



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES

FACULTAD DE CIENCIAS

CAMPUS IZTACALA

**"LESIONES PULMONARES PRODUCIDAS POR LA
INHALACION DE TOLUENO EN RATON CD1"**

**TESIS RECEPCIONAL
QUE PRESENTA:
FRANCISCO JAVIER ISLAS JIMENEZ
PARA OBTENER EL TITULO DE:
LICENCIADO EN BIOLOGIA**



LOS REYES IZTACALA, MEX.

JUNIO DE 1996.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



U.N.A.M. FES
IZTACALA

a)

A mi madre

A mi esposa

A mis hijos

b)

AGRADECIMIENTOS :

A la Universidad Nacional Autónoma de México, que me dió la oportunidad de estudiar una Carrera Profesional.

Al Dr. Jesús Cavazos Gómez, que por su experiencia y conocimientos en Patología, me apoyó en forma decidida para la realización de este trabajo.

A la Bióloga Nora A. Espinosa y Lara, quien participó en la estructuración y revisión de los contenidos..

Al M. en C. Alvio Tejeda, que me brindó su orientación y consejo profesional.

Al Sr. Sergio González (Bibliotecólogo de la ENEPi);

A la Srta. Abril González (Mecanógrafa);

A la Téc. Acad. Santa Rodríguez (Histología, UMF-ENEPi);

Al Sr. Manuel Cruz (Impresiones del CCHv);

Y a todas aquellas personas que colaboraron en el desarrollo de la presente tesis.

c)

I N D I C E :

IZT.

DEDICATORIA	a
AGRADECIMIENTOS	b
INDICE	c
I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1-3
II. JUSTIFICACION	4-5
III. INTRODUCCION	6-18
IV. ANTECEDENTES	19-42
V. OBJETIVOS	43
VI. MATERIAL	44-46
VII. PROCEDIMIENTOS	47-57
VIII. RESULTADOS	58-85
IX. ANALISIS	86-94
X. CONCLUSION	94-97
XI. ANEXO	98-139
XII. BIBLIOGRAFIA	i-viii

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en respuesta al incrementado porcentaje mundial de adicción a la inhalación de sustancias volátiles, realizó un "Congreso" sobre "El problema de la drogadicción mundial" en el Instituto Mexicano de Psiquiatría de la Ciudad de México. (Abril-1986).

Derivado de ese Congreso, el Estado Mexicano sostiene una resuelta campaña en contra de la farmacodependencia (66).

Esta acción se despliega en sistemas de detección, prevención, capacitación de recursos humanos, información, rehabilitación, investigación y reformas legales (29).

En México, por falta de una legislación adecuada que regule el expendio de productos que contienen solventes volátiles, aunada al desconocimiento de las cualidades epidémicas y patológicas de la adicción a los solventes, ha provocado una alianza enajenada entre vendedores e inhaladores, apoyados por el avance industrial y tecnológico del país, ha creado en la actualidad, un fenómeno social muy nocivo (41).

Los productos que por su bajo costo y fácil acceso en el comercio son utilizados por los inhaladores para alterar los sentidos son: tiner, pegamentos para calzado, pegamento iris y, recientemente, el Activador o "activo" (26).

Estos y otros productos, son de uso común para la gente, existiendo un alto riesgo, no sólo para los adictos, sino también para el público en general, que al utilizar los productos en distintas tareas, no toman precauciones para su uso, exponiéndose a los vapores de los Solventes Orgánicos Volátiles que contienen, por amplios periodos de tiempo (54)

Los solventes más comunes en esos productos comerciales son el Tolueno, benceno, m-xileno, n-hexano, metanol, acetona, y otros, los que generalmente son de aroma agradable. El aroma disfraza la peligrosidad de sus componentes, por lo que, la concentración de los vapores emanados se cree no riesgosa y las personas se exponen a ellos en forma indiferente cuando los emplea, muchas veces inhalando altas concentraciones(57)

Por lo general, estos productos se expenden a granel y, no tienen etiqueta con indicaciones de uso y precauciones que se deben tomar. Y, si llegan a tener las indicaciones, no las toman en cuenta, por lo que el "adicto" y el público desconocen los riesgos que se corren en la salud al consumir esos productos por distintas vías (Inhalación, Absorción Cutánea, Ingestión u otras) (11).

Sin embargo, a nivel laboral y doméstico existen los mismos riesgos que en los inhaladores voluntarios, de sufrir daño orgánico por la exposición a los vapores de esos solventes

orgánicos volátiles, debido a que muchas de las alteraciones orgánicas producidas por éstos son asintomáticas en los individuos, y tienden a desarrollar tolerancia orgánica a largo plazo (64). Es decir, al inhalar sus vapores producen distintas alteraciones orgánicas, que no presentan síntomas sino hasta cuando ya se ha producido la lesión (50).

El tolueno se encuentra presente en todas las mezclas de productos que requieren solventes orgánicos, y está en altas concentraciones dentro de las distintos productos (27) Lo que representa un alto riesgo para el público en general.

Dado que el tolueno es un poderoso agente irritante de las membranas, la inhalación de este disolvente, permite atacar directamente a los bronquios y al parénquima pulmonar, ocasionando alteraciones de tipo agudo en sus tejidos (24), pero se desconocen las lesiones que produce una exposición crónica a 2000 ppm de tolueno, inhalado por espacio de una hora al día, durante ocho semanas.

II. JUSTIFICACION:

Los productos que, en general, contienen solventes como el tolueno y el benceno, son utilizados en el trabajo sin tomar medidas de prevención adecuadas, como es el caso de los Pintores de autos, Mecánicos, Carpinteros, Barnizadores, Despachadores de Combustible, y otros.

Estos trabajadores, muchas veces desconocen los efectos que producen estas sustancias y se exponen a inhalar sus vapores, sin protección alguna, teniendo un contacto diario con esos disolventes e inhalando sus vapores a varias concentraciones y por tiempos de exposición relativamente prolongados, ya sea en forma continua o intermitente, pero, generalmente, durante varias horas al día, cinco o seis días a la semana (18).

Mientras que a nivel doméstico, las exposiciones son cortas y únicas, a altas concentraciones y en lugares poco ventilados (54).

Los datos clínicos de la afección pulmonar por tolueno en trabajadores son inespecíficos, al igual que los estudios y pruebas funcionales (14), debido a la ausencia de síntomas que evidencien la presencia de lesiones orgánicas (50).

A nivel histopatológico, existen evidencias experimentales de las alteraciones agudas y crónicas que produce la inhalación de tolueno en distintos órganos de la economía (20). Sin embargo, se desconocen muchas de sus cualidades tóxicas y patológicas a nivel pulmonar (2), pues aún se desconoce la secuencia de alteraciones que ocurren durante exposiciones crónicas, debido a que es un agente causante de Broncospasmo y Obstrucción Crónica Pulmonar (2).

Experimentalmente, se han descrito las lesiones pulmonares agudas que produce el tolueno, pero aun se desconoce la secuencia de lesiones que desencadenan el broncospasmo y la obstrucción crónica pulmonar, así como las partes del pulmón que resultan afectadas, durante una exposición prolongada.

Por lo que es de interés para este trabajo complementar la información sobre la secuencia de las alteraciones que sufre el pulmón de un individuo (ratón, CD1) al exponerse a una concentración de 2000 ppm tolueno, la que puede ser similar a la de un medio laboral o doméstico, durante un periodo relativamente largo.

Así como describir la intensidad y el sitio en que ocurren las lesiones en el pulmón, después de una hora de exposición y en lapsos de 10 días, hasta un periodo de cuarenta días, (1 hora/día).

III.1. HISTORIA DE LA DROGADICCIÓN

La inhalación de Solventes Orgánicos Volátiles es una de las más antiguas y simples formas de intoxicación, para alterar la mente y producir euforia, y tiene sus raíces en los albores de la Historia. La inhalación de sustancias con el fin de alterar las funciones psíquicas se remonta desde tiempos inmemoriales (49).

Se sabe que aún antes de la civilización moderna, algunas tribus quemaban incienso y especias para producir estados de intoxicación durante rituales religiosos mientras que otros, como lo evidencia El "Oraculo de Delfos", inhalaban los gases que emanaban del subsuelo, alcanzando ciertos estados de excitación debido a la aspiración de sus vapores (68).

Es bien sabido que en nuestro país el empleo de drogas se produjo en las antiguas culturas: los hongos alucinógenos y el peyote se hallaban vinculados a propósitos religiosos, militares y de rituales, al igual que en otros medios lo estuvieron ciertas drogas (11).

Durante los últimos 50 años, ha habido una considerable expansión de la Industria Petroquímica y otras industrias relacionadas, que están produciendo un gran número de sustancias orgánicas volátiles, que son ampliamente usadas

por un alto número de jóvenes en todo el mundo, para alterar los sentidos, ya que en la actualidad, las sustancias volátiles se incluyen en un gran número de productos que son empleados en el hogar y en la industria. Estas sustancias tienen el potencial de inducir un amplio rango de efectos tóxicos (68).

Algunas de las consecuencias letales del abuso de inhalantes han sido atribuidas a la toxicidad de los solventes volátiles en los últimos 25 o 30 años (Bass, 1970; 1978; 1984; Garriot y Petty, 1980; Kringsholm, 1980; Anderson et al. 1985) (73).

En los últimos años, han aparecido diversos reportes que muestran el incremento en la mortalidad por la inhalación de sustancias volátiles; por ejemplo, muerte súbita debido a fibrilación cardíaca inducida, y paro cardíaco y pulmonar.

En los 60' y 70's, en los Estados Unidos, las muertes por Fluorocarbonos parecían ser las más sospechosas debido al número relacionado de casos y también por la fibrilación ventricular asociada con arritmias cardíacas inducidas. Estas muertes han declinado debido a la restricción de 1980 del uso de fluorocarbonos en los aerosoles. Sin embargo, aún parece ser el mayor problema de Inglaterra y otros lugares (66).

Los hidrocarburos clorinados están asociados con muchas muertes en Inglaterra (Anderson et al., 1985; Jones y Winter, 1983), Dinamarca (Kringholm, 1980), en los Estados Unidos y en otras partes. Estos productos están en el rango de anestésicos en los hospitales (Halotano), siendo los solventes más comunes el (Di-, Tri- y tetracloroetanos) y el tricloroetileno) (66).

En México, se ha descrito que la intoxicación aguda con tiner produce: excitación inicial, conducta errática, estupor posterior a la excitación, dificultad para coordinar los movimientos, alucinaciones, convulsiones, inconciencia y, dependiendo de la dosis administrada, la muerte por sofocación (26).

Estudios sobre la patología de la adicción a inhalantes con Tolueno, señalan que el envenenamiento con tolueno se debe a su acción narcótica, y es un irritante pronunciado para las membranas mucosas. El tolueno ejerce una mayor acción irritante sobre la piel y las membranas mucosas que el benceno (24).

Medina, Mora y col. 1977, comentan que el caso de los disolventes industriales, se ha convertido en el problema de farmacodependencia más importante en México durante los últimos años (54).

III.2. PSICOLOGIA DE LA ADICCION A DROGAS

El consumo de solventes y otras drogas, indiscutiblemente, es un escape de la realidad de un mundo miserable y pobre en expectativas. Este escape tendrá un alto costo, ya que ellos darán a cambio la merma de su fuerza física y orgánica, el deterioro de su autoestima y de su personalidad. Disminuirá su rendimiento intelectual y perderán toda responsabilidad para con la escuela, el trabajo y la familia, y en ciertos casos correrán el riesgo de perder la vida en un corto lapso de tiempo (5).

El efecto de la droga ayuda a un "YO" muy débil a eludir la intolerable ansiedad depresiva y la pena y la culpa ligadas con la misma. El deterioro invade progresivamente todos los aspectos de la personalidad, especialmente en los sociales y morales, aquí es donde se advierte su profunda autodestrucción (12).

Ello se debe a los efectos euforizantes y alucinógenos que producen los solventes orgánicos volátiles inhalados (48).

III.3 CRIMINALIDAD

Sánchez Galindo comenta que en torno a las drogas, siempre han girado gran número de delitos: homicidio, robo, fraude, violencia sexual (52).

Según Tocaven, alcohólicos y toxicómanos "llegan a cometer infracciones contra la propiedad, impulsados por la necesidad de procurarse dinero para satisfacer sus necesidades tóxicas" (55).

La "necesidad de droga" conduce al farmacodependiente a delinquir e inducir a otros, para autojustificarse y obtener clientela. La suspensión le vuelve violento y agresivo, incluso con tendencia al suicidio (29).

III.4 EPIDEMIOLOGIA (PROBLEMA SOCIAL)

En la actualidad, se ha extendido rápidamente el número de adictos inhaladores de diversos productos comerciales que contienen solventes orgánicos volátiles en su composición, y esta tendencia se observa cada vez más frecuentemente en individuos, de ambos sexos, en edad preadolescente y adolescente, quienes prolongan en forma inconsciente estos hábitos por años (2).

Entre las alteraciones que se observan en los patrones de conducta "habituales" o "cotidianos", se registra una disociación de la conducta social, particularmente conductas agresivas y sexuales (29)

III.5. ESTADISTICAS DE ADICION A LOS SOLVENTES VOLATILES.

En México, el porcentaje de adicción a la inhalación de Solventes Orgánicos Volátiles a ido en continuo incremento, tanto como en hombres como mujeres, sobre todo en edad preadolescente (21).

Se considera que los usuarios más comunes de disolventes industriales son niños y adolescentes de bajo y medio nivel socioeconómico, que representan aproximadamente del 0.5 al 1.0 porciento de la población general del país (49).

El tiner y algunos cementos adhesivos ocupan actualmente un índice elevado de abuso dentro de las distintas formas de farmacodependencia que existen en nuestro país (49).

Con todo aquí, ni los estupefacientes ni los psicotrópicos representan el problema más grave de la enfermedad social de la farmacodependencia, en los cuales se ha extendido el empleo de las llamadas drogas "duras" o "fuertes" (Volátiles Inhalables) en todo el mundo (29).

III.6. SOLVENTES VOLATILES COMO DROGA.

Las drogas o fármacos se definen como toda substancia que introducida en el organismo vivo puede modificar una o más de sus funciones (15). Sin embargo, en la actualidad un sinnfín de materiales naturales y artificiales se engloban bajo el

rubro de Drogas.

III.6.1. Clasificación de las Drogas.

El Consejo Nacional de Problemas en Farmacodependencia agrupa a las drogas en:

- ESTUPEFACIENTES: (derivados del ópio y la coca)
- PSICOTROPICOS: Se subdivide en tres grupos, que son:
1)psicolépticos; 2)psicoanalépticos y 3)Psicodislépticos)
- VOLATILES INHALABLES: (humos y vapores de sustancias orgánicas volátiles) (15).

III.6.2. Clasificación de las Substancias Orgánicas Volátiles

Muchos de los productos comerciales que son utilizados para alterar los órganos de los sentidos en forma deliberada, contienen en su preparación algunas de los muy variados solventes orgánicos volátiles que son producucidos por la industria Petroquímica, que son básicamente derivados de los hidrocarburos y se clasifican de la siguiente manera: (66).

a-Los Hidrocarburos Aromáticos: Benceno, Tolueno, Xileno y Naftaleno.

b-Los Hidrocarburos Alifáticos: Hexano, Etano.

Estas sustancias son comunes en: gasolinas, tineres, pinturas, adhesivos y cementos plásticos, sprays y lacas en aerosol, limpiadores de casquillos (Polish shoe) o Activador

c-Alcoholes: El Metanol, Etanol e Isopropanol.

Son comunes en: Pinturas, Tineres, Sprays, Pegamentos, y Aerosoles.

d-Anestésicos: Clorometileno, Tricloroetileno y Oxido Nitroso

Estos son utilizados en disolventes de petróleo y grasa.

e-Cetonas: Acetona y Metilbutilcetona.

Son comunes en: Tineres y pinturas.

f-Esteres: Etilacetato y Propilacetato.

Se encuentran principalmente en: Pinturas y Tineres.

g-Nitratos: Amylnitrato e Isobutilnitrato.

Están presentes comunmente en Sprays y desodorantes en aerosol para alcoba.

III.7. PRODUCTOS COMERCIALES QUE CONTIENEN SOLVENTES.

Los Solventes y otras sustancias se encuentran en mezclas muy variadas, que son comunes en las distintas : Gasolinas, Pinturas, Tineres, Adhesivos y cementos plásticos, tintas, Aerosoles, Activador (Polish Shoe) o Limpiador de Casquillos para calzado, Lacas, Barnices, y otros (51).

Los neurotóxicos que más frecuentemente se utilizan en la actualidad para autointoxicación son los compuestos que contienen: tolueno, benceno, metanol, acetona y n-hexano.

Los inhaladores tienen preferencias por las sustancias que contienen en su composición solventes como el tolueno y el benceno, como son los distintos tineros, cementos, tintas, barnices, y recientemente, el Activo o "Activador" (polish shoe). (Aviado, 1978; Couri y Abdel-Rahman, 1978; Dobbs y Santostefano, 1964; de la Garza, et al., 1977; Knox y Nelson, 1966; Lewis y Patterson, 1974; O'Brien, et al., 1971; Peterson y Bruckner, 1978; Satran y Dodson, 1963) (2).

No obstante estas preferencias, el Tolueno y el Benceno producen diversas lesiones en los individuos inhaladores de solventes orgánicos, y se hallan en altos porcentajes en las mezclas de muchos productos comerciales (18).

III.8. COMPOSICION DE LAS MEZCLAS DE TINERES Y ADHESIVOS:

El tiner y los cementos plásticos están compuestos por más de un solvente volátil, entre los que se puede incluir al Tolueno, benceno, alcohol metílico etilacetato, n-hexano y metiletilcetona (ref.5, 14, 18). El tiner presenta distintas composiciones, no muestra una mezcla "estandar" sino que varían las proporciones de los componentes de muestra a muestra (35).

Una muestra de tiner analizada por Lorenzana-Jiménez(1984) arrojó la existencia de: tolueno (42 %); metanol (25 %); hexanos (18 %); metilisobutilcetona (10 %); acetona, benceno y xileno (0.5 %), y 2 % de compuestos no identificados (49).

Los cementos plásticos contienen distintas sustancias, como Metilisobutilcetona, monometileter de etilenglicolacetato que actúan como bases plásticas; tolueno, tricloroetileno, ciclohexanol diclorido de etileno y otros son los solventes orgánicos, y sus mezclas varían según la marca (41).

El "Activo" o "Activador" (polish shoe), es uno de los productos comerciales más utilizados en la actualidad, contiene: 2-nitropropano, tolueno, metanol, isopropanol, anilina (derivado bencénico) y lanolina (18). Este producto es parecido al tiner, sólo que no contiene las sustancias desagradables aditivas que tienen los tineres.

Todos esos productos tienen en común la presencia del Tolueno y el Benceno, y son frecuentemente utilizados por los adictos para inhalar intencionalmente y, con ello, alterar sus sentidos. También, son utilizados ampliamente en la Industria del Calzado, Automotriz, en la Construcción, y otros medios laborales, poniendo en riesgo la salud y la vida (39).

III.9. TOXICOLOGIA DE LA MEZCLA BENCENO-TOLUENO:

En experimentos con animales, se ha encontrado que la administración simultánea de tolueno y el benceno resulta en la interferencia del metabolismo de cada químico en hígado.

La conversión de benceno a metabolitos (tales como el fenol) es suprimido por el tolueno en ratas y ratones y la desaparición del benceno de la sangre es retardado. La excreción de los metabolitos del ácido hipúrico del tolueno son reducidos por el benceno (39).

La administración simultánea de tolueno y benceno en ratones y ratas tuvo un mejor efecto sobre la toxicidad del benceno. El tolueno decrementa el efecto tóxico del benceno sobre médula ósea (Ikeda & Ohtsuji, 1971; Dobrokhotov, 1972; Ikeda et al. 1972; Dobrokhotov & Enikeev, 1976; Mungikar & Pawar, 1976b; Pawar et al., 1976; Andrews et al., Sato & Nakajima, 1979b; Tatrai et al., 1980; Gut et al., 1981; Tunek et al., 1982; Gut, 1983; Gad-El-Karim et al. 1984) (66).

Estudios con Benceno puro (0.01%), muestran algunas de las alteraciones que se producen por intoxicación crónica, las cuales son fácilmente observables, y desde el principio en la sangre, ya que se presenta anemia (Caldwell, et al.1945) trombocitopenia, leucopoesis con linfocitos de mayor tamaño y granulaciones azules citoplásmicas y granulocitopenia (57)

Además, colateralmente, sobreviene ausencia de anticuerpos, con aumento de la sensibilidad para adquirir infecciones, (por ej; tuberculosis y neumonía), así como disminución de la fagocitosis (63).

La médula ósea se ve afectada por la anemia aplástica; se localizan áreas de Hiperemia (Congestión) con desaparición de células mieloides que alternan con zonas de Hiperplasia (63).

En el bazo se observa atrófia de los corpúsculos de Malpighio, con depósitos de pigmento hemático en el tejido conjuntivo intersticial; además de metaplasia mieloide, Congestión e Hiperplasia del elemento reticuloendotelial. (20).

Las cápsulas suprarrenales muestran, a nivel de la corteza, aumento de la secreción hormonal y mínimo engrosamiento de la zona glomerular; y, en su médula, Hiperplasia celular y vasodilatación de sinusoides. La mucosa del intestino y estómago presentaron múltiples hemorragias petequiales (66)

III.10. IMPORTANCIA DE LA PUREZA DE LOS SOLVENTES VOLATILES

Para realizar investigaciones experimentales, se deben usar grados Técnicos ya que el tolueno comercial contiene benceno

como una impureza tóxica y ello debe tenerse en cuenta, ya que la alta presión del vapor del benceno seguirá a la del vapor de la mezcla en equilibrio con el líquido, y con ésto habrá una alta proporción del benceno en los vapores, que existe en el mismo líquido (39).

Porque la variedad de métodos para obtener el tolueno es amplia, los rangos de impurezas varían también ampliamente, siendo el benceno una importante y común impureza de los grados técnicos del tolueno (50).

(El tolueno altamente purificado contiene menos del 0.01% de benceno) (58).

La pureza del tolueno usado para la investigación, debe ser considerada en evaluaciones de los efectos de exposición, a nivel laboral, adictivo o accidental (40).

IV. ANTECEDENTES:

IV.1. EFECTOS TOXICOLÓGICOS DEL TINER Y CEMENTOS ADHESIVOS.

Se ha descrito que la intoxicación aguda con tiner produce: excitación inicial, conducta errática, estupor posterior a la excitación, dificultad para coordinar los movimientos, alucinaciones, convulsiones, inconciencia y, dependiendo de la dosis administrada, la muerte por sofocación (26).

En experimentos con animales se ha descrito que inicialmente el tiner produce hipermotilidad, que poco tiempo después se acompaña de salivación, chupeteo, midriasis, contracción auricular y facial. Después de esto, los animales muestran periodos de conducta alucinatoria, sin responder a los estímulos del medio ambiente. Siguido a esto se presenta ataxia con fibrilación muscular observada en distintas regiones del cuerpo. Al incrementarse la ataxia, los animales caen en posiciones forzadas que mantienen por tiempos variables, con incremento de tono muscular y catatonía. Posteriormente se presentan crisis tónicas con sacudidas mioclónicas (17).

Al suspenderse la administración de tiner los animales salen de este estado presentando la secuencia descrita, pero en forma inversa, esto es, primero sin responder a los estímulos del medio ambiente, después con ataxia y, finalmente, con hipermotilidad.

