinner (Butyl acetate and toluene), -Acta Pharmacol. et Toxicol. 9: 125-130, 1953.
- 54.- VILLALOBOS-PIETRINI, R., GOMEZ-ARROYO, S. y HERNANDEZ, R.: Algunas metodologías utilizadas para la identificación de -los efectos genéticos producidos por las drogas de abuso. -Simposio: Metodología de la identificación de drogas de abuso. México, D.F., 1977, pág. 30.
- 55.- BREÑA-VALLE, M., AGUIRRE, J. A. y VILLALOBOS-PIETRINI, R.: Mutaciones en bacterias: un método para detectar los efec--tos genéticos de las drogas de abuso. Simposio: Metodolo--gía de la identificación de drogas de abuso. México, D.F., 1977, pág. 4.
- 56.- LORENZANA-JIMENEZ, M., MANJARREZ, A., GOMEZ-RUIZ, H. y RO--DRIGUEZ, R.: Concentraciones sanguíneas de "thinner" en ratas en desarrollo sometidas a inhalaciones únicas y repeti--das del disolvente. XVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, San Luis Potosí, 1975, pág. 89.
- 57.- GIMENEZ-ZAMUDIO, M.A., MANJARREZ, A., GOMEZ-RUIZ, H., LORENZANA-JIMENEZ, M. y RODRIGUEZ, R.: Concentraciones sangüi---neas de "thinner" y de sus componentes en ratas de distin--ta edad expuestas al disolvente. I Congreso Nacional de --

Farmacología, Tampico, 1977, pág. 36.

- 58.- YOKOTA, T., HITOMI, Y., OHTA, K. and KOSAKA, F.: Direct injection method for gas chromatographic measurement of inhalation anesthetics in whole blood and tissues. *Anesthesiology*. 28: 1064-1073, 1967.
- 59.- WORTLEY, D. J., HERBERT, P., THORNTON, J. A. and WHELPTON, D.: The use of gas chromatography in the measurement of anaesthetic agents in gas and blood. *Brit. J. Anaesth.* 40: 624-628, 1968.
- 60.- RUTLEDGE, CH. O., SEIFEN, E., ALPER, M. H., FLACKE, W.: -- Analysis of Halothane in Gas and Blood by Gas Chromatography. *Anesthesiology*. 24: 862-867, 1963.
- 61.- HERBERT, P.: Determination of Halothane concentration by gas chromatography. *J. Med. Lab. Technol.* 25: 233-237, 1968.
- 62.- COHEN, E. N. and BREWER, H. W.: A gas chromatographic technique for the analysis of anesthetic gases in tissue. *J. Gas Chromatog.*, 2: 261-262, 1964.
- 63.- ABBOTT, D. y ANDREWS, R.S.: Cromatografía de Gases. En: *Introducción a la Cromatografía*, Editorial Alhambra, Madrid, - 1973, págs.73-86.
- 64.- MONFORT, J. P.: La utilización no analítica de la Cromatografía de gas. En: *Introducción a la Cromatografía de Gas*. -- Instituto Mexicano del Petróleo, México, D.F., 1973, págs.-- 67-81.
- 65.- MONFORT, J. P.: Técnicas de análisis. En: *Introducción a la Cromatografía de Gas*. Instituto Mexicano del Petróleo, México, D.F., 1973, págs.95-113.
- 66.- MONFORT, J. P.: Estudio de los detectores. En: *Introducción a la Cromatografía de Gas*. Instituto Mexicano del Petróleo, México, D.F., 1973, págs.29-37 y 52-56.
- 67.- STAVINOHA, L. L.: Internal standards for the isolation and determination of aromatics in motor gasoline. *J. Chromatog. Sci.* 11:515-520, 1973.
- 68.- MONFORT, J. P.: *Introducción a la Cromatografía de Gas*. En: *Introducción a la Cromatografía de Gas*, Instituto Mexicano del Petróleo, México, D.F., 1973, págs.7-28.

- 69.- MARQUEZ-ALONSO, L. C.: Estudio de la Cera de Candelilla como líquido de partición para Cromatografía en fase vapor. Tesis. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, México, D.F., 1976.
- 70.- COURI, D.: Evaluación toxicológica de los disolventes industriales inhalados intencionalmente. I Simposio Internacional sobre Inhalación Deliberada de Disolventes Industriales. México, D.F., 1976, pág. 21.
- 71.- GARZA DE LA, F., MENDIOLA, I. y RABAGO, S.: Estudio psicológico y familiar de 32 pacientes inhaladores. I Simposio Internacional sobre Inhalación Deliberada de Disolventes Industriales, México, D.F., 1976, págs. 31-33.
- 72.- FINGL, E. y WOODBURY, D. M.: Principios Generales. En: Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Goodman, L. S. y Gilman, A., Editorial Interamericana, México, D.F., 1974, págs. 2-3
- 73.- WOLLMAN, H. y DRIPPS, R. D.: Absorción, distribución, eliminación y administración de los anestésicos inhalados. En: Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Goodman, L. S. y Gilman, A., Editorial Interamericana, México, D.F., 1974, págs. 49-53.
- 74.- ALCARAZ, M., GARCIA-CASTELLS, E. y GUZMAN-FLORES, C.: Efectos conductuales y electrográficos provocados por la inhalación aguda y crónica de tiner en el gato. En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales, Contreras-Pérez, C., Editorial Trillas, México, D.F., 1977, págs. 88-103.
- 75.- CONTRERAS, C. M., GONZALEZ-ESTRADA, M. T., PAZ, C. y FERNANDEZ-GUARDIOLA, A.: Aspectos electrográficos y conductuales de la intoxicación crónica con disolventes industriales en gatos. En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales, Contreras-Pérez, C., Editorial Trillas, México, D.F., 1977, págs. 104-124.
- 76.- RODRIGUEZ-CARRANZA, R.: Farmacodependencia. Aspectos Farmacológicos. Rev. Fac. Méd., Méx., 19: 34-39, 1976.
- 77.- GOLDSTEIN, A., ARONOW, L. y KALMAN, S. M., Effects of age -- upon drug metabolism. En: Principles of drug action. The basis of pharmacology., Harper and Row., New York, 1969, --- págs. 274-279.



Impresiones Lupita

MEDICINA No. 25
FRACC. COPILCO UNIVERSIDAD
CIUDAD UNIVERSITARIA, D. F.
TEL. 548-49-79