De acuerdo con el modelo descrito por Winters y col. (1967) estos resultados mostraron que el tiner actúa como un estimulante del Sistema Nervioso Central, y luego como un depresor, porque se observa disminución de la actividad motora y falta de respuesta a los estímulos dolorosos como lo hacen los agentes anestésicos (28).

IV.2. EFECTOS DEL TOLUENO SOBRE EL S.N.C.

Los vapores de tolueno pueden causar narcosis del Sistema Nervioso Central (SNC). Una concentración de 2000 ppm es inmediatamente peligrosa para la salud y la vida (36).

Se ha observado una respuesta bifásica a la exposición del tolueno, el cual es típico de las drogas narcóticas, registrándose excitabilidad inicial seguido por una depresión en las respuestas. Similar a la del tiner (35).

Los efectos primarios del Tolueno sobre el SNC (Sistema Nervioso Central) presentan un síndrome conductual en el cual predominan las estereotípicas, tales como hipermotilidad caminar hacia atrás y en círculo, el balanceo repetitivo de la cabeza, tensión de la cola en forma de "S" el deseo de morderse la cola, y quedarse inmóvil con el hocico hacia el piso. Este síndrome es característico y reproducible con varias especies de animales, dependiendo de las dosis administradas (2 a 100 mg/kg de peso) (50).

Los animales muestran atáxia con niveles de tolueno en sangre de entre 40-70 g/litro, inmovilidad con niveles de 75-125 g/litro, somnolencia (o adormecimiento) y dificultad para despertar con niveles de 125-150 g/litro (37).

En humanos una concentración de 2.5 mg. de tolueno por 100 mililitros de sangre está asociada con severas náuseas, fatiga, confusión, incoordinación e indecisión (45).

Von Oettingen junto con sus colaboradores describieron, en 1942, los efectos acumulativos en el Sistema Nervioso Central de exposiciones a concentraciones crecientes de tolueno. El resultado de sus experimentos indican que la inhalación de tolueno a 200 p.p.m. causa deterioros definidos de coordinación y tiempo de reacción. La exposición a concentraciones de 600 p.p.m. causó al final de 3 horas; fatiga extrema, confusión mental, risa, náuseas, cefalea, vahídos e inseguridad. (48)

La exposición a concentraciones de entre las 200 p.p.m. y las 500 p.p.m. de tolueno por espacio de 6 a 8 horas causará, en la mayoría de las personas, cansancio y agotamiento. Arriba de las 500 p.p.m. por un periodo de tiempo de 1 a 3 horas es definitivamente peligroso y causará los síntomas atribuibles a la depresión del S.N.C. y la médula ósea (72).

En otras investigaciones, las exposiciones a concentraciones de 200 ppm de tolueno demuestran que hay intoxicación del SNC, y depresión de la médula ósea a 500 ppm (48).

Ryan y Bosch en ref.68, observaron que en todas las especies estudiadas, por los síntomas -progresivos- típicamente encontrados, después de incrementar la dosis de inhalación del tolueno, fueron: irritación de las membranas mucosas, incoordinación, midriasis y narcosis del SNC.

IV.3. TOXICOLOGIA DEL TOLUENO

En cuanto a la investigación se refiere, se ha observado que, además de los efectos psicológicos, los solventes orgánicos volátiles pueden causar una serie de trastornos fisiológicos y morfológicos, que han sido comprobados experimentalmente con animales de laboratorio y con personas expuestas "accidentalmente" en las fábricas donde son empleados estos solventes en grandes cantidades.

(Ferguson, et al., 1933; Wilson, 1943; von Oettingen, et al. 1943; Fabre, et al., 1955; Powers, 1965; Knox y Nelson, 1966; O'Brien et al., 1971; Aviado, 1972; 73; 74(a); 75) (3).

La inhalación deliberada en forma crónica de disolventes industriales como el tolueno, benceno y otros, provoca en el individuo el desarrollo de una marcada tolerancia a estos productos. (Brozovsky y Winker, 1965; Merry y Zachariadis,

1961; Bass, 1970 y Torres-Ruíz, 1975) (50).

Takeuchi et al., 1972, reporta que hay un significativo aumento en el conteo de eosinófilos después de 4 semanas de exposición a 3750 mg de tolueno/m³ por 8 horas diarias (49).

Ratones expuestos a 3750 ppm de tolueno por 29 días mostraron daño histológico en los pulmones y los riñones. Se registra leucocitosis y conteo de trombocitos decrementado, particularmente en las dosis de alto nivel y existen algunas evidencias de hipoplasia en médula ósea (Tomado de 56).

Bruckner & Peterson, encontraron respuestas similares en ratones expuestos a 15 000 mg/m³ por 8 semanas (62).

Braier (1973), encontró una "ligera", pero transitoria granulopenia seguido por granulocitosis en conejos a los que les dió 865 mg de tolueno/kg de peso, por 6 días (68).

Baker (1953), encontró que la exposición a concentraciones altas de tolueno (arriba de 1000 ppm), resulta en supresión de la médula ósea y descompensación hepática aguda (66).

En un estudio con 106 pintores en una importante fábrica de aeroplanos en New York, Greenburg, et al (1942), encontraron

que la inhalación de tolueno entre las 110 y 1000 p.p.m. por periodos de tiempo entre dos semanas y cinco años resultó en hepatomegalia, depresión de la médula ósea y linfocitos. El importante descubrimiento de este estudio, indicó que la exposición crónica al tolueno, en intensidades variables, produjo anormalidades definitivas que son virtualmente asintomáticas en los sujetos (50).

IV.4. REACCION INFLAMATORIA A AGENTES LESIVOS.

Patológicamente, se sabe que toda lesión desencadena una reacción inflamatoria de acuerdo a la magnitud y el carácter del agente lesivo.

El conjunto de influencias que condicionan la extensión del daño incluye: cantidad, penetrancia, resistencia a la neutralización y potencial patológico del invasor.

La intensidad de la reacción es regida por la gravedad del estímulo lesivo y por la capacidad de reacción del huésped.

El carácter básico de la respuesta inflamatoria inmediata casi siempre es el mismo, sea cual sea el sitio y el carácter del agente lesivo (86).

Los fenómenos inflamatorios descansan sobre el tripode formado por: Cambios Hemodinámicos; de Permeabilidad y fenómenos leucocitarios.

La conglomeración de leucocitos, principalmente neutrofilos y macrófagos en sitios de inflamación se presentan como un carácter defensivo primario de la respuesta inflamatoria.

La mayor parte de los agentes lesivos desencadenan respuesta inicial de Neutrófilos en la fase aguda de una reacción inflamatoria. En la inflamación aguda se observa reacción inflamatoria en la cual las modificaciones anatómicas principales son vasculares y exudativas.

Todas las reacciones agudas no inmunológicas tienen en común: congestión vascular exudativa, donde el exudado es proteinoso y posee número variable de neutrófilos y macrófagos, pero escasos linfocitos o ninguno (92).

Desde el punto de vista morfológico, la Reacción Crónica se caracteriza por respuesta proliferativa (fibroblástica) no exudativa. La población de Leucocitos es predominantemente mononuclear, con mezcla de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. Las dos últimas clases de células a menudo exceden a las de los macrófagos. Además, suele haber

proliferación de fibroblastos en el estroma atacado, que origina aumento de celularidad en los bordes, con neovascularización.

Algunas inflamaciones crónicas con persistencia de un irritante potente o resistente origina reacción Neutrofila continuada en el centro del daño, rodeada de reacción inflamatoria crónica proliferativa característica (86).

En la etapa crónica ulterior de la respuesta, llegan a predominar Monocitos, Macrófagos y Linfocitos, como en la granulomatosis.

Existen numerosos reportes de enfermedades involucradas con la inhalación de solventes, principalmente en el hígado, los pulmones, el sistema nervioso central, páncreas, riñones, médula ósea, bazo, y otros órganos, tendiendo a acumularse en tejido adiposo (92).

Aunque los órganos tienen formas limitadas de reacción, se sabe poco de la patología del tolueno en una exposición crónica, a nivel pulmonar, por causar Hipertensión y Obstrucción Crónica Pulmonar (2).

IV.5. INFLAMACION CRONICA: GRANULOMATOSIS PULMONAR.

Algunos agentes químicos o físicos desencadenan un cuadro característico de reacción que se llama "inflamación granulomatosa" (88).

Esta reacción se circunscribe a acumulaciones pequeñas de macrófagos o histiocitos modificados, casi invariablemente están rodeados de una capa de células mononucleares, principalmente linfocitos. A menudo hay células gigantes del tipo Langhans o de tipo Cuerpo Extraño (80).

Los macrófagos y células mononucleares son de origen medular. Spector(1969a), sugiere que las células gigantes se originan de la persistencia del irritante en un macrófago (33).

Los linfocitos participan en reacciones inmunitarias y son mediadores clave de la respuesta inmediata del anticuerpo y de la respuesta de hipersensibilidad tardía. Estos son característicos de la fase crónica de las inflamaciones como las granulomatosis e infecciones crónicas.

En la literatura patológica-médica se reporta la existencia de distintas enfermedades granulomatosas, al igual que en en Toxicología clínica y experimental (85).

IV.6.REPORTES PATOLOGICOS DE GRANULOMATOSIS POR INHALACION.

En México, en 1984; se hicieron algunos hallazgos de granulomatosis pulmonar en dos varones muertos en accidentes automovilísticos, en forma independiente (16).

Al practicarles la necropsia, en la Unidad de Patología Forense del Hospital de Urgencias de "Balbuena", el Dr. Jesús Cavazos*, reporta:

"En exámenes de necropsia practicados a dos jóvenes (entre los 22 y 30 años de edad) muertos accidentalmente, en distintas fechas, se encontró en común lo siguiente:

Durante el examen macroscópico, "fueron detectadas a simple vista granulomatosis, congestión pulmonar y edema. Esta última identificada por la consistencia poco crepitosa y la apariencia húmeda del parénquima, con fuerte olor a solventes orgánicos, que fue desprendido en el momento de disectar la caja torácica. El olor era muy parecido al del tiner" (16).

En el examen microscópico practicado a los pulmones "se observan lesiones crónicas granulomatosas, constituidas por agrupaciones celulares a modo de nódulos definidos de células epitelioideas con células mononucleares como los macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. También existen algunas células gigantes de Cuerpo Extraño que rodean dichos

nódulos. La granulomatosis se detectó en distintos sitios y niveles del parénquima pulmonar, acompañada de edema y engrosamiento de los tabiques pulmonares" (16).

"No se especifica cuál es el agente etiológico de las alteraciones encontradas en los pulmones de estos sujetos, pero se puede presumir que eran adictos inhaladores de solventes orgánicos".

"Granulomatosis por Inhalación de Aluminio"

Este reporte presenta el primer caso de granulomatosis pulmonar asociado con la inhalación de aluminio. Hay una descripción histopatológica de biopsias de pulmón mostrando granulomas intersticiales múltiples, formados por: histiocitos, células gigantes de cuerpo extraño con muchas estructuras cristalinas de birefringencia irregular, vistos en cortes de pulmón de granjero, teñidos con Hematoxilina-Eosina (71).

"Granulomatosis por Inhalación de Talco" .

En otro reporte patológico, se señala que en una necropsia practicada a una mujer joven que murió por sobredosis de heroína. Los pulmones mostraron, a nivel microscópico, numerosas partículas de talco, fácilmente identificadas por luz polarizada. Éstas estuvieron presentes, pero en las arterias pulmonares y en el tejido intersticial adyacente

inmediato, produciendo granulomas de cuerpo extraño. En este estudio, los hallazgos histopatológicos demuestran que fue aumentando el grosor de las paredes de arterias pulmonares junto con formación de lesiones angiomatoides.

También, se observó una organización de trombocitos relacionados con las partículas de talco, los que estuvieron presentes en relación los cristales de talco (43).

IV.7. HISTOPATOLOGIA DEL TOLUENO A NIVEL EXPERIMENTAL.

Estudios sobre la histopatología de la adicción a inhalantes señalan la existencia de congestión en pulmones de perro después de ser expuestos a la inhalación de tolueno a 750, 1500 o 2250 mg/m³ por 20 días, 8 horas de exposición diaria, 5 días/semana, por una semana y, finalmente a 3188 mg/m³ en 1 hora (68).

Von Oettingen y col. (1943), estudiando los glóbulos blancos de la sangre, notaron una leucopenia inicial, asociada con un decremento en los linfocitos y un moderado incremento en los neutrofilos segmentados (64).

(Aviado, 1971; 73 y 74a), ha demostrado que los compuestos aromaticos inducen al broncospasmo. (Brody, et al., 1974; Friedman, et al., 1973). demostraron que el tolueno, xileno y nafta son agentes causantes de broncospasmo. Tomado de (2)

Animales expuestos al tolueno han mostrado experimentalmente dificultad respiratoria, congestión alveolar y principios de neumonía, observados en exámenes microscópicos (65).

Desde el punto de vista organico se ven afectados otros sistemas y se encuentra depresion de la medula osea, hepatomegalia, anemia con macrocitosis, leucocitosis seguida de leucopenia, con disminucion de las plaquetas circulantes (5).

Puede haber lesiones pulmonares con congestión y focos neumónicos, lesiones tubulares renales, por depositos a ese nivel con manifestaciones de alteraciones electrolíticas que incluyen la parálisis periódica hipocalémica y acidosis de los túbulos renales (26).

La autopsia sobre un adolescente quien murió por inhalación de pegamento para modelos a escala conteniendo tolueno reveló lo siguiente: la superficie de los cortes de pulmón se encontraba extremadamente espumosa (hothy), y bastante congestionado, con cantidades disminuidas de crepitación (crepitation), a través de los tejidos del pulmón. Algunas observaciones incluyen hemorragias petequiales en la laringe y sobre la tráquea, congestión en el bazo que posee un color oscuro (café-rojizo), y congestión en el hígado (20).

Congestión en varios órganos, tumefacción en el cerebro, subseromucosas, y edema pulmonar, fue asociado con otros 19 casos de muerte por intoxicación aguda con tiner, en el cual el mayor componente es el tolueno, que ejerce una fuerte acción irritante sobre las membranas mucosas y la piel (24).

Estudios sobre el estado de la membrana mucosa de la superficie del trácto respiratorio de obreros expuestos a los efectos de bajas concentraciones de disolventes industriales, que contienen tolueno, mostraron que la afección de la membrana mucosa ocurrió en un 68 % del total de obreros examinados. Siendo lo más frecuente procesos inflamatorios con tendencia a la atrófia de la membrana mucosa y, con manifestaciones de Anóxia que fue detectada en el 30 % de los obreros (24).

IV.8. ESTUDIOS DE ABSORCION Y ASIMILACION DEL TOLUENO.

El tolueno es rápidamente absorbido por inhalación, o ingestión y un poco a través del contacto de la piel. Si es ingerido, el tolueno puede presentar aspiración pulmonar riesgosa (62).

Estudios sobre animales de laboratorio y en humanos han mostrado que el tolueno es absorbido rápidamente por el trácto resiratorio, con un 40-60% de asimilación en humanos

En ratones la cantidad asimilada está alrededor del 50% de la cantidad de tolueno aspirada (41).

El ejercicio incrementa el total de tolueno asimilado aunque decrezca la asimilación relativa, comparado con la cantidad aprovechada debido al incremento de la ventilación pulmonar.

Seguido a la absorción del tolueno por cualquier vía, es rápidamente distribuido en los distintos órganos y tejidos en el siguiente orden: tejido adiposo, seguido de la médula ósea, las adrenales, riñones, hígado, cerebro y sangre (14).

En un estudio, Ryan y Bosch, notaron un incremento en la tasa respiratoria y un decremento en el volumen respiratorio en perros y ratones expuestos a 850 ppm de tolueno (0.01% en contenido de benceno) por una hora (68).

La concentración del tolueno en muestras de aire alveolar es relativa a la intensidad de la exposición, durante la exposición (8).

La asimilación se calcula en base a el coeficiente de partición sangre/aire que es aproximadamente de 15 (66).

La cantidad de tolueno absorbido es proporcional a la concentración en aire inspirado, a lo largo de la exposición

y ventilación pulmonar (también sobre los niveles físicos de actividad de los sujetos). En exposiciones intermitentes a altas concentraciones de solvente producen niveles similares en tejidos humanos y animales, a los de una exposición continua a bajas concentraciones, ocasionando lesiones según el carácter de la exposición (30).

IV.9. SENSIBILIDAD ORGANICA AL TOLUENO.

Los datos sobre inhalación aguda indican que la sensibilidad de las especies decrece como sigue: conejos, cuyos, ratones ratas, gatos y perros. Con baja concentración, el tolueno altera a los ratones y a las ratas, pero con efecto diferente (50).

Brucker & Peterson, señalan la edad-dependiente a la sensibilidad en ratas macho y ratones macho. Animales de 4 semanas de edad mostraron ser mas susceptibles a la narcosis del tolueno, que los animales de 8- y 12- semanas de edad, cuando se exponen a los vapores del Tolueno a 750 mg/m³ por 3 horas (62).

Los investigadores apuntan que una exposición inhalada de 24,400 p.p.m. de tolueno por 1.5 horas produce mortalidad en un 60% en ratas y un 10% en ratones. La exposición de esas especies a 12,200 p.p.m. por 6.5 horas produjo el 50% de mortalidad en ratas y el 100 % de mortalidad en ratones (68)

Los valores LC50 de inhalación han sido reportados en el rango de 20 000 - 26 000 mg/m³ para ratón y aproximadamente 45 000 mg/m³ para rata (27).

Asimismo, los efectos patológicos dependen de la especie (ratones CD1), el tipo de Agente utilizado (tolueno), la concentración (2000 ppm), el tiempo de exposición (40 días, 1 h/día), vía de administración (inhalación), tipo de exposición (continua), la persistencia del agente lesivo (1.4 días en el cuerpo), y órgano blanco (pulmones), sobre el que actuará el agente.

IV.10. TOLERANCIA ORGANICA AL TOLUENO.

Se ha observado que existe una amplia tolerancia a los solventes orgánicos, por ejemplo, ratas expuestas a 110 mg/m³ por 6 h/día, 5 veces por semana por 24 meses, no mostraron alteraciones histopatológicas en el hígado, riñones, pulmones y otros órganos incluyendo el bazo y médula ósea (66).

No se ha observado efecto en animales experimentales expuestos a 375 mg de tolueno/m³ por 24 horas (58).

Experimentalmente, se encontro que ninguna exposición continua a 389 mg/m³ de tolueno por 90 días, ni exposiciones repetidas a 4095 mg/m³ por 6 semanas (8h/día, 5 días/semana)

afectaron al hígado, riñones, pulmones, bazo, corazón o la composición sangüfena de: 30 ratas, 30 cuyos, 4 perros y 6 simios, haciendo un examen histopatológico microscópico(59).

Se sabe que muchas de las lesiones que produce la inhalación de solventes como el tolueno, son asintomáticas (50). Así, por ejemplo, es sabido que los principiantes suelen inhalar uno o más días por semana y, rápidamente avanzan a prácticas compulsivas de experiencias múltiples diarias (64), lo que significa que al observar exteriormente a los individuos adictos a inhalantes no se pueden predecir las alteraciones orgánicas debido a la ausencia de síntomas.

IV.11. ACUMULACION DEL TOLUENO EN LOS TEJIDOS.

Sandmeyer (en ref. 5) apunta que la inhalación de 1 500 a 2 500 ppm de tolueno por espacio de 15 a 35 minutos en ratas resultó en registros de 0.64 mg en el hígado y 0.87 mg en el cerebro, 0.27 mg en sangre (62).

En ratones, la exposición a una concentración relativamente alta a los vapores del tolueno de 3950 ppm (15 mg/l), por tres horas en una cámara de exposición dinámica, produjo 625 mg/kg en el hígado, 420 mg/kg en el cerebro y 200 mg/kg en la sangre al final de la exposición (62). Esto es, a mayor tiempo de exposición y concentración de tolueno es mayor su acumulación en los tejidos de los organismos expuestos (40)

IV.13. HISTOLOGIA DEL PULMON.

Hay tres componentes fundamentales en todo tejido:

- 1.-Células
- 2.-Substancias Intercelulares, y
- 3.-Líquidos.

Los pulmones están formados esencialmente por:

- 1> Tejido Respiratorio Esponjoso, en el cual se producen los cambios gaseosos entre la sangre y el aire.
- 2> Tejido de Conducción del Sistema Respiratorio formado principalmente por Bronquios y Bronquiolos, que es un sistema ramificado de tubos aéreos por los que entra y sale el aire de las bolsas aéreas del Tejido Respiratorio Esponjoso (86).

Hay gran cantidad de tejido elástico (elastina) en la pleura visceral que los recubre, en los tabiques que separan las vesículas aéreas y en el árbol bronquial, para que los pulmones puedan dilatarse en todas direcciones.

La ramificación progresiva de los Bronquios y Bronquiolos produce, por último, pequeños Bronquiolos Terminales con diámetro menor de 1 mm, desprovistos de sostén cartilaginoso

Los Bronquiolos Terminales se subdividen ulteriormente en conductos que transportan aire, llamados "Bronquiolos

Respiratorios", de los que nacen sacos alveolares y después se convierten en Conductos Alveolares, (ver Esq.3).

Cada Conducto Alveolar sirve a un lobulillo, la unidad funcional de respiración. Cada conducto desemboca en uno o dos Espacios Aereos y originan los sacos alveolares terminales llamados Alveolos, (Farber y Wilson, 1968). Los alveolos desembocan por orificios de gran calibre. En consecuencia, en el plano adecuado de sección, todos los alveolos estan abiertos y tienen paredes incompletas. El orificio alveolar a veces se confunde con un defecto causado por rotura de la pared alveolar.

La parte conductora incluye la nasofaringe, laringe, tráquea, bronquios, raíz, bronquiolos y conductos alveolares

La parte conductora situada en el interior del pulmón tiene paredes rígidas debido a la presencia de cartílago o hueso.

La unidad funcional respiratoria esta representada por el bronquiolo terminal (sistema canalicular), el alveolo (sistema vacuolar alveolar), el capilar del pulmón (sistema de la pequeña circulación), la membrana alveolo-capilar (sistema de membrana a través de la cual tienen efecto los intercambios gaseosos entre Anhídrido Carbónico y Oxígeno). (74).



IV.14. TRES "COMPARTIMIENTOS" o "SECTORES" FUNCIONALES:

- 1.- VENTILACION ("circulación aérea")
- 2.- PERFUSION (circulación sanguínea)
- 3.- DIFUSION (intercambio de gases)

Cada uno de estos "sectores" implica un funcionamiento característico, con controles específicos, pero que trabajan en conjunto. Las enfermedades pulmonares deben ser consideradas como alteraciones de uno o varios de estos sistemas, es decir alteraciones de su fisiología, (ver Esq.7)

IV.14.1. VENTILACION.

Control de la Respiración: Es efectuado por el centro respiratorio bulbar, con intervención de factores corticales de los centros neumotáxico y apnéutico, de receptores aórticos y carotídeos, y receptores periféricos, inclusive pulmonares, (74). (ver Esq. 8)

Los principales reguladores del centro bulbar son la concentración plasmática de (CO₂) y el pH sanguíneo, accesoriamente influyen los niveles de oxígeno, regulando la respiración a través de los receptores aórticos y carotídeos.

Como la pleura visceral está íntimamente adherida a toda la superficie pulmonar, los pulmones son expandidos por una presión negativa pleural aumentada en la fase inspiratoria.

Distensibilidad Pulmonar. Se sabe que la capacidad de aumento volumétrico del pulmón (complacencia pulmonar) es debida a la distensibilidad del intersticio, (ver esq.6).

Permeabilidad de las vías aereas. Inspiracion es la fase activa de la respiración, llenando de aire los conductos aereos, donde se realiza el intercambio gaseoso (alveolos).

En las vesículas y las vías del tejido respiratorio pulmonar son los únicos puntos donde tienen lugar los intercambios gaseosos entre anhídrido carbónico y oxígeno molecular, por lo que constituyen la Porción Respiratoria verdadera del sistema, (ver Esq. 10).

La contracción pulmonar, sucede durante la espiración, contrayendo los músculos inspiratorios, por lo que la capacidad elástica del intersticio hace que el pulmón vuelva a su volumen original. El aire intraalveolar vuelve al exterior libremente, cuando los conductos traqueobronquiales se encuentran permeables, (ver Esq. 12).

IV.14.2. PERFUSION.

La perfusión depende:

- a.-De la contractilidad ventricular derecha.
- b.-Del volumen de sangre que llega al mismo ventrículo.

c.-Del débito cardiaco y del flujo sanguíneo de la Arteria Pulmonar.

d.-De la integridad de los capilares pulmonares.

e.-Del grado de "Shunt" arteriovenoso pulmonar. Normalmente, existe un pequeño grado de "Shunts" anatómicos que puede estar aumentado en condiciones patológicas. (ver Esq. 11)

f.-Del libre desagote del sistema de drenaje venoso pulmonar en la aurícula izquierda.

IV.14.3. DIFUSION.

La Difusión depende básicamente de la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar, donde substancias surfactantes como el dipalmitato de lecitina, producido por los Neumocitos II de la pared alveolar, que recubre internamente el alveolo, disminuyendo bastante la tensión superficial intraalveolar. Este es un liquido surfactante que permite la integridad de alveolos grande y pequeños e influye en la difusión de los gases (73; 74; 92).

IV.15. RELACION VENTILACION-PERFUSION.

De la relación Ventilación-Perfusión (V/Q) depende también el efectivo intercambio gaseoso. Si una unidad funcional respiratoria es normalmente Perfundida, pero no Ventilada, se comporta como un "Shunt" ("Shunt" funcional), y la sangre venosa no sufre intercambios gaseosos. (ver Esq. 11).

Si, por el contrario, es Ventilado y No Perfundido, el aire inspirado no sufre intercambios y es eliminado sin alteraciones (Espacio Muerto Fisiológico).

En condiciones normales, algunas unidades funcionan como "Shunt" o como "Espacio Muerto", alternando con momentos en que la ventilación y la perfusión son normales en esa unidad

IV.16. RELACION ALVEOLO-CAPILAR.

Hoy, sabemos que el aire en los alveolos está separado de la sangre en los capilares, por : 1) el citoplasma de las células epiteliales que revisten los alveolos; 2) la membrana basal del epitelio, que en algunos lugares se fusiona con el tercer componente; 3) la membrana basal que cubre el endotelio de los capilares y 4) el citoplasma de las células endoteliales de los capilares. En algunos sitios hay espacios tisulares entre las membranas basales del epitelio y los capilares, y algunos de ellos contienen fibrillas delgadas, (ver Esq. 10).

Las Células de las Paredes Interalveolares, muestran núcleos de dos categorías de células:

- 1) las células epiteliales que revisten los alveolos y
- 2) los de células contenidas dentro de la substancia de las paredes, principalmente células endoteliales de los capilares (91).

V. O B J E T I V O S:

V.1. Inducir una respuesta inflamatoria crónica en pulmón de ratón (Mus domesticus, CD1), por la exposición a 2000 ppm de tolueno, durante ocho semanas.

V.2. Describir las alteraciones histopatológicas del pulmón de ratón (CD1), en distintos periodos de tiempo, a lo largo de ocho semanas de exposición a 2000 ppm de tolueno.

VI. MATERIAL:

VI.1. BIOLÓGICO.

-Ratones (CD1) (Mus domesticus) (50), 40 días de nacidos y sexo macho.

VI.2. CRISTALERIA.

- Bebedores de vidrio color ambar con boquilla de metal (7).
- Cámaras de exposición de vidrio (2), de 8 litros de volumen
- Cubreobjetos y portaobjetos (400), tamaño estándar.
- Frascos de vidrio (50) de boca ancha y tapa-rosca (150 ml).
- Matraces Erlenmeyer (2) de 250 ml de capacidad.
- Pipetas graduadas de: 2 ml, 1 ml, y 0.1 ml. de capacidad.
- Tubo de vidrio de 0.5 cm de diámetro.

VI.3. INSTRUMENTOS Y APARATOS.

- Adaptador fotográfico para microscopio óptico.
- Balanza granataria (610 gramos).
- Baño María con regulador térmico.
- Bomba de aire con motor de 1/3 de caballo de potencia de (1725 rpm, y con regulador de flujo de aire. Modelo 1410).
- Cámara fotográfica Reflex, Profesional. (Konica)
- Cronómetro manual, marca Timex.

- Estuche de disección completo, para cirugía menor.
- Estufa eléctrica con regulador térmico.
- Escuadra de Leukart.
- Jaulas de poliglass (7), de (30x20x10 cm) de tamaño, con tapas de reja metálica y piso de tela de alambre galvanizada.
- Histokinette. Modelo HIS-1010.
- Lápiz con punta de diamante.
- Microscópio Optico marca Karl Zeiss.
- Microtomo manual.
- Oradador para tapones de hule.
- Pistola para silicón.
- Platina térmica con regulador.
- Refrigerador marca IEM, con regulador de temperatura.
- Soportes universales (2) con pinzas de sujeción.
- Surtidor de parafina líquida.
- Termómetros (3) de 250 C.

VI.4. SUBSTANCIAS QUÍMICAS Y REACTIVOS.

- Acido clorhídrico concentrado (HCl).
- Agua potable para beber.
- Agua corriente (llave).
- Agua bidestilada.
- Agua fenicada al 5 % .
- Albúmina de Meyer.

- Alcohol etílico al 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 96 % y absoluto.
- Bálsamo de Canadá.
- Eosina en solución.
- Formaldehído al 10 % .
- Grenetina natural (de bajo valor bacteriológico).
- Hematoxilina en solución.
- Hidróxido de potasio (sólido).
- Parafina líquida, libre de impurezas.
- Solución de Ruyter.
- Tolueno puro, Grado Técnico (0.01% de impurezas) obtenido de los Laboratorios Laitz, S.A.
- Xilol.

VII. PROCEDIMIENTOS:

VII.1. PLANTEAMIENTO GENERAL.

El experimento consistió en exponer a 5 lotes de 10 ratones CD1, de 50 días de nacidos y sexo (macho), a los vapores del tolueno (grado técnico, 0.01 %), a concentración de (2000 ppm), durante una hora de exposición al día, y en distintos periodos a lo largo de ocho semanas (5 días/semana).

Las exposiciones al tolueno se realizaron en dos cámaras de cristal de 8 litros de capacidad (ver Fig. 2 en Anexo), en un sistema similar al que utilizaron Lorenzana-Jiménez (1984) en su experimento con ratas (50).

Una vez concluido su correspondiente periodo de exposición a los vapores del tolueno, los 10 ratones de cada lote fueron sacrificados por dislocación cervical.

Se utilizaron métodos específicos para la obtención y procesamiento histológico de los pulmones. La obtención de las muestras fueron correspondientes a 3 zonas (anterior, medial y posterior), en sección coronaria. El espesor de los cortes fue de 6 micras y su tinción con Hematoxilina-Eosina.

La observación y análisis de las preparaciones histológicas se efectuaron con el microscopio compuesto (Fotónico),

auxiliados de equipo fotográfico para el registro de las alteraciones encontradas en los pulmones de ratón.

VII.2.PLANTEAMIENTO DESCRIPTIVO.

VII.2.1. ORGANIZACION DE LOS LOTES DE TRABAJO.

Las exposiciones al tolueno se realizaron de acuerdo al régimen que se establece en la siguiente tabla.

TABLA 1. REGIMEN DE EXPOSICIONES Y DISTRIBUCION DE RATONES (CD1) EN LOTES EXPERIMENTALES Y TESTIGO.

LOTE	TIEMPO(hrs)	EXPERIMENTALES	TESTIGOS
1	01	7 ratones	3 ratones
2	10	"	"
3	20	"	"
4	30	"	"
5	40	"	"

Los 50 ratones se dividieron en experimentales y testigos. Cada lote, definido para un tiempo de exposición específico estuvo compuesto de 10 ratones en total, 7 ratones fueron experimentales y 3 testigos.

Para su acondicionamiento y mantenimiento, los ratones se acomodaron en grupos de 7 por jaula, incluyendo los ratones testigo, como se puede ver en la tabla:

TABLA 2. DISTRIBUCION DE LOS LOTES EN LAS JAULAS.

LOTE	EXPERIMENTALES	-	LOTE	TESTIGOS
1	Jaula con 7 ratones	-	1	Jaula con 7 ratones
2	Jaula con 7 ratones	-	2	Jaula con 8 ratones
3	Jaula con 7 ratones			
4	Jaula con 7 ratones			
5	Jaula con 7 ratones			

Cada lote tuvo agua y comida suficientes para disponer de ellos "ad libitum", y el aseo se realizaba después de cada exposición. Con esto, se mantuvieron las mismas condiciones de cautiverio para todos los ratones.

VII.2.2. UNIFORMIZACION DE LOS LOTES EXPERIMENTALES.

Los 50 ratones utilizados en el experimento se sometieron a un periodo previo de aclimatación y observación durante una semana, para detectar a los más débiles o enfermos, así como para observar sus conductas en las jaulas, ya que se pueden dar casos de agresividad y canivalismo, y en esos casos, substituirlos por otros de la misma camada para uniformizar las características de los sujetos experimentales.

VII.2.3. ENSAYOS PRELIMINARES.

Durante el periodo de aclimatación, se realizaron pruebas preliminares sobre el cálculo de la concentración de los vapores del tolueno dentro de las cámaras de exposición.

Se expusieron 10 ratones "extra" a los vapores del tolueno y se hicieron algunas observaciones sobre los efectos en la conducta de los ratones, a distintas concentraciones (1000 ppm; 2000 ppm 4000 ppm y 8000 ppm).

La concentración elegida para las exposiciones fue 2000 ppm en relación a los antecedentes(13);(24);(25);(26);(33);(39).

Los ensayos preliminares que se realizaron, fueron para encontrar la Temperatura adecuada para evaporar la cantidad de tolueno líquido calculado y producir las 2000 ppm de vapores de tolueno en el interior de una de las cámaras de exposición (8 litros de volumen), durante una hora continúa.

También se ensayo la velocidad de recambio del aire total de cada cámara, la cual fue de un cambio (8 lt) por minuto (ver anexo). Previo a las exposiciones, se registraron los pesos de los 50 ratones.

VII.2.4. CALCULOS PARA MEDIR LA CONCENTRACION.

Para obtener 2000 ppm de los vapores de tolueno por litro de aire, a partir de Tolueno líquido (Grado Técnico. 0.01%), se realizaron cálculos fisico-químicos, (Ver anexo) apoyados en los datos proporcionados por los Laboratorios Laitz, SA y Merck de México, así como los factores de conversión hallados para el Tolueno (0.01%), dados como estándares a nivel mundial (84).

VII.2.4.1 Factores de Convesión para el Tolueno (0.01 % p.).

- 3.77 mg. es a 1 ppm/m³ (a 25°C y 760 mm de Hg)
- 1 mg/m³ es a 0.265 ppm (a 25°C y 760 mm de Hg)

Ref. (68).

Para obtener 2000 ppm por litro de aire, se requirieron:

- 0.00754 gr. de tolueno en peso, o
- 0.00871 ml. de tolueno en volumen

con una Densidad de 0.866 gr/ml a 298°K y 560 mm de Hg.
y una presión de vapor de 28.7. mm/Hg. (66).

VII.2.4.2. Cantidad de Tolueno Necesario para Cada Cámara.

La cantidad de tolueno líquido requerido para cada cámara de exposición (8 litros de capacidad), fue:

- 0.06032 gr de tolueno en masa o
- 0.06968 ml de tolueno en volumen.

Como los recambios del aire total de cada cámara de exposición fueron por minuto, se administró el tolueno cada 15 minutos, hasta completar los 60 minutos de cada sesión.

VII.2.4.3. Para Administrar Tolueno durante una Hora.

El tolueno se administró en 4 etapas de 15 minutos cada una, donde se requirieron:

- 0.9048 gr de tolueno en masa o
- 1.0452 ml de tolueno en volumen.

En total, durante los 60 minutos diarios de exposición,
se utilizaron:

- 3.6192 gr de tolueno en masa o
- 4.1808 ml de tolueno en volumen

para proporcionar una atmósfera con 2000 ppm de vapores de tolueno durante una hora completa en cada una de las cámaras de exposición.

VII.2.5. SISTEMA DE EXPOSICION:

El sistema de exposición consistió de dos cámaras de vidrio de 40 x 20 x 10 cm (8 litros de capacidad), herméticamente selladas con silicón, tapa superior móvil y piso de reja galvanizada (ver Fig. 2).

Cada cámara estaba conectada a un sistema de alimentación proveniente de una bomba de aire de 1/3 de caballo, que impulsaba 16 litros de aire por minuto. el aire se distribuía con una llave de doble salida que conectaba a dos matraces erlenmeyer, uno para cada cámara de exposición.

El aire impulsado por la bomba, pasaba por los matraces conteniendo el tolueno líquido y arrastrando sus vapores a las cámaras de exposición, se proporcionaron 2000 ppm de tolueno durante una hora continua al día a cada cámara.

En un matríz se depositaba la cantidad de tolueno líquido calculado para cada 15 minutos, reponiéndose la siguiente cantidad inmediatamente al término de la dosis, hasta completar una hora.

Lo mismo se hizo con los lotes testigo, sólo que a su correspondiente matríz no se depositó tolueno.

Una vez transcurridas las sesiones de exposición, los lotes de ratones eran devueltos a sus jaulas, donde permanecían hasta la siguiente sesión.

Las sesiones fueron diarias de lunes a viernes, durante ocho semanas (40 días), entre las 10:00 y las 14:00 hs. aprox.

VII.2.6. SACRIFICIO DE LOS RATONES.

Al término del correspondiente régimen de exposiciones de cada lote, los sujetos experimentales y testigos (10 ratones) fueron sacrificados por dislocación cervical (Técnica tomada del Manual sobre la Rata de Laboratorio, ENEP Ixtacala, 1985)

VII.2.7. DISECCION DE LOS PULMONES Y TECNICAS HISTOLOGICAS:

VII.2.7.1. Obtención y Fijación de los Pulmones.

Se practicó la disección torácica y se extrajeron los pulmones completos desde la tráquea. Estos se procesaron con las técnicas histológicas de rutina (79), para obtener laminillas que se tiñeron con Hematoxilina y Eosina.

Cada par de pulmones se colocó en un frasco de boca ancha previamente etiquetado, conteniendo formaldehído al 10 % para fijar los tejidos (de 3-4 cm de diámetro), durante 24 hs

Una vez fijados los pulmones, se envolvieron en papel con su correspondiente etiqueta, (ver Anexo), para luego lavarlos con agua corriente durante 24 horas y retirar el exceso de fijador.

VII.2.7.2. Deshidratación e inclusión de los pulmones.

Posteriormente, se procedió a deshidratar los tejidos, pasándolos por distintas concentraciones de alcohol etílico (60% 70 %, 80 % 90 %, 96 % y Absoluto), así como por Xilol, para luego ser incluidos en parafina (a 56 C), utilizando un Dosificador de Parafina y una Escuadra de Leukart.

Cada par de pulmones quedó incluido en su bloque de parafina con su correspondiente etiqueta de identificación.

Para poder realizar los cortes histológicos se congelaron los bloques de parafina conteniendo los pulmones, los cortes se hicieron con la ayuda del microtomo.

Los cortes fueron de 6 micras de espesor y, se obtuvieron de tres zonas en forma coronal. Las zonas fueron: Anterior (o ventral); Medial (o centro) y Posterior (o dorsal).

Se tomaron cinco muestras por zona, haciendo un total de 15 cortes por ratón en los que se procuro abarcar los 5 lóbulos pulmonares.

VII.2.7.3 Montaje de los cortes.

Antes del montaje de los cortes en los portaobjetos, se marcaron con los datos de identificación correspondientes valiéndose de un lápiz con punta de diamante.

El montaje se realizó con una platina térmica a temperatura de 40 a 45 C, un baño maría a 40 C y solución de Ruyter para extender los cortes sobre las laminillas.

VII.2.7.4. Desparafinación, Rehidratación y Tinción.

Los cortes montados se desparafinaron con xilol y luego se rehidrataron siguiendo el proceso inverso de los alcoholes (del alcohol Absoluto al de 60 %), y luego, llegar al agua.

Una vez montados y rehidratados, los cortes se tñieron con Hematoxilina-Eosina (3 minutos cada uno), para colorear las partes básicas y ácidas de las células y los materiales intercelulares.

VII.2.7.5. Deshidratación, Aclaramiento y Sellado.

Ya teñidos los cortes, se realizó una nueva deshidratación con alcoholes y un nuevo aclaramiento con xilol. Todas las preparaciones fueron selladas con bálsamo de Canadá y se dejaron secar a temperatura ambiente.

VII.2.8. OBSERVACION Y ANALISIS MICROSCOPICO.

La observación y análisis de las muestras se realizó con el microscopio óptico, empleando las lentes seco débil (10 x) y seco fuerte (40 x).

Se tomaron varios registros microfotográficos con una cámara fotográfica Reflex Profesional (Konica).

VII.2.8.1. Tratamiento de los resultados.

Se describieron las alteraciones histopatológicas de las muestras de los 5 lotes (Con la Asesoría experta del Dr. Jesús Cavazos, Jefe de la sección de Patología Forense del Hospital de Balbuena) (16).

VIII. RESULTADOS:

VIII.1. REGISTRO PARAMETROS FISICOS Y CONDUCTUALES.

VIII.1.1. Edad Relativa.

Tomando en cuenta la longevidad promedio de Mus domesticus (CD1) es de 1 año, la edad relativa de los ratones, con relación a la edad promedio de los Humanos (70 años), a los 40 días de nacidos es de 7.6 años de edad en los humanos.

Es decir, ambos estan en el 10.9 % de su vida, puesto que cada día transcurrido, equivale al 1.43 % de la vida de un ratón con respecto a la de un humano.

La edad relativa de los ratones y tiempos de exposición al tolueno, al inicio y al final del experimento, se pueden ver en la tabla T.1.1 del Anexo.

Para estandarizar las características de los lotes, se tuvo que cambiar a dos ratones por otros que pertenecía a la misma camada, ya que uno se murio de "debilidad" y el otro sufrió muchos ataques de violencia, por la agresividad de los demás. Sin embargo, el resto de los sujetos mostraron buen estado físico y mayor estabilidad en sus conductas sociales, dentro de cada lote.

VIII.1.2. OBSERVACIONES CONDUCTUALES DURANTE LA EXPOSICION.

Los efectos narcóticos del tolueno, se manifestaron durante las exposiciones, ya que los ratones expuestos al tolueno mostraron comportamientos similares a las señaladas por el modelo comportamental de Winters y col.,(1967), como la presencia de Hipermotilidad inicial, Ataxia, e Inmovilidad posterior (18).

Se observo que en los periodos de Inmovilidad, los ratones mantenian conductas que duraban hasta casi 30 minutos en una sesión; como la de "querer morderse la cola" y la de "arrinconarse con el hocico hacia el piso". Esto fue muy marcado al principio del experimento. En las últimas sesiones del experimento se vio disminuida la respuesta de Inmovilidad a lapsos mas cortos (10-15 min.). Al final de cada exposición, los ratones mostraron conductas a la inversa, es decir, primero Inmovilidad, luego ataxia y, por último, hipermotilidad.

VIII.2. ESTUDIO PATOLOGICO:

VIII.2.1. Examen Macroscópico de los Pulmones.

Las observaciones macroscópicas de los pulmones, al ser extraidos de los ratones (Experimentales y Testigos) por disección, anatomicamente mostraron: apariencia natural, con color rosado, consistencia normal, aunque los pulmones del

último lote presentaron una consistencia ligeramente más firme, que los lotes anteriores, y aspecto de humedad.

No se observa alteraciones en la pleura parietal ni en la visceral, así como en la tráquea y bronquios principales, el aspecto de su superficie no es granulosa.

El tamaño de los pulmones se mostro en apariencia normal, al igual que los demás órganos de las cavidades corporales, que fueron obsevados superficialmente, estimándose un estado normal, en general.

Los pulmones no se hundieron en el agua, se mantuvieron flotantes.

VIII.2.2. Examen Microscópico de los Pulmones:

VIII.2.2.1. Número de Laminillas Examinadas.

El total de Laminillas analizadas fueron: 63 por lote Experimental (de 7 ratones); y 21 por lote testígo (de 3 ratones). Esto es, en total se examinaron 315 muestras de 35 ratones experimentales y 105 muestras de 15 ratones testígo de los 5 lotes. Cada muestra estuvo formada por tres cortes histológicos.

Los cortes histológicos que se obtuvieron de las tres zonas y en sección coronaria (ver Esquema 2 en Anexo), tuvieron la intención de abarcar todo el pulmón para hacer posible la detección de las alteraciones, mas no para mapear las lesiones en ventral, medial y dorsal.

VIII.2.2.2. Recuento de Lesiones Pulmonares.

En relación a las alteraciones que manifestaron los tejidos pulmonares de los ratones expuestos a los vapores del tolueno, se registraron 10 tipos de alteraciones a nivel de bronquios y bronquiolos; de alveolos y el intersticio del parénquima, así como en las pleuras pulmonares y endotelio de paredes alveolares, evidenciando distintos grados patológicos como se observa en la siguiente Tabla.

Tabla 3. LESIONES PULMONARES HALLADAS EN RATON (CD1) LA EXPOSICION A 2000 ppm DE TOLUENO PURO DURANTE 40 DIAS (1 hora por día).

- LESION ;	UBICACION ;	CARACTER:
------------	-------------	-----------

Congestión del Parénquima Pulmonar.

Hemorragias Bronquial y Bronquiolar, Focal y Multifocal.

Hemorragias Alveolar , Focal y Multifocal.

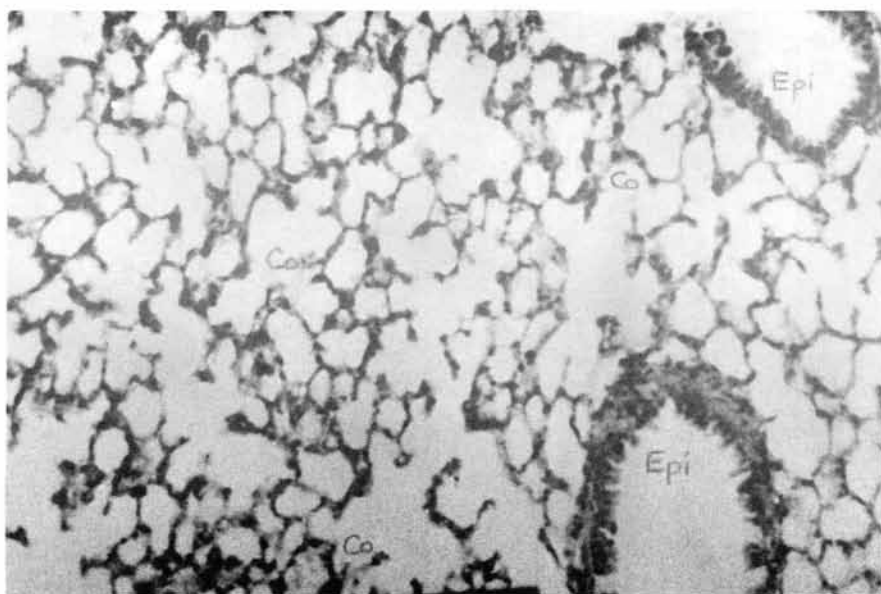
Hemorragia Intersticial, Focal y Multifocal.

Hiperplasia del Epitelio Bronquial, de Leve a Acentuada.
Hiperplasia del Epitelio Bronquiolar, de Leve a Acentuada.
Hiperplasia Alveolar, de Leve a Acentuada.
Estratificación del Epitelio Alveolar por hiperplasia.
Atelectasia Alveolar y Subpleural, Focal.
Distensión de los Espacios Alveolares.
Edema Alveolar, Focal y Difuso.
Edema Subpleural, Focal y Difuso.
Engrosamiento de los Tabiques Interalveolares.
Engrosamiento de las Paredes de Arteriolas por hiperplasia
Necrosis Hemorrágica del Parénquima Pulmonar, Focal, Intensa.
Infiltrado Leucocitario en el Parénquima pulmonar.

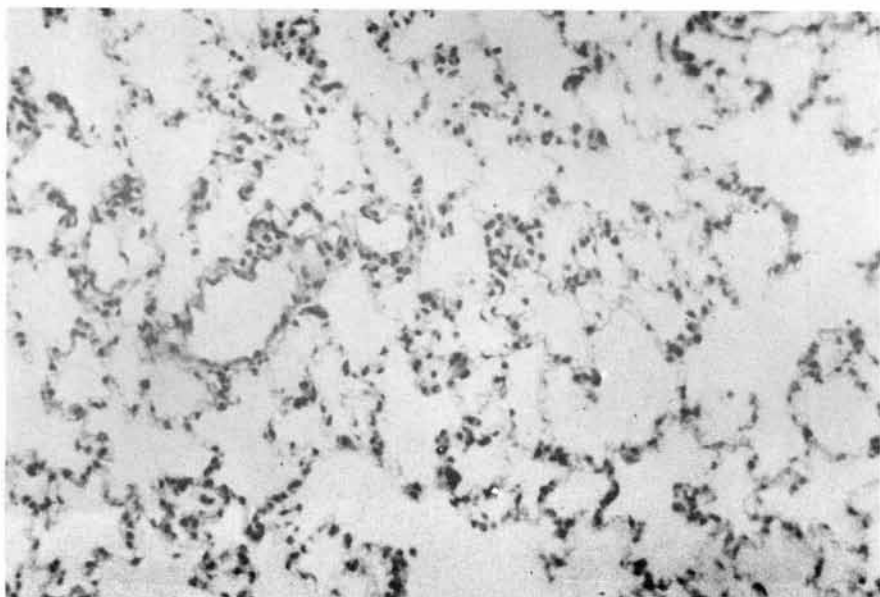
VIII.2.2.3. Descripción por Tiempos de Exposición.

En 1 hora de Exposición al Tolueno: dos ratones mostraron congestión moderada del parénquima pulmonar, cargada hacia las áreas distales de los pulmones; mientras que un sólo ratón presento hemorragias petequiales en bronquios y alveolos, principalmente de tipo focal (ver Fotografía 1).

El parénquima pulmonar del resto del lote (5 ratones), que mantuvo una estructura aparentemente normal (ver Fotografía 2), se puede comparar su semejanza con la de los pulmones de los ratones testigo (ver Fotografías 15 y 16).



Fotografía 1. Corte de pulmón de ratón CD1, donde se puede observar congestión leve (Co) del parénquima alveolar. Aquí el epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliado (Epi) de bronquios y bronquiolos aparece normal. 1 HORA DE EXPOSICION AL TOLUENO. Tinción con H-E. (x 400).

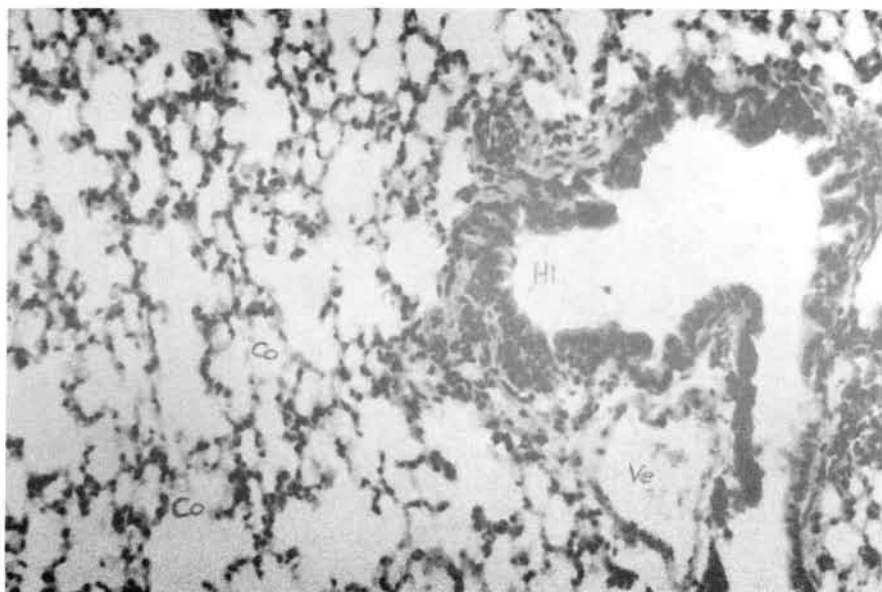


Fotografía 2. Corte de pulmón de ratón CD1, donde se aprecia la estructura normal de las paredes alveolares (PA) y de los espacios aereos (EA). 1 HORA DE EXPOSICION AL TOLUENO. Tinción con H-E. (x 400).

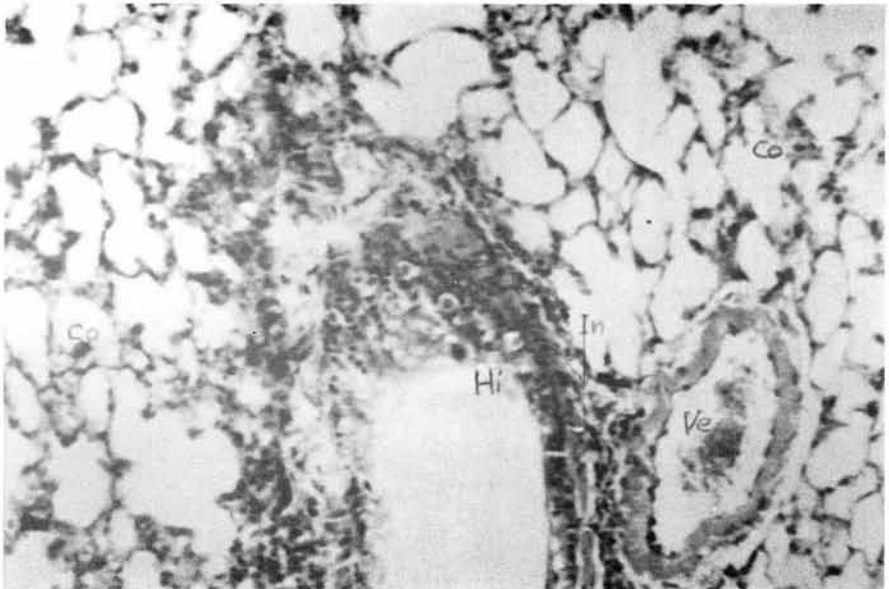
En total 2 lesiones distintas fueron encontradas en 2 de los 7 ratones experimentales y, el restante 71.5 % del lote, mostró un estado no alterado en su anatomía, a una hora de exposición al tolueno.

En 10 horas de Exposición al Tolueno: Aquí, cinco ratones mostraron congestión leve del parénquima pulmonar; edema alveolar focal cargado hacia las mismas áreas por lo que presentaron hipoxia tisular del parénquima; tres ratones manifestaron hemorragias petequiales de tipo Focal y Multifocal en bronquios, bronquiolos y alveolos, también mostraron hiperplasia leve del epitelio bronquial y alveolar no estratificado; dos sujetos mostraron atelectasia alveolar de tipo focal, distensión de espacios alveolares en áreas distales de lengüetas pulmonares (ver Fotografías 3 y 4.).

En total fueron 6 alteraciones distintas las que se hallaron en 5 ratones (que constituyen el 71.5 % del lote) y que fueron expuestos al tolueno, mientras que el 28.5 % del lote no mostró alteraciones. Por lo menos hubo 1 lesión de las 6 que se hallaron en el lote, en un sólo individuo.



Fotografía 3. Corte de pulmón de ratón CD1, que muestra Congestión leve (Co) del parénquima pulmonar con algo de distensión de los espacios alveolares. Hiperplasia focal (Hi) en epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliado de un bronquio, se puede ver una venula peribronquial (Ve). 10 HORAS DE EXPOSICION AL TOLUENO. Tinción con H-E. (x 400)



Fotografía 4. Corte de pulmón de ratón CD1, que muestra un bronquio con Hiperplasia focal (Hi) del epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliado, se puede apreciar una vena peribronquial (Ve) con sangre. Congestión leve (Co) de las paredes alveolares e infiltrado leucocitario peribronquial (In)
10 HORAS DE EXPOSICION AL TOLUENO Tinción con H-E. (x 1600)

En 20 horas de Exposición a Tolueno: siete ratones mostraron congestión leve y acentuada del parénquima alveolar, edema de tipo focal en los espacios alveolares, cuya presencia es manifestación de hipoxia tisular en el parénquima.

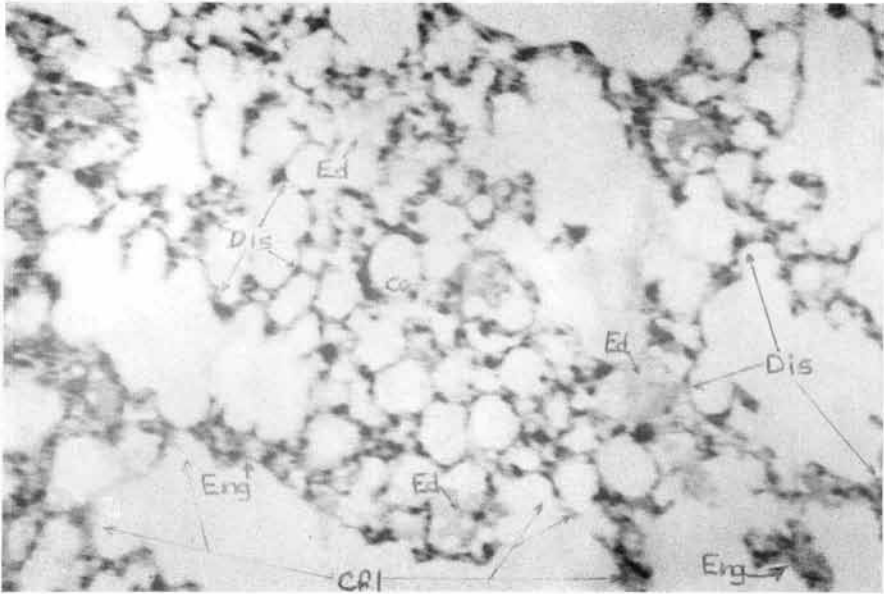
Hemorragias Focales y Multifocales en bronquios, bronquiolos y alveolos, de los que cuatro ratones tuvieron hemorragias focales en el intersticio e hiperplasia leve del epitelio bronquial y alveolar estratificado.

Seis ratones mostraron engrosamiento irregular de tabiques interalveolares; tres ratones con atelectasia alveolar de tipo focal y edema subpleural focal.

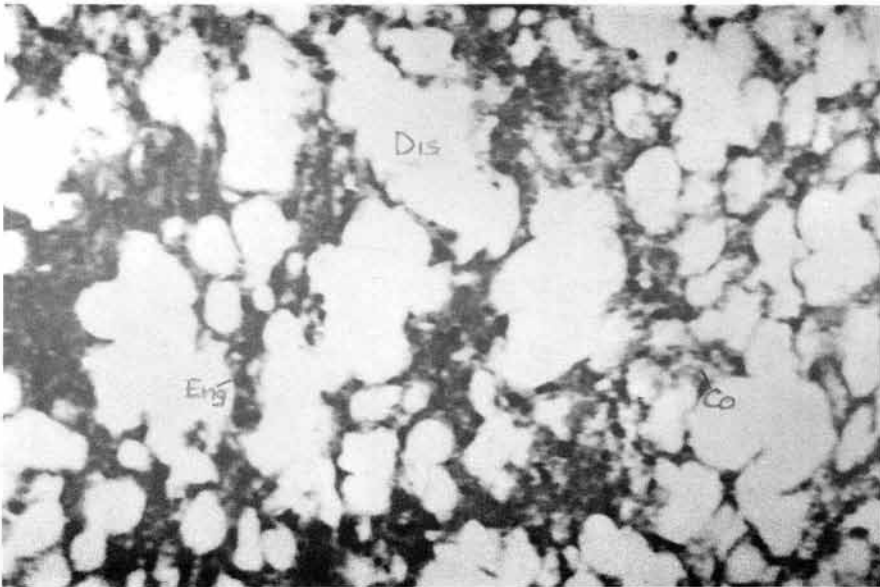
Dos sujetos presentaron hemorragias en la pared alveolar, atelectasia subpleural focal, distensión de espacios alveolares. En el parénquima pulmonar se evidencio necrosis hemorrágica focal (ver Fotografías 5, 6 y 7).

A las 20 horas de exposición al tolueno, el 100 % del lote (7 ratones) presentó por lo menos 3 de las 10 alteraciones encontradas aquí . (ver Tabla 1.2 en anexo)

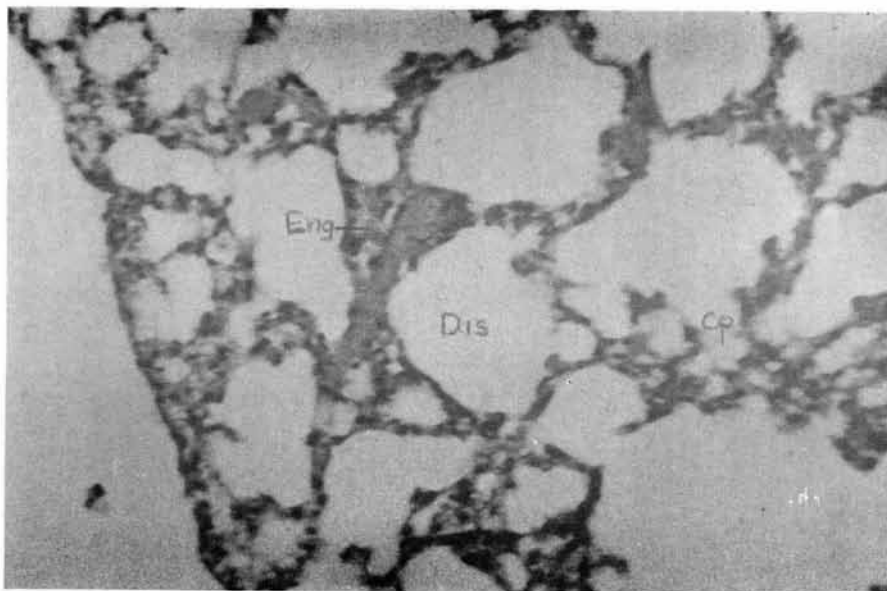




Fotografía 5. Corte de pulmón de ratón CD1, donde se puede observar distensión alveolar (Dis) con áreas de confluencia (Cfl), edema en los espacios alveolares (Ed), engrosamiento irregular de tabiques alveolares (Eng) y congestión de las paredes interalveolares (Co). 20 HORAS DE EXPOSICION AL TOLUENO. Tinción con H-E. (x 1600)



Fotografía 6. Corte de pulmón de ratón CD1, donde se puede apreciar congestión acentuada de las paredes alveolares (Co) engrosamiento irregular de los tabiques interalveolares (Eng) distensión de espacios alveolar (Dis). 20 HORAS DE EXPOSICION AL TOLUENO. Tinción con H-E. (x 1600)



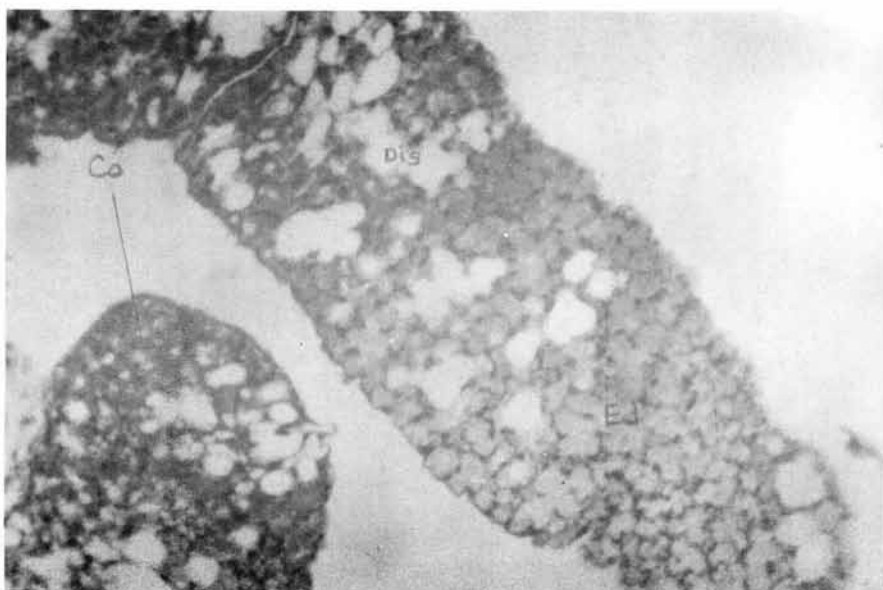
Fotografía 7. Corte de pulmón de ratón CD1, donde se puede apreciar congestión acentuada de las paredes alveolares (Co) engrosamiento irregular de los tabiques interalveolares(Eng) distensión de espacios alveolar (Dis). 20 HORAS DE EXPOSICION AL TOLUENO. Tinción con H-E. (x 4000)

En 30 horas de Exposición al Tolueno: en los siete sujetos se evidencio congestión acentuada del parénquima pulmonar, edema focal en alveolos, evidenciando hipóxia en los tejidos pulmonares, hemorragias multifocales en bronquios, bronquiolos y alveolos, hiperplasia bronquial acentuada y alveolar leve, así como engrosamiento de los tabiques interalveolares; hemorragias focales y multifocales en el intersticio, y epitelio alveolar estratificado por hiperplasia.

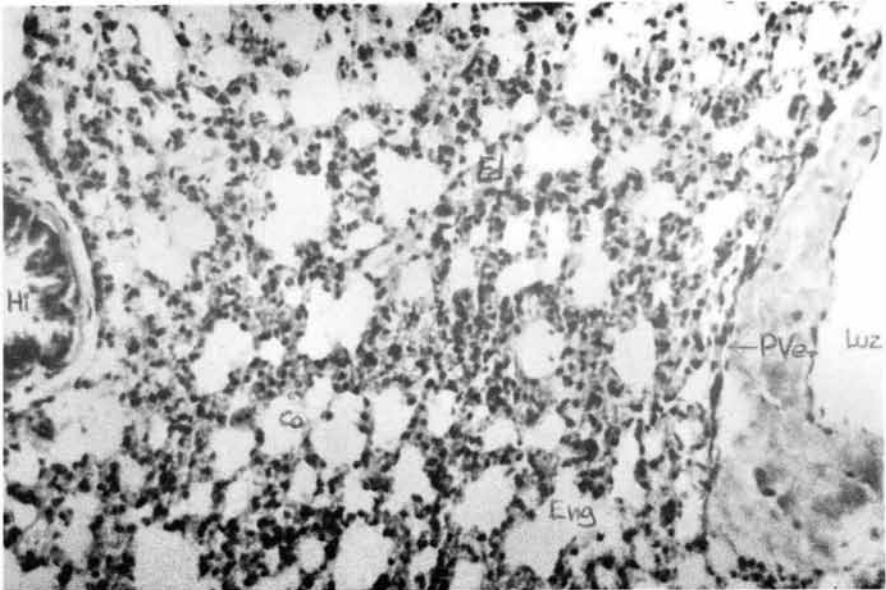
(ver Fotografías 8, 9 y 10)

Cuatro ratones presentaron edema subpleural de tipo focal, atelectasia focal en alveolos y pleura visceral, distensión de espacios alveolares, engrosamiento de las paredes de arteriolas de los tabiques interalveolares y hemorragias en la luz de los bronquios.

A las 30 horas de exposición, el número de lesiones por individuo se incremento a por lo menos 4 de las 10 lesiones identificadas en el 100 % del lote.



Fotografía 8. Corte de pulmón de ratón CD1, donde se puede observar a nivel lobar, congestión alveolar acentuada (Co) edema alveolar difuso (Ed) y áreas de distensión de espacios alveolares (Dis). 30 HORAS DE EXPOSICION AL TOLUENO. Tinción con H-E. (x 80)



Fotografía 9. Corte de pulmón de ratón CD1, donde se aprecia congestión acentuada de las paredes alveolares (Co), engrosamiento regular de las paredes interalveolares, edema alveolar (Ed). A la izquierda se puede ver la pared muscular engrosada de una venula (PVe). 30 HORAS DE EXPOSICION AL TOLUENO. Tinción con H-E. (x 1600)



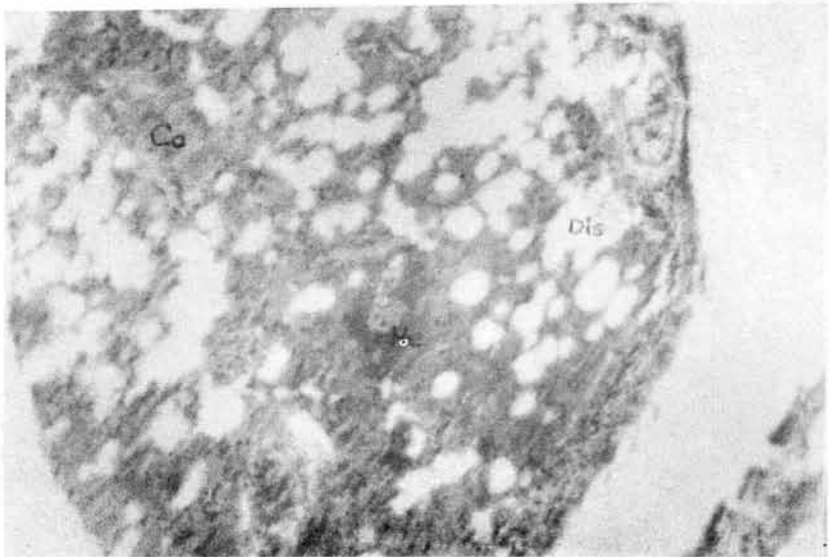
Fotografía 10. Corte de pulmón de ratón CD1, donde se puede apreciar el parénquima pulmonar similar al de la fotografía anterior, pero aquí se ve un bronquiolo con hiperplasia de su epitelio con la tendencia a la formación de sincicios (Hi). También hay infiltrado leucocitario peribronquial (In) 30 HORAS DE EXPOSICION AL TOLUENO. Tinción con H-E. (x 1600)

En 40 horas de Exposición al Tolueno: los siete ratones del lote mostraron congestión intensa del parénquima pulmonar, edema alveolar focal (y difuso sólo en 3) y subpleural focal con hipoxia tisular, hemorragias multifocales en su mayoría en bronquios, bronquiolos y alveolos (ver Fotografía 11).

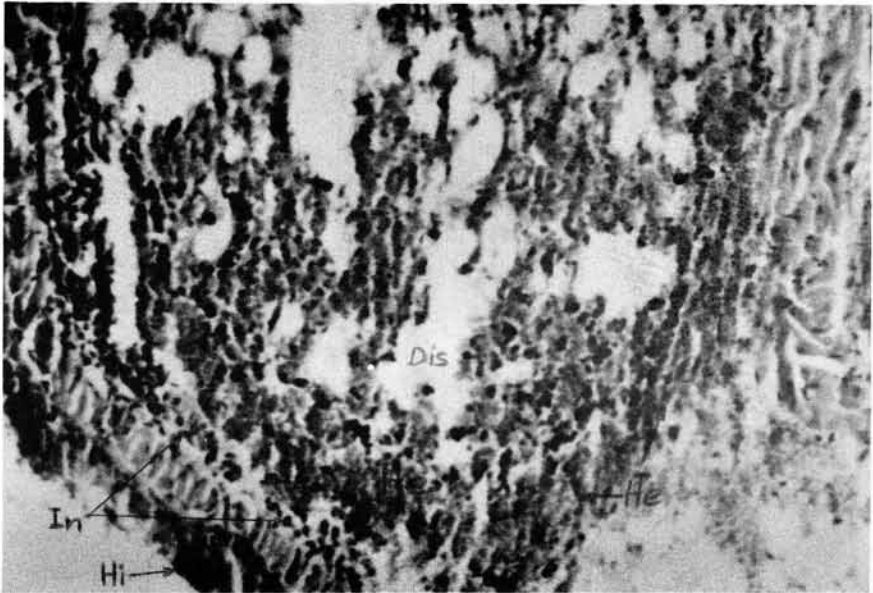
Hemorragia intersticial focal, sólo hubo en 5 ratones; los 7 individuos también mostraron hiperplasia leve del epitelio bronquial y alveolar, la hiperplasia bronquial fue acentuada en 6 casos y la hiperplasia alveolar fue acentuada sólo en 2 casos. Los 7 con estratificación del epitelio alveolar por hiperplasia y engrosamiento de los tabiques interalveolares. (ver Fotografías 12 y 13)

En cinco sujetos se encontró distensión de los espacios alveolares y necrosis hemorrágica del parénquima pulmonar focal, siendo intensa en 3 ratones; cuatro ratones mostraron atelectasia alveolar y subpleural de tipo focal y, solo dos individuos evidenciaron trombos hialinos en capilares. (ver fotografías 11 y 13).

A este tiempo de exposición al tolueno, los siete ratones del lote experimental presentaron por lo menos 7 de las 10 alteraciones que fueron halladas en el lote.

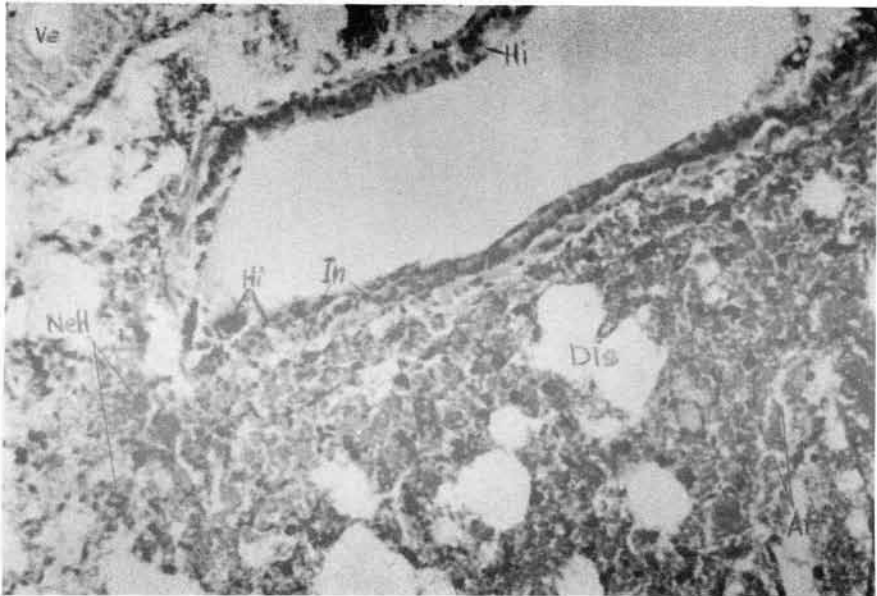


Fotografía 11. Corte de pulmón de ratón CD1, donde se puede observar que el parénquima pulmonar presenta congestión (Co) intensa, hemorragia multifocal (He), distensión de espacios alveolares (Dis). 40 HORAS DE EXPOSICION AL TOLUENO. Tinción con H-E. (x 400)

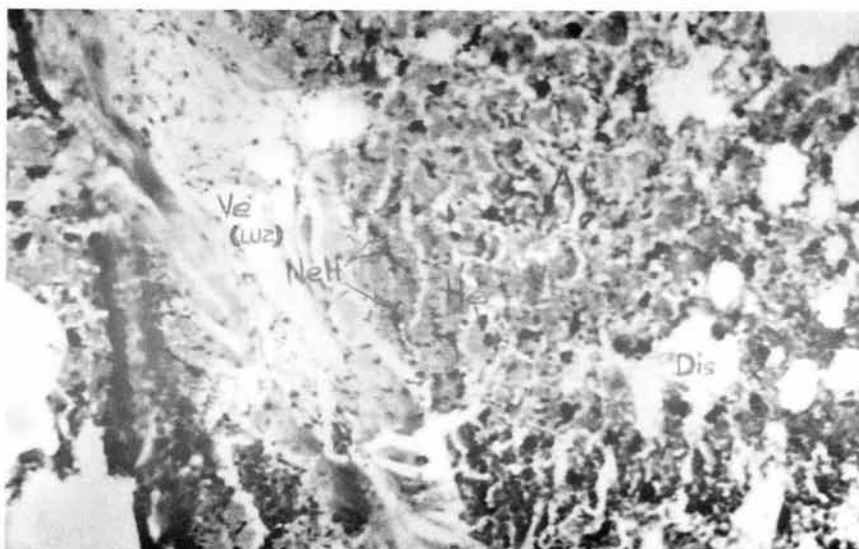


Fotografía 12. Corte de pulmón de ratón CD1, donde se puede ver bronquiolo con hiperplasia del epitelio (Hi), infiltrado leucocitario peribronquial (In), hemorragia intensa del parénquima (He), distensión de espacios alveolares (Dis), atelectasia focal (At) y necrosis hemorrágica (Ne). 40 HORAS DE EXPOSICION AL TOLUENO. Tinción con H-E. (x 1600)

IZT.



Fotografía 13. Corte de pulmón de ratón CD1, en donde se puede ver un bronquiolo con hiperplasia de su epitelio y con tendencia a formar sincicios (Hi), infiltrado leucocitario peribronquial (In), hemorragia del parénquima pulmonar (He), distensión de espacios alveolares (Dis), áreas atelectásicas (At) y focos de necrosis hemorrágica (NeH). 40 HORAS DE EXPOSICION AL TOLUENO. Tinción con H-E. (x 1600)



Fotografía 14. Corte de pulmón de ratón CD1, se puede ver hemorragia multifocal (He), vena con pared de musculatura lisa engrosada (Ve) con elementos sanguíneos, distensión de espacios alveolares (Dis), áreas atelectásicas (At) y focos de necrosis hemorrágica (NeH). 40 HORAS DE EXPOSICION AL TOLUENO. Tinción con H-E. (x 1600)

a) Las Alteraciones de Mayor Frecuencia de Aparición fueron:

Congestión del parénquima pulmonar; Edema en la luz alveolar
Engrosamiento de los tabiques interalveolares; Hemorragias
bronquiales y alveolares; Hiperplasia alveolar y bronquial
con estratificación del epitelio bronquial.

b) Las Alteraciones de Menor Frecuencia de aparición fueron

Distensión de los espacios alveolares; Atelectasia Alveolar;
Necrosis Hemorrágica del parénquima pulmonar desde leve
hasta intensa, Trombos Hialinos en capilares interalveolares
Estas alteraciones fueron menos frecuentes a lo largo del
experimento, puesto que aparecieron en etapas mas avanzadas
de las exposiciones (ver Tablas de Resultados en anexo),
es decir, a partir de las 20 y 30 hrs. de exposición
se manifestaron estas alteraciones.

c) El Número de Ratones expuestos al tolueno, que tuvieron
una determinada alteración histológica en pulmones, de un
total de 35 sujetos experimentales es:

Congestión (28); Hemorragia (25); Hiperplasia (21); Atelectasia
(13); Distensión (13); Edema (23); Engrosamiento de Tabiques
(20); Necrosis Hemorrágica (10) y Trombos Hialinos (05).

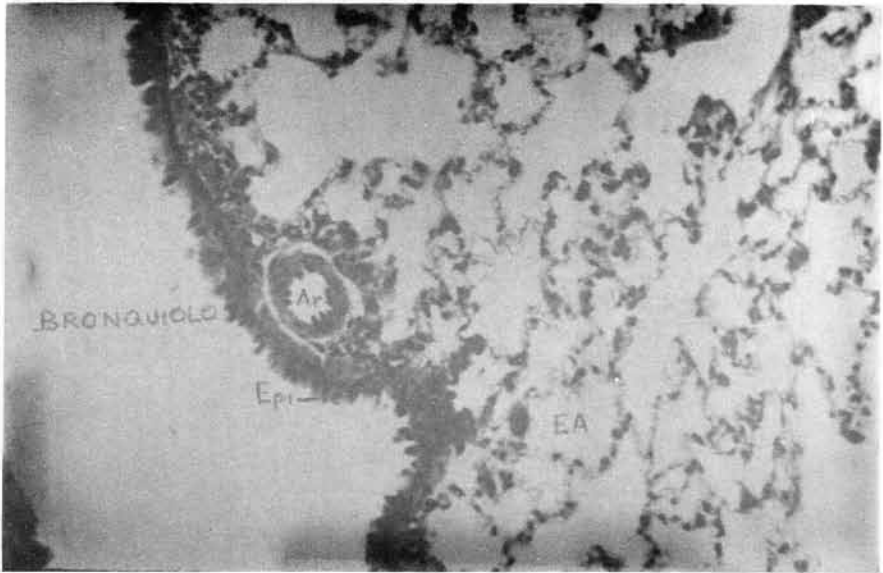
El orden de aparición de las lesiones se puede observar en la Tabla 1.4. del Anexo, donde el orden que ahí tienen las lesiones son las mismas que se identificaron en cada tiempo de exposición.

VIII.2.2.4. Resultados de los Lotes Testígo:

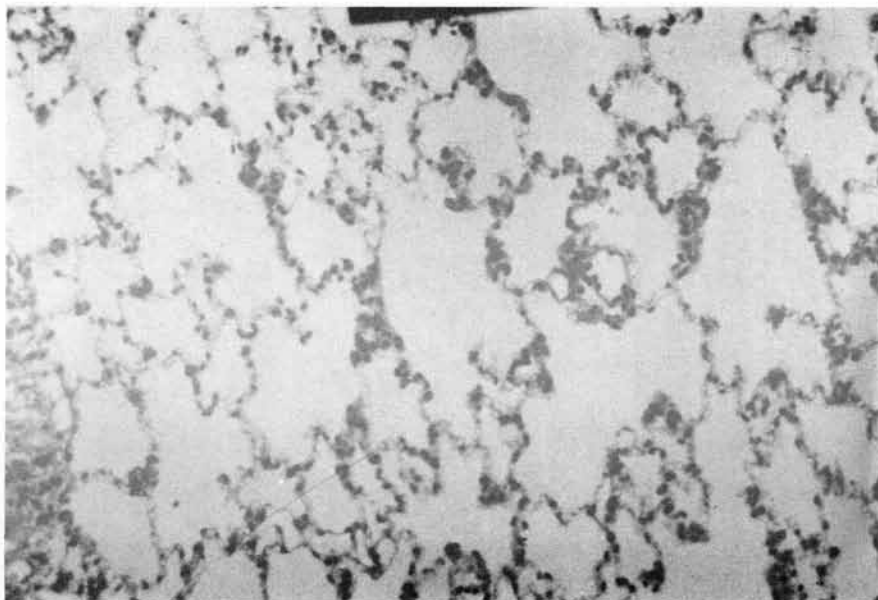
Los lotes testígo recibieron el mismo tratamiento que los Experimentales, sólo que no se les administro Tolueno durante las sesiones de exposición, sino aire puro.

Ninguna lesión fue detectada en los Lotes Testígo, puesto que su parénquima se encontro con apariencia normal. (ver Tabla 1.5 en Anexo de Resultados) (ver Fotografías 15 y 16)

En los lotes testígo 2 y 4, respectivamente, hubo un ratón con Congestión Leve del Parénquima Pulmonar, todos los demás ratones mantuvieron su Estructura Pulmonar sana.



Fotografía 15. Corte de pulmón de ratón CD1, donde se puede observar el epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado de un bronquio, una arteriola bronquial y el parénquima pulmonar normales, no hay distensión de espacios alveolares ni engrosamiento de tabiques interalveolares. LOTE TESTIGO Tinción con H-E. (x 1600)



Fotografía 16. Corte de pulmón de ratón CD1, donde se puede observar el Parénquima normal, no hay distensión de espacios alveolares ni engrosamiento de tabiques interalveolares. LOTE TESTIGO. Tinción con H-E. (x 1600)

Los resultados se pueden clasificar en Bronquiales, Alveolares, Intersticiales y Pleurales, donde se observaron Cambios Vasculares con aumento de la permeabilidad y flujo sanguíneo, evidenciado por la hiperemia (o congestión) del parénquima y el edema: Los Cambios Celulares se evidenciaron con las hemorragias, las hiperplasias, así como con el engrosamiento de los tabiques interalveolares.

Los cambios hidrodinámicos y celulares condujeron a un Exudado Inflamatorio de tipo agudo, por presentar infiltrado leucocitario (linfocitario, polimorfonucleares, macrófagos) escaso en células blancas, por lo que se ubica como de tipo seroso debido al tipo de agente lesivo que lo origina (92).

Que si bien, es un tóxico químico de tipo narcótico, el tolueno es removido de los tejidos con relativa velocidad, es decir, en 1.2 horas se remueve del cuerpo el 60 % del tolueno inhalado, por lo que no es muy persistente, pero sí muy irritante de las membranas pulmonares.

IX. ANALISIS

Como el tiempo de exposición al tolueno en el experimento fue de (40 días) y la edad de los ratones al inicio de las exposiciones fue de 50 días, al final tenían 90 días de edad, lo que equivale a una edad entre los 9,6 y 17,3 años en correspondencia a la de los humanos.

Es decir, en proporción los sujetos de experimentación estuvieron expuestos al tolueno casi 8 años de edad relativa y en edades que fluctuaron entre la edad preadolescente y adolescente, es decir, los ratones estuvieron expuestos al tolueno, en el lapso comprendido entre el 13,7 % y el 24,6 % de su vida.

Edad en la que los ratones son muy vulnerables a la toxicidad del tolueno (68).

La inhalación de 2000 ppm de tolueno (grado técnico) por espacio de una hora al día, durante 8 semanas produce inmediata congestión del parénquima pulmonar que va de leve a intensa; edema alveolar que produce hipoxia tisular, y a mayor tiempo de exposición causa distensión alveolar por ruptura de los tabiques interalveolares; hemorragias en los bronquios y bronquiolos, alveolos y en el intersticio del parénquima que va desde focal hasta multifocal.

En las exposiciones más avanzadas, se manifestó la existencia de necrosis hemorrágica del parénquima, que evidenciaron la severidad de las lesiones provocadas por el tolueno en un periodo de tiempo de 30 y 40 horas de exposición. También, se desencadenó la respuesta defensiva de este órgano por medio de la reproducción del epitelio alveolar, bronquial y bronquiolar evidenciado por la hiperplasia y la estratificación del epitelio alveolar.

Se detectaron alteraciones histológicas progresivas en los pulmones de los ratones expuestos a distintos periodos de tiempo (ver Tabla 1.4. en anexo).

Los resultados se pueden clasificar en Bronquiales, Alveolares, Intersticiales y Pleurales, donde se observaron reacciones inflamatorias manifestadas por Cambios Vasculares con aumento de la permeabilidad de las membranas y flujo sanguíneo, evidenciado por la hiperemia (o congestión) del parénquima y por el edema alveolar.

Los Cambios Celulares se evidenciaron por las hemorragias (destrucción de las paredes del endotelio); hiperplasias del epitelio bronquial y alveolar con estratificación del epitelio alveolar; engrosamiento de tabiques interalveolares (por el edema intersticial), que son evidencias de la actividad reparadora de los tejidos; atelectasia alveolar

por el colapso de los espacios aéreos; y necrosis hemorrágica del pulmón (fagocitosis leucocitaria de restos de eritrocitos extravasados). Las sucesivas hemorragias provocaron hemosiderosis pulmonar, por la acumulación de hemoglobina de la sangre, que no pudo ser drenada.

Los cambios hidrodinámicos y celulares condujeron a un escaso Exudado Inflamatorio de tipo agudo, ya que mostró una reducida presencia de células blancas en los primeros lotes, por lo que se ubica como de tipo seroso (91), debido a que la lesión fue mínima al principio, y de mayor intensidad posteriormente, mientras aumentaba el tiempo de exposición.

En los lotes de más tiempo de exposición (30 y 40 horas) se observa infiltrado linfocitario en el parénquima pulmonar y en las áreas peribronquiales (ver fotografías 9, 10, y 12).

El tolueno, como solvente orgánico, es un agente irritante poderoso, que actúa a nivel de las membranas y tiende a acumularse en tejidos grasos de la economía (14).

Todas las membranas celulares son atacadas por el tolueno ya que las membranas celulares están formadas, por una bicapa de fosfolípidos con incrustaciones proteínicas. Por lo que las membranas de las paredes bronquiales y alveolares son atacadas por este disolvente, causando irritación

de las membranas, afecta a la presión sanguínea y la presión del intersicio, desencadenando las reacciones que conllevan a la hiperemia (congestión) y de ahí, al edema (88).

Los resultados que se obtuvieron, muestran que el tolueno produjo lesiones graves en los pulmones, mientras que el parénquima pulmonar presenta reacciones leucocitarias tipo agudo, con cantidades reducidas de macrófagos alveolares, de polimorfonucleares, linfocitos y eosinófilos. Esto por el tipo de agente lesivo, que si bien es un tóxico químico volátil y no es muy persistente, si es muy irritante.

El tolueno es un solvente volátil que se remueve de los tejidos con relativa velocidad, es decir, en 1.2 horas se remueve el 60 % del tolueno inhalado (68).

El aumento de la diferencia de presión hidrostática a través del endotelio capilar pulmonar, por aumento en la presión interna (presión intravascular) o por un descenso de la presión que rodea a los vasos (presión intersticial o pericapilar), es una causa del incremento en la filtración de líquido en los pulmones.

También, el tolueno incrementa la permeabilidad de las membranas alveolo-capilares, debido a la vasodilatación causada por la liberación de sustancias vasoactivas

por parte de las células inflamatorias pertenecientes al grupo de las aminas, como la histamina, que producen edema pulmonar agudo, como fenómeno de hipersensibilidad (91).

Por lo tanto, el edema resulta de un estado en la cual la eliminación linfática no puede equipararse a la filtración capilar y tiende a acumularse en el intersticio, que luego de ser excesivo precede a la inundación alveolar (92).

El tolueno pudo promover que ambos mecanismos hayan sido desencadenados, puesto que éste tiene una presión de vapor muy elevada y puede ser rápidamente absorbido por los alveolos, llegando a asimilarse hasta en un 50% de los vapores inhalados (8); luego son metabolizados en el hígado (ver Tabla II.1. en anexo).

Esto indica que los vapores del tolueno tienen que difundir primero por las membranas del epitelio alveolar y endotelial para luego ser perfundidos en la sangre hacia los tejidos, ya que al estar presente en el intersticio, y en el interior de los vasos capilares de las paredes alveolares, causa la extravasación de plasma sanguíneo de los vasos capilares, arteriolas y venulas, sobre todo de las regiones distales inferiores de los pulmones (ver fotografía 8).

Durante el periodo de edema intersticial la acumulación de líquido en los espacios broncovasculares y posiblemente en las paredes bronquiales, estrecha el calibre de las vías aéreas en forma pasiva, haciendo que éstas ocluyan. (esq. 12).

El proceso afecta a la ventilación más que a la perfusión, produciendo desigualdad en la relación ventilación-perfusión

El edema intersticial en sí, produce poco cambio en el intercambio de aire pulmonar y en la mecánica de la ventilación y la perfusión. Si ocurre inundación alveolar la capacidad ventilatoria y otros volúmenes pulmonares disminuyen, reduce la distensibilidad pulmonar por pérdida de las unidades capaces de ventilarse.

Sin embargo, el mecanismo que causa la hipoxia cambia, de una anomalía de la ventilación-perfusión, por estrechamiento de las vías aéreas, a un shunt de izquierda a derecha, por perfusión de alveolos llenos de líquido que no ventilan (ver Esquema 11 en anexo).

Aun cuando no se conocen los sitios de shunt, han propuesto que se producen a través de regiones de microatelectasia, por lo que ambos no deben producirse lejos del sitio de la obstrucción, ya sea alveolar o bronquial (87).

Cuando está completamente ocluido un bronquio o bronquiolo de una región del pulmón puede producirse atelectasia, donde, el gas es absorbido del pulmón distal de la misma manera en que es reabsorbido del espacio de un neumotorax y la porción afectada se colapsa. El flujo sanguíneo residual que va hacia el pulmón atelectásico, que está completamente no ventilado, constituye un shunt de derecha a izquierda.

La congestión del parénquima pulmonar es causada por la irritación de las paredes del endotelio por el tolueno, causando que las células plasmáticas liberen histamina, serotonina y otras sustancias vasoactivas que estimulan la musculatura lisa del endotelio de los vasos sanguíneos, y con esto la consecuente dilatación de los mismos, que causan una mayor afluencia sanguínea en la zona (hiperemia).

La dilatación de las arteriolas, venulas y vasos capilares provoca que se separen las uniones desmosómicas entre las células endoteliales, permitiendo la salida del plasma sanguíneo hacia los espacios intersticiales de la pared interalveolar, (que no son visibles al microscópio óptico) y de ahí, a los alveolos, formando edema alveolar, rico en proteínas (73).

La hipoxia puede conducir a otras alteraciones de mayor gravedad, e incluso puede generar lesiones infecciosas como

la neumonía, debido a una baja en las defensas, que dejan propenso al sujeto a infecciones pulmonares, debido a que el tolueno deprime la médula ósea y el bazo (2).

El Edema es causado por aumento de la permeabilidad capilar, debido a lesiones del endotelio de capilares, o del epitelio de las paredes alveolares y bronquiolares, o de ambos, causado por la inhalación de gases tóxicos que conducen al secuestro y adherencia de neutrófilos (68). En este caso los vapores del tolueno, que actúa como agente citotóxico, causó el edema intersticial y alveolar (ver fotografía 5, 8 y 11)

Las hemorragias resultantes son producto de la ruptura de las paredes del endotelio de vasos capilares, venulas y arteriolas, debido a la acción irritante del tolueno, puesto que por producir congestión y edema alveolar, genero hipóxia tisular que debilitó las membranas y redujo su elasticidad, quedando propensas a fracturas, máxime si existe dilatación de los tejidos, y no resistir la presión hidrodinámica de la sangre se rompieron sus membranas, dejando escapar la sangre (85) (ver fotografías 8-14).

La hiperplasia del epitelio bronquial y alveolar evidencia una reacción de reparación de etapa tardía, cuya presencia dificulta la función ventilatoria del sistema de conductos bronquiales y bronquiolares que, a su vez, causaron el

colapso de los alveolos, produciendo áreas atelectásicas combinadas con zonas de distensión alveolar y confluencia de los espacios distendidos (ver fotografías 9, 10, 12, 13, 14)

El Tolueno, actuó como irritante de las paredes alveolares y bronquiales, desencadenando las reacciones reproductoras de las células epiteliales que resultaron afectadas, generando un aumento en la celularidad de las paredes bronquiales, bronquiolares y alveolares (hiperplasia), como una respuesta defensiva a la presencia del irritante (74).

X. CONCLUSION

El tolueno es un agente irritante poderoso de las membranas celulares de bronquios, bronquiolos, alveolos y el intersticio, pero no es persistente, sino sólo esta determinado por el tiempo de exposición, puesto que su periodo de permanencia en los tejidos es un poco más de una hora (1.2 horas) (14).

El tolueno a esta concentración y periodos de tiempo produce alteraciones inflamatorias que se caracterizan de tipo crónico, pero no son de caracter granulomatoso.

Las lesiones se evidenciaron en etapas definidas del proceso de exposición, ya que las alteraciones como la congestión,

edema, hemorragias, hiperplasia, engrosamiento de paredes alveolares y bronquiales, distensión de espacios alveolares combinados con áreas atelectásicas e infiltrado linfocitario evidenciaron la presencia de focos neumónicos, que fueron desarrollando paulatinamente los lotes de mayor tiempo de exposición (30 y 40 horas), desde las etapas iniciales del experimento (ver fotografías 9-14)

Por lo tanto, la hipótesis de trabajo principal, planteada en el protocolo de investigación, se acepta parcialmente, al menos para la concentración y tiempos de exposición del experimento, pues no se indujo granulomatosis pulmonar con 2000 ppm de tolueno inhalado por 1 hora al día, durante ocho semanas.

Pero sí se produjeron alteraciones crónicas en el parénquima pulmonar evidenciadas por los focos neumónicos, que manifestaron hiperemia del parénquima, edema pulmonar, hemorragias de las paredes alveolares, hiperplasia bronquial y alveolar, así como infiltrado leucocitario que aparece en el tejido pulmonar de los ratones del lote de 30 y 40 horas de exposición.

Por otro lado, y debido a que las lesiones detectadas en los pulmones de ratón fueron de carácter variable, desde leve hasta intensa, y desde focal hasta multifocal, señalan que el Tolueno es un agente irritante poderoso del parenquima pulmonar que produce una serie de alteraciones en tejidos bronquiales, alveolares, intersticiales y pleurales, y causa alteraciones, tanto en el sistema de conducción como en el sistema de intercambio gaseoso de los pulmones.

Debido a que el pulmón tiene posibilidades limitadas de reacción tisular ante los distintos agentes lesivos, la presencia de las alteraciones aquí reportadas resulta ser común para varias enfermedades pulmonares conocidas.

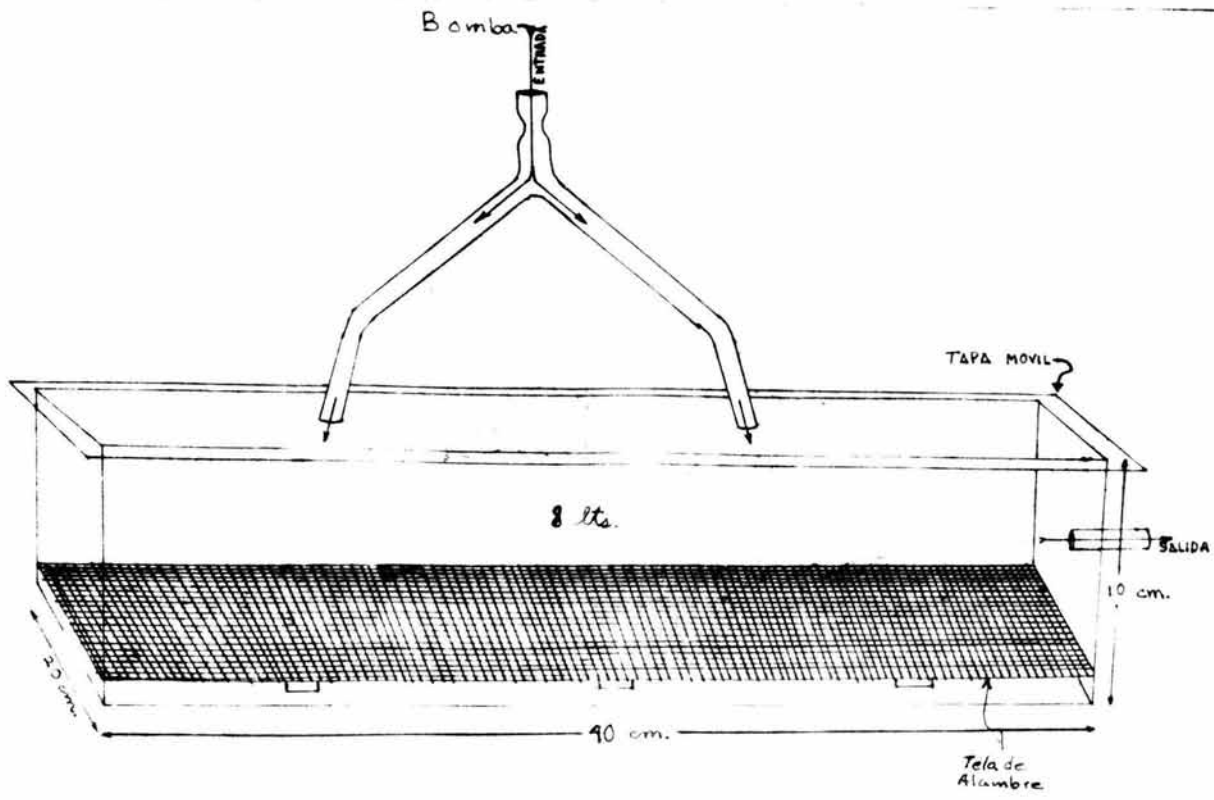
Las alteraciones detectadas en el experimento no corresponde a enfermedades conocidas en patología. Las características de las lesiones encontradas en los pulmones de los ratones expuestos al tolueno, se puede decir que presentaron rasgos semejantes a enfermedades como la Neumonía, la Obstrucción Crónica Pulmonar, la Neumoconiosis o la Granulomatosis de Wegeber. Las lesiones no se pueden calificar como alguna de ellas, por el hecho de unas cuantas semejanzas, pues existen diferencias importantes que las hace distintas a dichas enfermedades (73, 79, 85, 86, 88, 92).

De lo anterior, se desprende que el Tolueno es un agente causante de Congestión del parénquima pulmonar: Edema alveolar e intersticial, Hemorragias alveolares, bronquiales e intersticiales; Engrosamiento de tabiques interalveolares: (fibrosis); Distensión de los espacios alveolares alternado con áreas Atelectásicas alveolares y subpleurales; Estratificación del epitelio alveolar y bronquial, así como del endotelio y pared muscular de venulas y arteriolas por Hiperplasia; Infiltración leucocitaria en el parénquima pulmonar, que junto con el edema alveolar constituyen el Exudado Inflamatorio Proliferativo, y Necrosis hemorrágica focal del parénquima pulmonar.

Este cuadro patológico evidencia lo que se conoce como Neumonía Intersticial Tóxica con Distensión de los espacios alveolares. También se observa Hemosiderosis Pulmonar, debido a las sucesivas hemorragias que sufrió el parénquima y a la acumulación de hemoglobina de la sangre extravasada.

No se observo organización del Exudado Inflamatorio crónico.

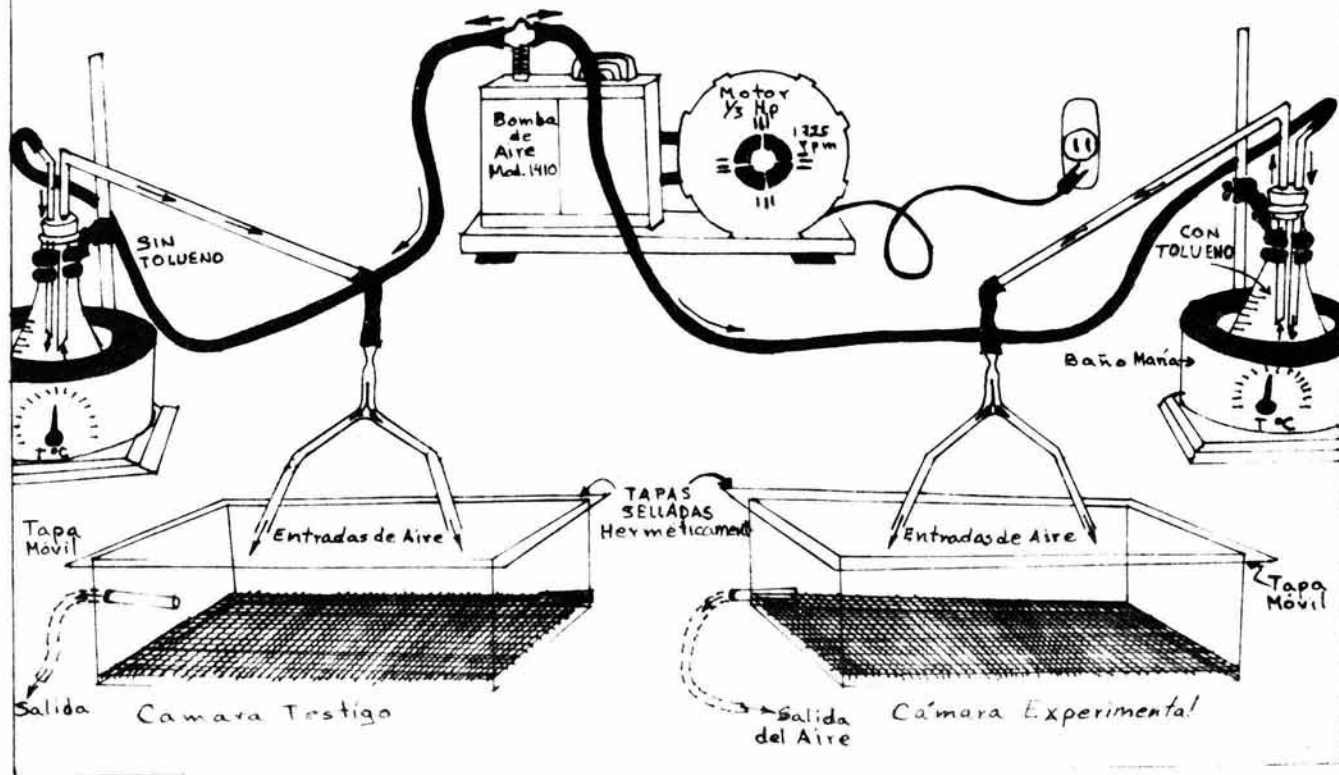
A N E X O

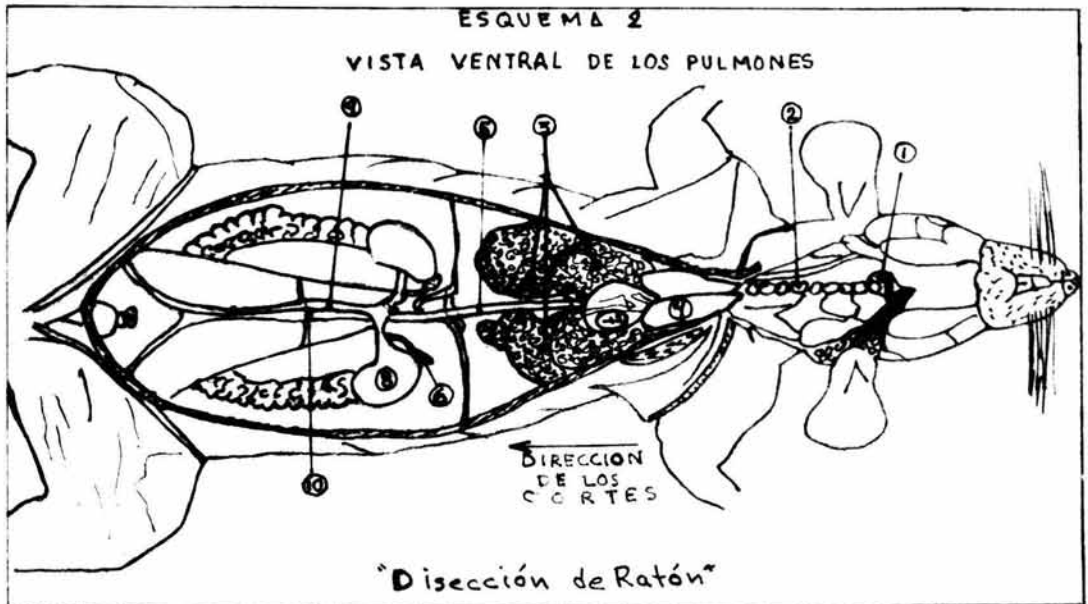
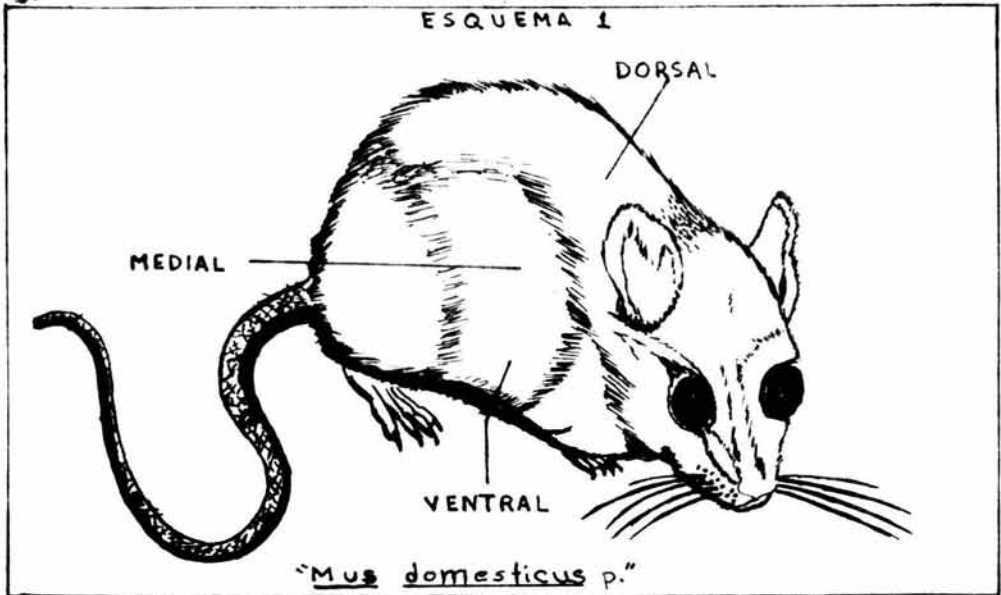


Camara de Exposición
 Figura 1

Figura 2
Sistema de Exposición

(Idea Tomada de Lorenzana-Timénez, 1979)

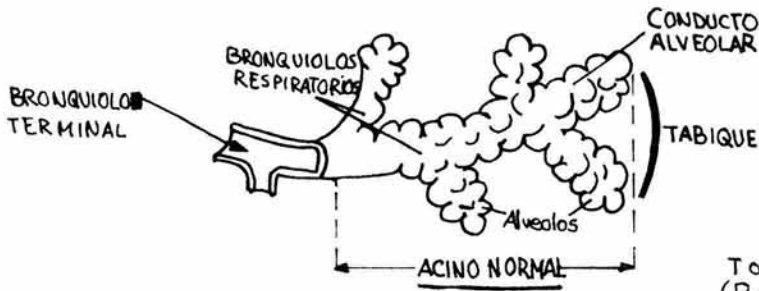




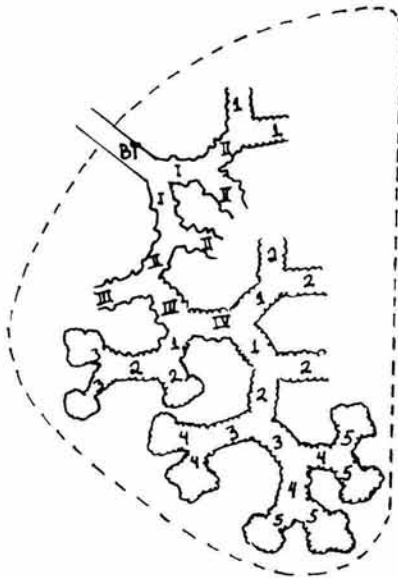
- ① GLANDULA TIROIDEA
- ② TRAQUEA
- ③ PULMONES
- ④ TIMO
- ⑤ ACRTA DESCENDENTE

- ⑥ GLANDULA ADRENAL
- ⑦ CORAZON
- ⑧ RIÑON
- ⑨ VENA CAVA
- ⑩ ACRTA ABDOMINAL

Esquema 3



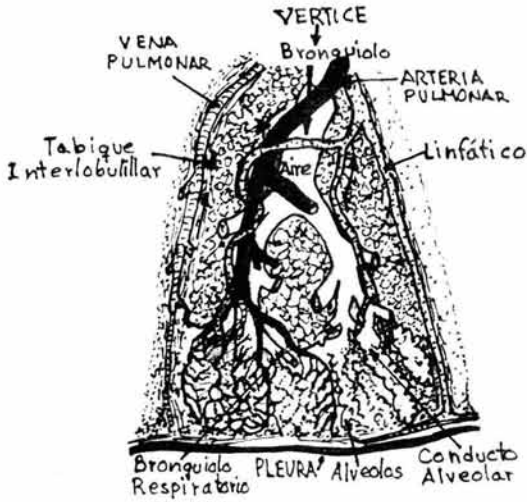
Tomado de
(Rubin, 1992)



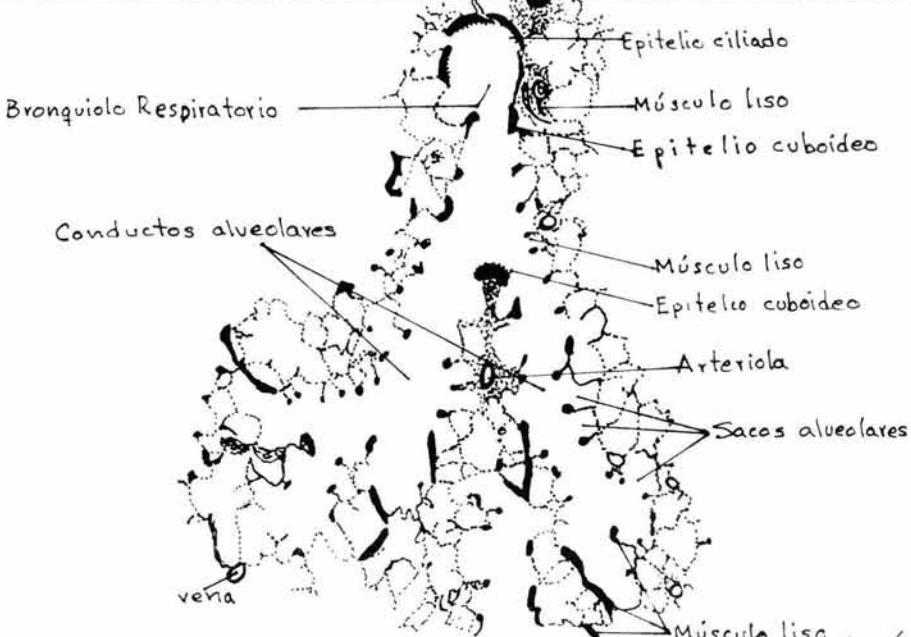
Representación de las Subdivisiones anatómicas en un solo plano a través de una Unidad respiratoria terminal, (Smith, L. y Thier, S., 1983)

Numeros Romanos = Bronquiolos Respiratorios. BT = Bronquiolo Terminal
Numeros Arabigos = Conductos Alveolares. Línea Punteada = Pulmón

Esquema 4

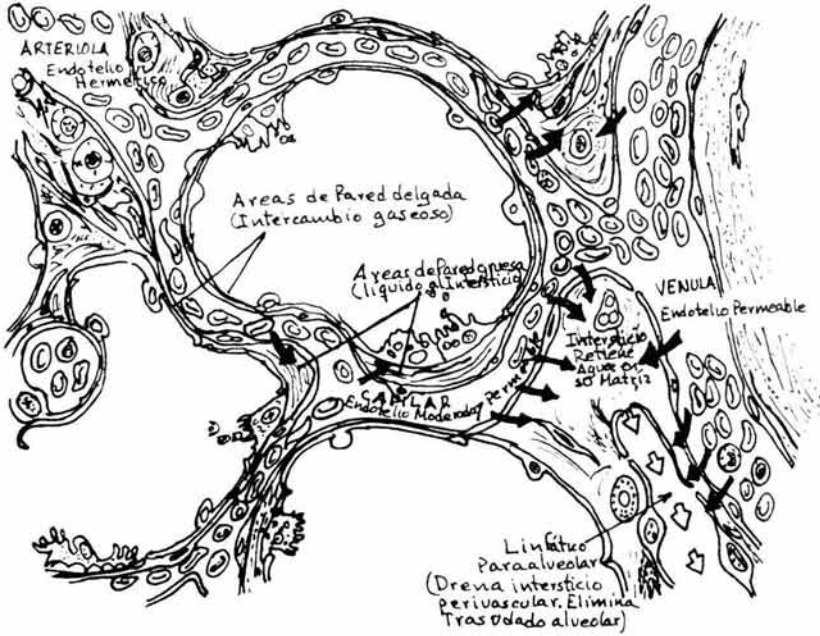


LOBULILLO PULMONAR CON PLEURA QUE LO LIMITA (Ham, 1989)



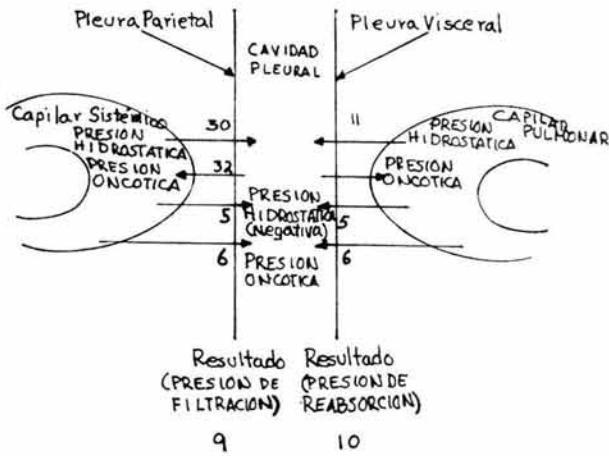
Esquema de Bronquiolo Respiratorio con 2 conductos alveolares.

Esquema 5



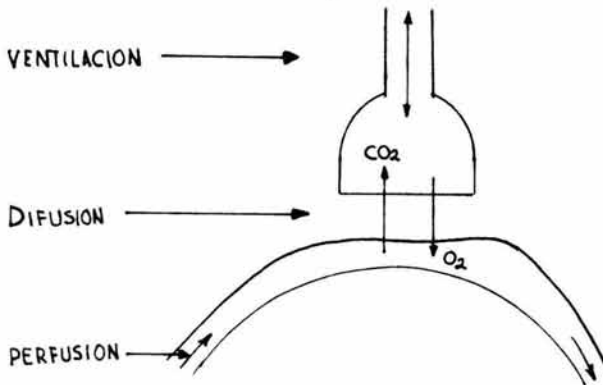
Interrelaciones entre vasos sanguíneos, linfáticos e intersticio en alveolos pulmonares en condiciones de reposo. (85).

Esquema 6



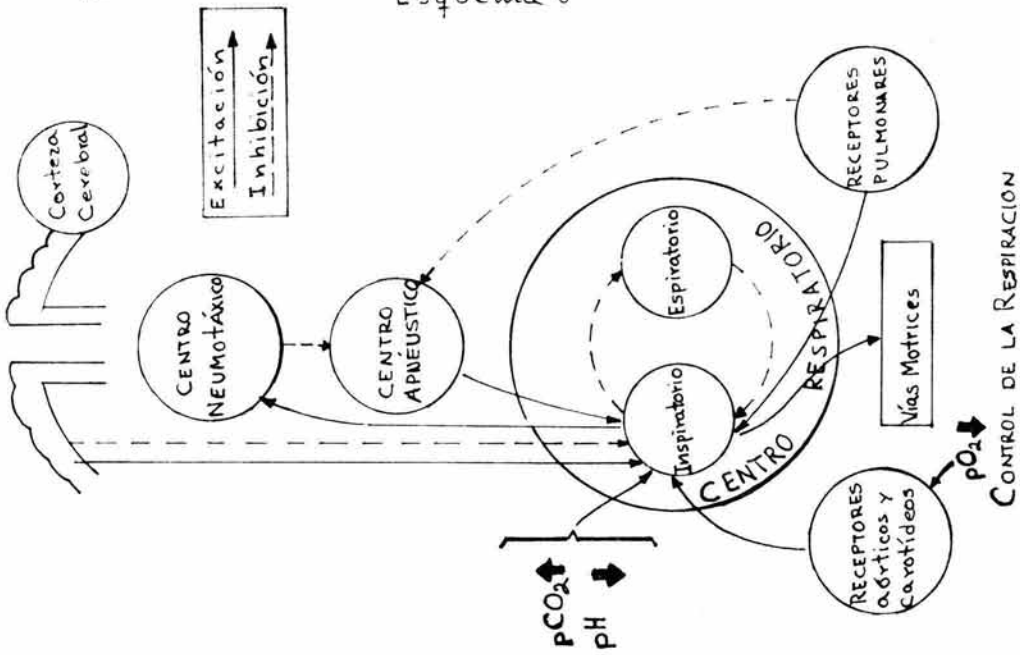
DINAMICA NORMAL DEL LIQUIDO PLEURAL. (Bevilacqua, 1980.)

Esquema 7

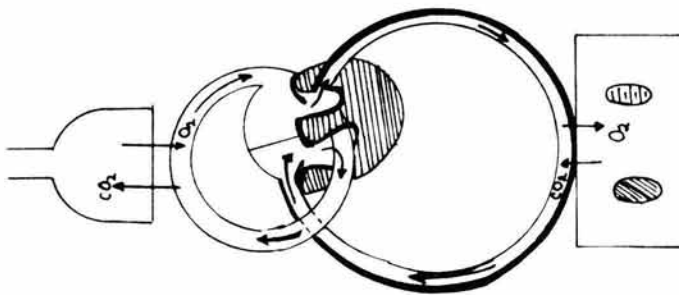


UNIDAD FUNCIONAL RESPIRATORIA (Bevilacqua, 1980.)

Esquema 8

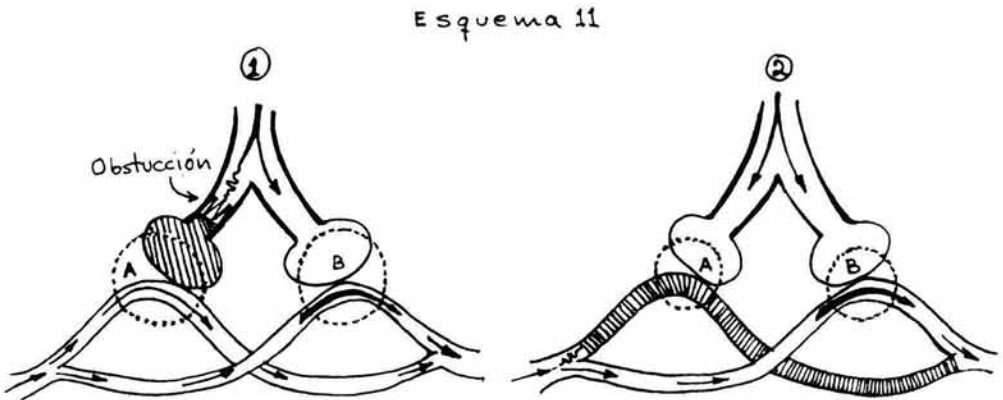
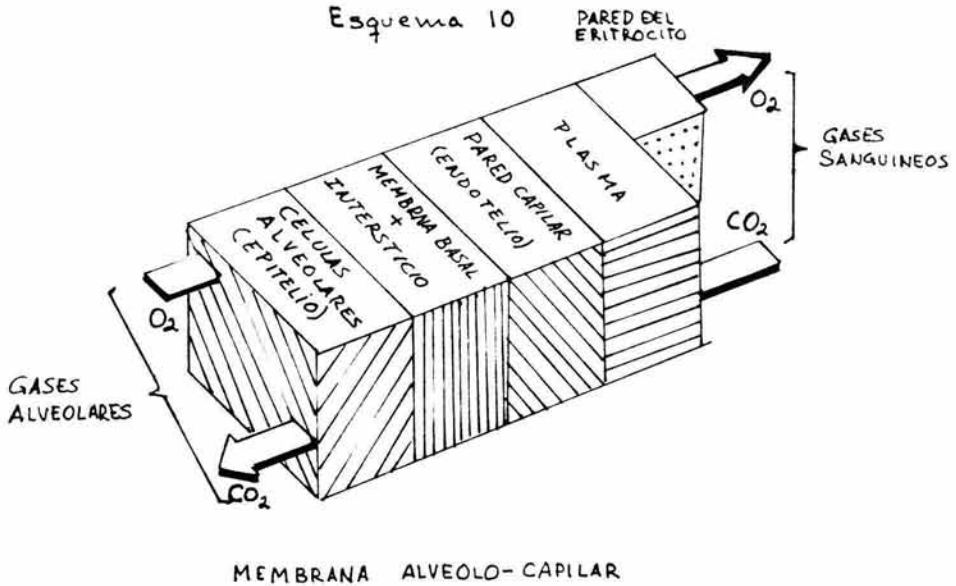


Esquema 9



RESPIRACION Y CIRCULACION

(Bevilacqua, 1980.)



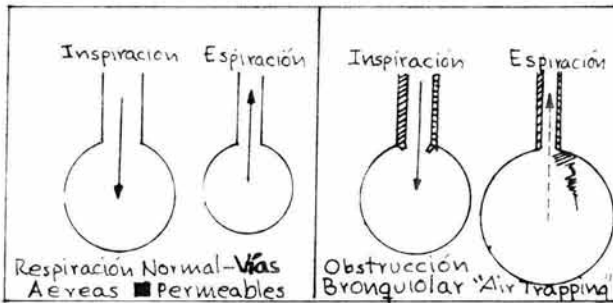
DEFECTO DE LA RELACION VENTILACION/PERFUSION (V/Q):

POR DEFICIENCIA REGIONAL DE VENTILACION - POR DEFICIENCIA REGIONAL DE PERFUSION

(1) ("shunt" funcional) / (2) (Espacio muerto fisiológico)

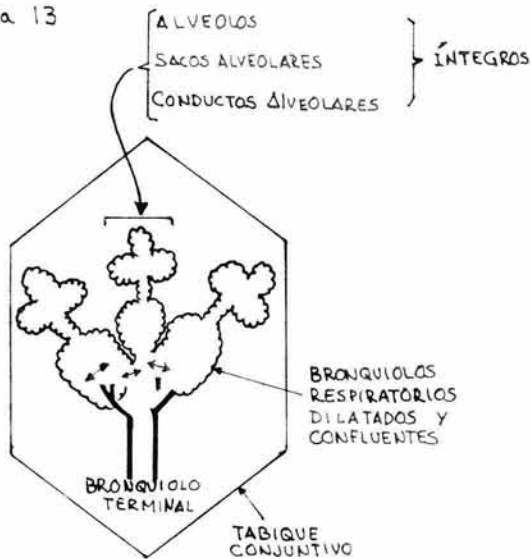
(Bevilacqua, 1980.)

Esquema 12



Mecanismo de formación de "air trapping" en comparación con la movilidad normal, del aire alveolar.

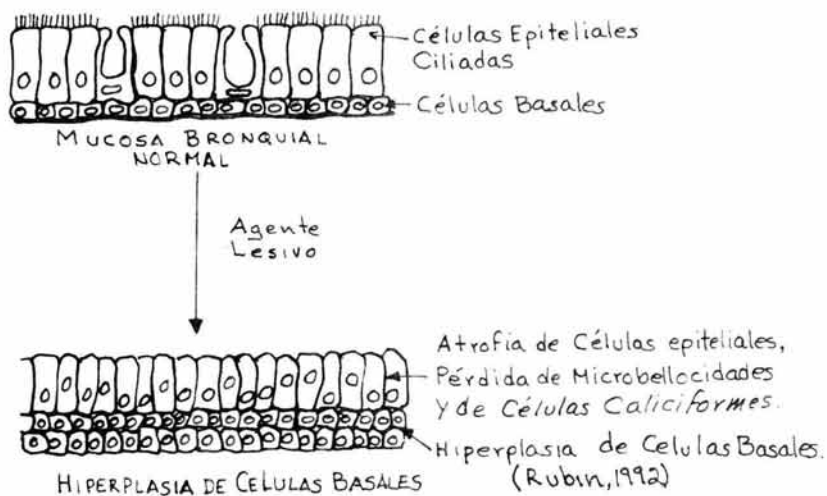
Esquema 13



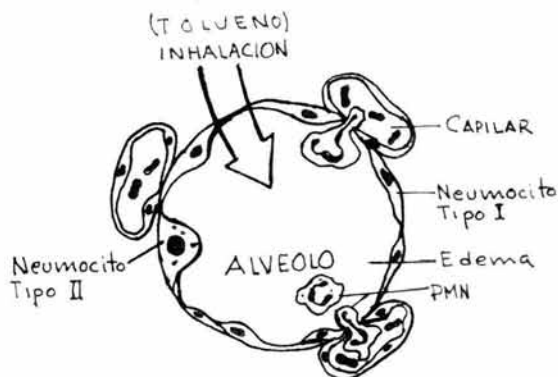
Dilatación de Bronquiolos Respiratorios.

(Rubin, 1992)

Esquema 14



Esquema 15



COMPONENTES DE UN ALVEOLO (CON EDEMA)

T.1. TABLAS DE RESULTADOS.

Tabla T.1.1. EDAD RELATIVA DE LOS RATONES COMPARADA CON EL HUMANO EN EL EXPERIMENTO:

A) Durante la Aclimatación:

Aclimatación	Edad (días)	Edad (años)	Tiempo Relativo
(días)	(I) / (F)	(I) / (F)	de Expos.(años)
- 10	- 40 / 50	- 7.6 / 9.6	- 1.9

B) Durante las Exposiciones:

Tiempo(días)	Edad (días)	Edad (años)	Tiempo Relativo
Exposición	(I) / (F)	(I) / (F)	de Expos.(años)
- 01	50 / 50	9.6 / 9.6	0.19
- 10	50 / 60	9.6 / 11.5	1.99
- 20	50 / 70	9.6 / 13.4	3.88
- 30	50 / 80	9.6 / 15.3	5.77
- 40	50 / 90	9.6 / 17.2	7.66

(I) = Inicial

(F) = Final

T.1.2. FRECUENCIAS DE RATONES CON LESIONES PULMONARES
 . POR TIEMPO DE EXPOSICION AL TOLUENO:

L E S I O N	1 Hr	10 Hs	20 Hs	30 Hs	40 Hs	T.
-------------	------	-------	-------	-------	-------	----

CONGESTION: (28)

-Parénc Pulmonar	02	- 05	- 07	- 07	- 07	= 28
------------------	----	------	------	------	------	------

HEMORRAGIA: (25)

1) Bronquial y Bronquiolar:

-Focal	01	- 02	- 07	- 07	- 07	= 24
--------	----	------	------	------	------	------

-Multi-Focal	01	- 03	- 04	- 06	- 07	= 21
--------------	----	------	------	------	------	------

Total:	01	03	07	07	07	= 25
--------	----	----	----	----	----	------

- En su Luz	00	- 00	- 00	- 04	- 05	= 09
-------------	----	------	------	------	------	------

2) Alveolar:

-Focal	01	- 02	- 07	- 07	- 07	= 24
--------	----	------	------	------	------	------

-Multi-Focal	01	- 03	- 04	- 06	- 07	= 21
--------------	----	------	------	------	------	------

Total:	01	03	07	07	07	= 25
--------	----	----	----	----	----	------

- En la Pared	00	- 03	- 02	- 02	- 03	= 10
---------------	----	------	------	------	------	------

3) Intersticial:

-Focal	00	- 00	- 04	- 04	- 05	= 13
--------	----	------	------	------	------	------

-Multi-Focal	00	- 00	- 00	- 02	- 02	= 04
--------------	----	------	------	------	------	------

Total:	00	00	04	04	05	= 13
--------	----	----	----	----	----	------

LESION 1 Hr 10 Hs 20 Hs 30 Hs 40 Hs T.

HIPERPLASIA: (21)

1) Bronquial:

-Leve	00	-	03	-	04	-	01	-	00	=	08
-Acentuada	00	-	00	-	00	-	06	-	07	=	13
Total:	00		03		04		07		07	=	21

2) Alveolar:

-Leve	00	-	03	-	04	-	05	-	00	=	12
-Acentuada	00	-	00	-	00	-	02	-	07	=	09
Total:	00		03		04		07		07	=	21

3) con Estratificación del Epitelio:

-Alveolar	00	-	00	-	04	-	06	-	07	=	17
-----------	----	---	----	---	----	---	----	---	----	---	----

4) De las Paredes de:

-Arteriolas	00	-	00	-	00	-	04	-	05	=	09
-------------	----	---	----	---	----	---	----	---	----	---	----

ATELECTASIA: (13)

1) Alveolar:

-Focal	00	-	02	-	03	-	04	-	04	=	13
--------	----	---	----	---	----	---	----	---	----	---	----

2) Subpleural:

-Focal	00	-	00	-	02	-	04	-	04	=	10
--------	----	---	----	---	----	---	----	---	----	---	----

DISTENSION DE LOS ESPACIOS: (13)

-Alveolares	00	-	02	-	02	-	04	-	05	=	13
-------------	----	---	----	---	----	---	----	---	----	---	----

LESION 1 Hr 10 Hs 20 Hs 30 Hs 40 Hs T.

EDEMA: (23)

1) Alveolar:

-Focal	00	-	02	-	07	-	07	-	07	=	23
-Difuso	00	-	00	-	00	-	01	-	03	=	04
Total:	00		02		07		07		07	=	23

2) Subpleural:

-Focal	00	-	00	-	03	-	04	-	07	=	14
--------	----	---	----	---	----	---	----	---	----	---	----

ENGROSAMIENTO: (20)

De los Tabiques (fibrosis):

-Interalveolares	00	-	00	-	06	-	07	-	07	=	20
------------------	----	---	----	---	----	---	----	---	----	---	----

NECROSIS HEMORRAGICA: (10)

Del Parénquima Pulmonar:

-Focal	00	-	00	-	02	-	03	-	05	=	10
-Intensa	00	-	00	-	00	-	00	-	03	=	03
Total:	00		00		02		03		05	=	10

TROMBOS HIALINOS: (05)

En Capilares:

-Interalveolares	00	-	00	-	01	-	02	-	02	=	05
------------------	----	---	----	---	----	---	----	---	----	---	----

T.1.3. FRECUENCIAS DE RATONES Y MUESTRAS CON LESIONES
PULMONARES POR TIEMPO DE EXPOSICION AL TOLUENO:

LESION	1 Hr	10 Hrs	20 Hrs	30 Hrs	40 Hrs
CONGESTION:	R / M	- R / M	- R / M	- R / M	- R / M
-Parénq.Pulonar	02/11	- 05/32	- 07/56	- 07/63	- 07/63

HEMORRAGIAS :

1) Bronquial y Bronquiolar:

-Focal	01/04	- 02/09	- 07/51	- 07/53	- 07/63
-Multi-Focal	01/03	- 03/15	- 04/23	- 06/35	- 07/63
-En su Luz	0/0	- 0/0	- 0/0	- 04/10	- 05/19

2) Alveolar:

-Focal	01/04	- 02/09	- 07/51	- 07/53	- 07/63
-Multi-Focal	01/03	- 03/15	- 04/23	- 06/35	- 07/63
-En la Pared	0/0	- 03/10	- 02/11	- 02/08	- 03/12

3) Intersticial:

-Focal	0/0	- 0/0	- 04/21	- 04/12	- 05/27
-Multi-Focal	0/0	- 0/0	- 0/0	- 02/04	- 02/08

HIPERPLASIA:

1) Bronquial:

-Leve	0/0	- 03/11	- 04/23	- 01/04	- 0/0
-Acentuada	0/0	- 0/0	- 0/0	- 06/35	- 07/49

LESION	1 Hr	10 Hrs	20 Hrs	30 Hrs	40 Hrs
--------	------	--------	--------	--------	--------

2) Alveolar:	R / M	- R / M	- R / M	- R / M	- R / M
--------------	-------	---------	---------	---------	---------

-Leve	0/0	- 03/11	- 04/23	- 05/29	- 0/0
-------	-----	---------	---------	---------	-------

-Acentuada	0/0	- 0/0	- 0/0	- 02/07	- 07/49
------------	-----	-------	-------	---------	---------

3) con Estratificación del Epitelio:

-Alveolar	0/0	- 0/0	- 04/20	- 06/35	- 07/49
-----------	-----	-------	---------	---------	---------

4) De las Paredes de:

-Arteriolas	0/0	- 0/0	- 0/0	- 04/22	- 05/29
-------------	-----	-------	-------	---------	---------

ATELECTASIA:

1) Alveolar:

-Focal	0/0	- 02/07	- 03/11	- 04/23	- 04/26
--------	-----	---------	---------	---------	---------

2) Subpleural

Focal	0/0	- 0/0	- 02/12	- 04/21	- 04/19
-------	-----	-------	---------	---------	---------

DISTENSION DE LOS ESPACIOS:

-Alveolares	0/0	- 02/05	- 02/04	- 04/13	- 05/27
-------------	-----	---------	---------	---------	---------

EDEMA:

1) Alveolar:

-Focal	0/0	- 02/05	- 07/29	- 07/34	- 07/63
--------	-----	---------	---------	---------	---------

-Difuso	0/0	- 0/0	- 0/0	- 01/03	- 03/19
---------	-----	-------	-------	---------	---------

LESION	1 Hr	10 Hrs	20 Hrs	30 Hrs	40 Hrs
-EDEMA	R / M	- R / M	- R / M	- R / M	- R / M
2) Subpleural	0/0	- 0/0	- 03/12	- 04/11	- 07/19

ENGROSAMIENTO:

De los Tabiques (fibrosis):

-Interalveolares	0/0	- 0/0	- 06/26	- 07/36	- 07/49
------------------	-----	-------	---------	---------	---------

NECROSIS HEMORRAGICA:

Del Parénquima Pulmonar:

-Focal	0/0	- 0/0	- 02/08	- 03/19	- 05/26
-Intensa	0/0	- 0/0	- 0/0	- 0/0	- 03/14

TROMBOS HIALINOS:

En Capilares:

-Interalveolares	0/0	- 0/0	- 01/05	- 02/10	- 02/09
------------------	-----	-------	---------	---------	---------

T.1.4. TOTAL DE LESIONES POR LOTE Y TOTALES DEL EXPERIMENTO.

- Lesiones	1Hr	10Hs	20Hs	30Hs	40Hs	Totales
Congestión del						
Parenquima Pulmonar	2	5	7	7	7	28
Hemorragia Bronquial	1	3	7	7	7	25
Hemorragia Alveolar	1	3	7	7	7	25
Hemorragia Intersticial	0	0	4	4	5	13
Hiperplasia Bronquial	0	3	4	7	7	21
Hiperplasia Alveolar	0	3	4	7	7	21
Estratificación del						
Epitelio Alveolar	0	0	4	6	7	17
Atelectasia Alveolar	0	2	3	4	4	13
Atelectasia Subpleural	0	0	2	4	4	10
Distensión Alveolar	0	2	2	4	5	13
Edema Alveolar	0	2	7	7	7	23
Edema Subpleural	0	0	3	4	7	14
Engrosamiento Tabiques						
Interalveolares.	0	0	6	7	7	20
Engrosamiento de la						
Pared de Arteriolas	0	0	0	4	5	09
Necrosis Hemorrágica	0	0	2	3	5	10
Trombos Hialinos en						
la luz de capilares	0	0	1	2	2	05
Infiltrado Leucocitario	0	0	2	3	5	10

T.1. 5 . RESULTADOS DE LOTES TESTIGO DESPUES DEL EXPERIMENTO.

S = Sano : A = Alterado :

RATON	1 hora	10 horas	20 horas	30 horas	40 horas
01	S	S	S	S	S
02	S	S	S	S	S
03	S	A	S	S	S
04	S	S	S	A	S
05	S	S	S	S	S
06	S	S	S	S	S
07	S	S	S	S	S

En los lotes 2 y 4 hubo dos ratones con Congestión Leve del Parénquima Pulmonar. Todos los demás ratones mantuvieron su Estructura Pulmonar sana (ver Fotografías 15 y 16).

Los lotes testigo recibieron el mismo tratamiento que los Experimentales, sólo que no se les administró Tolueno durante las sesiones de exposición, sino, únicamente aire.

GRAFICA GENERAL 1.1.

Tipo de Lesión que Presentan los Distintos Lotes (f de ratones)

Lesiones vs frecuencia de ratones (Por tiempo de Exposición)

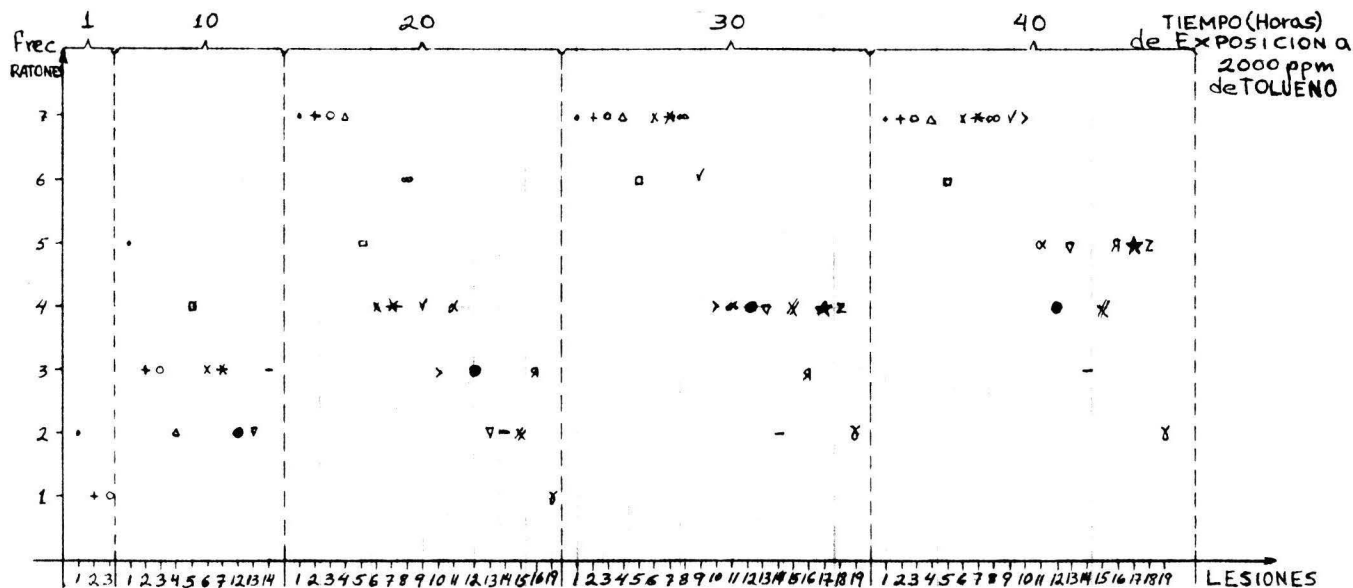


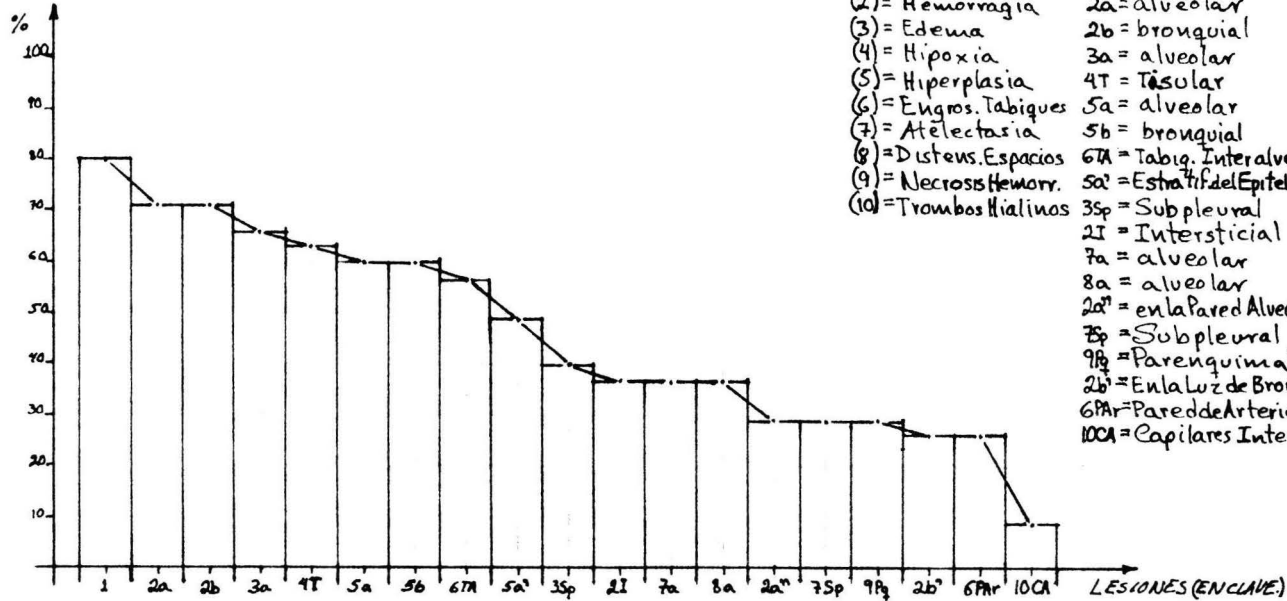
TABLA DE CLAVES:

- | | | |
|---------------------------------|---------------------------------|--|
| 1-Congestión d' Pnagma Pulmonar | 7-Hiperplasia Alveolar | 13-Distensión Alveolar |
| 2-Hemorragia Bronquial | 8-Engrosam. Paredes Alveolar | 14-Hemorragia Pared Alveolar |
| 3-Hemorragia Alveolar | 9-Estratificación Epitelio Alv. | 15-Atelectasia Subpleural |
| 4-Edema Alveolar | 10-Edema Subpleural | 16-Necrosis Hemorragica Parénquima Pulmonar |
| 5-Supone: Hipoxia Tisular | 11-Hemorragia Intersticial | 17-Hemorragia en la Luz Bronquial |
| 6-Hiperplasia Bronquial | 12-Atelectasia Alveolar | 18-Hiperplasia de Pared de Arterioles |
| | | 19-Trombos Hialinos en Capilares Inter-alveolares. |

GRAFICA NUMERO 1.2.
 LESIONES PULMONARES PARTICULARES VS PORCENTAJES de INCIDENCIA EN EL EXPERIMENTO.
 (N = 3.5 RATONES)

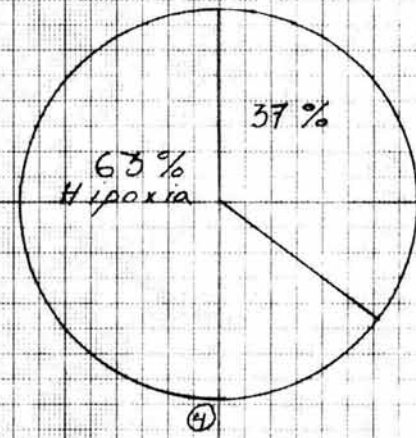
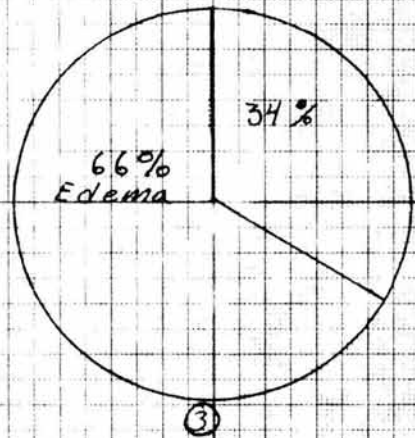
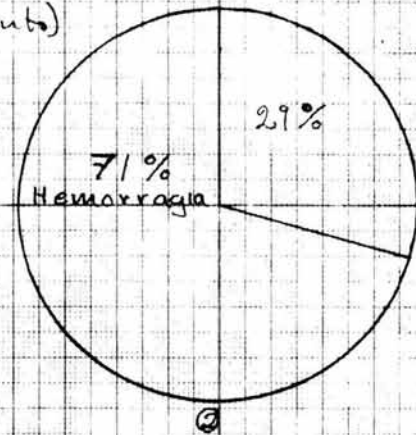
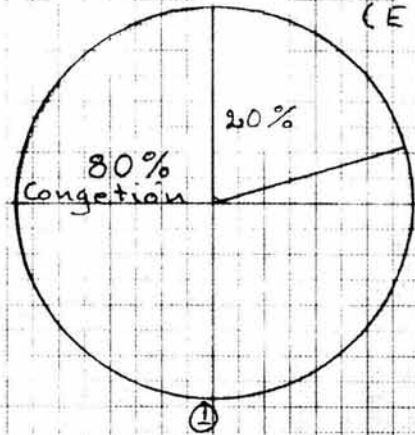
Clave de Lesiones
 PARTICULARES

- | | |
|-------------------------|--|
| (1) = Congestión | 1 = Congest. del Parenquima |
| (2) = Hemorragia | 2a = alveolar |
| (3) = Edema | 2b = bronquial |
| (4) = Hipoxia | 3a = alveolar |
| (5) = Hiperplasia | 4T = Tásular |
| (6) = Engros. Tabiques | 5a = alveolar |
| (7) = Atelectasia | 5b = bronquial |
| (8) = Distens. Espacios | 6TA = Tabiq. Interalveolares |
| (9) = Necrosis Hemorr. | 6a = Estrat. del Epitelio Alv. |
| (10) = Trombos Hialinos | 3Sp = Subpleural |
| | 2I = Intersticial |
| | 7a = alveolar |
| | 8a = alveolar |
| | 2a ¹ = en la Pared Alveolar |
| | 7Sp = Subpleural |
| | 9P = Parenquima Pulm. |
| | 2b ¹ = En la Luz de Bronq. |
| | 6PAR = Pared de Arteriolás |
| | 10CA = Capilares Interlv. |



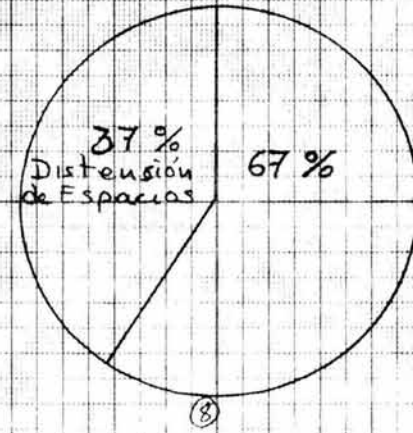
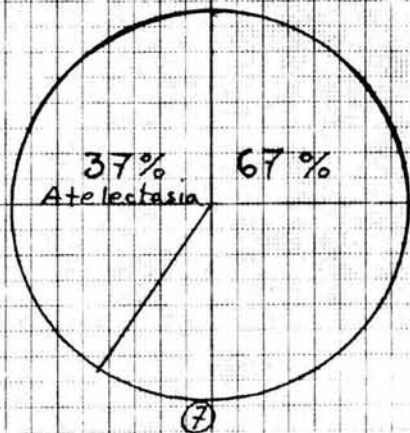
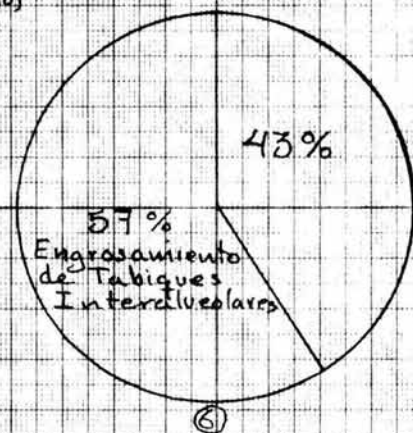
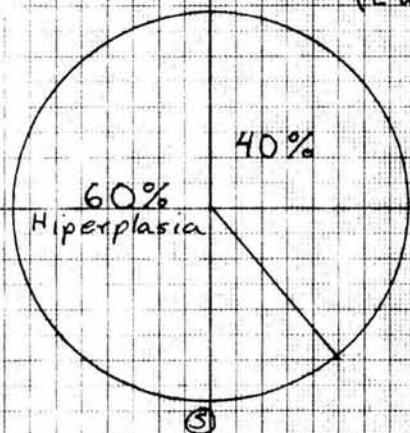
Gráfica 1.2.1.

PORCENTAJES DE CADA
Lesión.
(En todo el Experimento)
(N=35 = 100%)



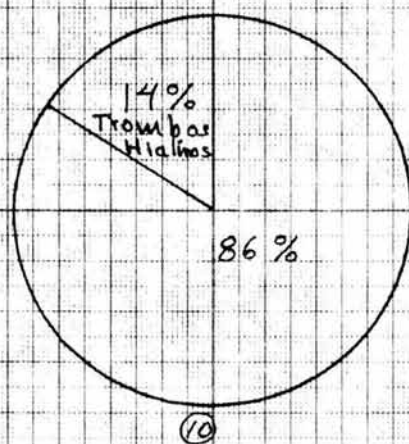
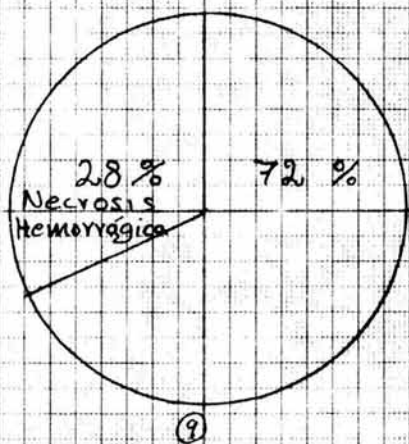
121

Gráfica 1.2.2 Porcentajes de Cada Lesión
(En todo el Experimento)
N = 35 = 100%

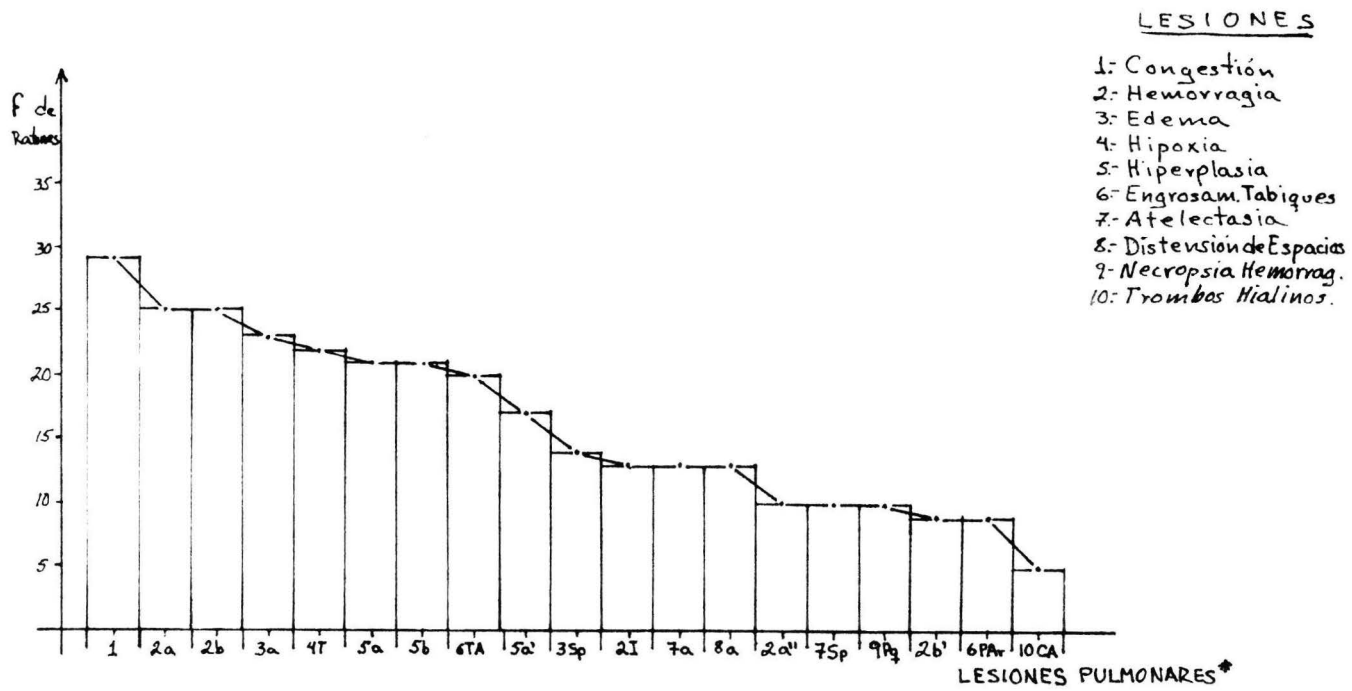


Grafica 1.2.3.

Porcentaje de Cada Lesión
(En todo el Experimento)
(N=35 = 100%)

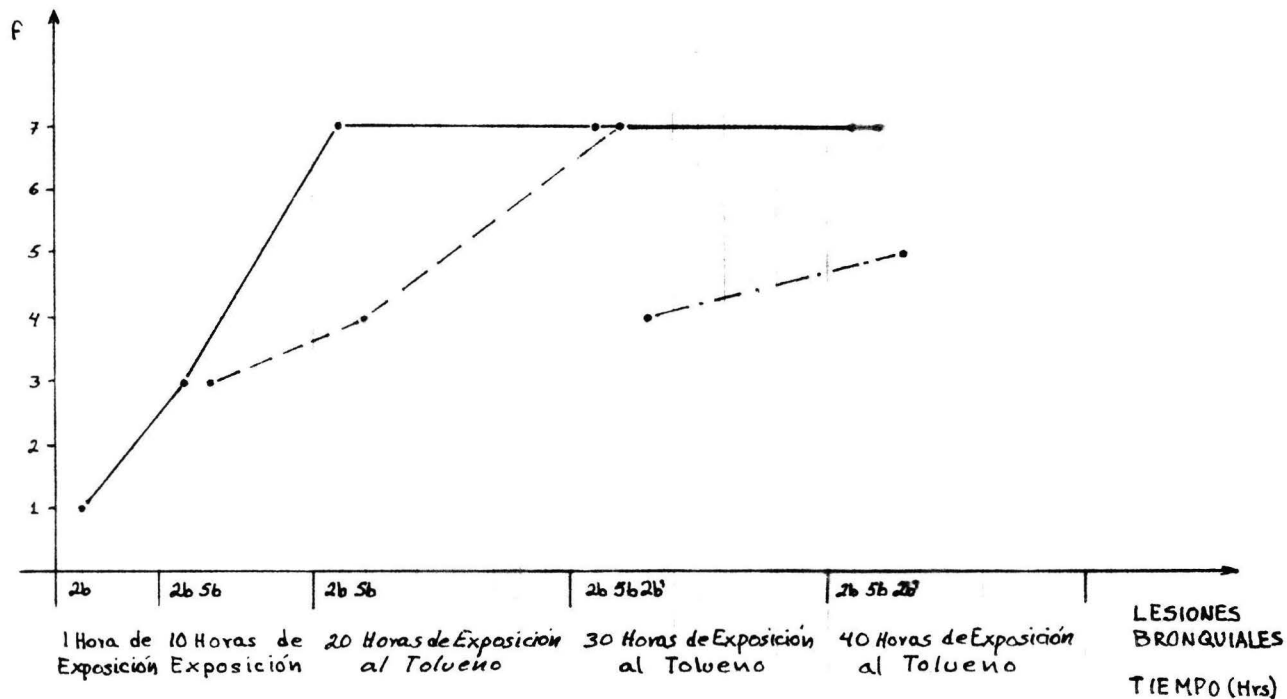


GRAFICA NUMERO 1.3.
FRECUENCIAS DE INDIVIDUOS CON UNA DETERMINADA LESION.
(N=35 RATONES)

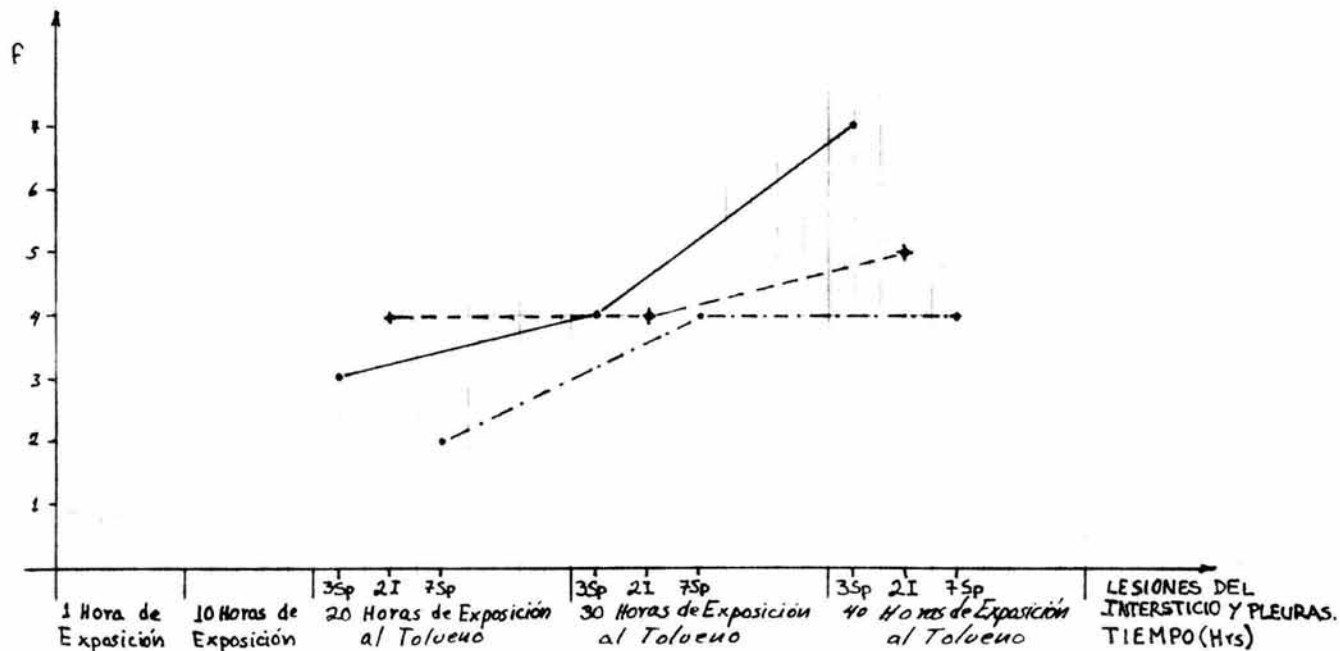


* ver claves en Gráfica General 1.1 y 1.3

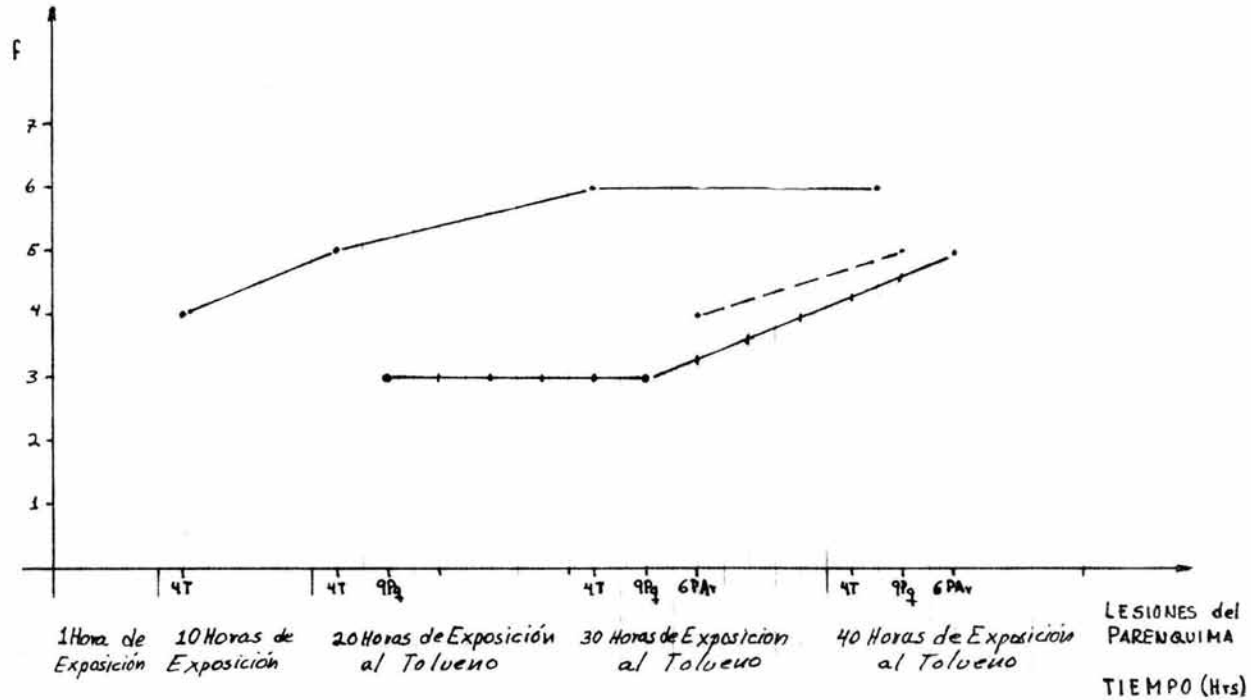
GRAFICA NUMERO 1.5.
 TIEMPO DE EXPOSICIÓN AL TOLUENO VS FRECUENCIA DE INDIVIDUOS CON LESIONES BRONQUIALES.
 (n = 7 Ratonés)



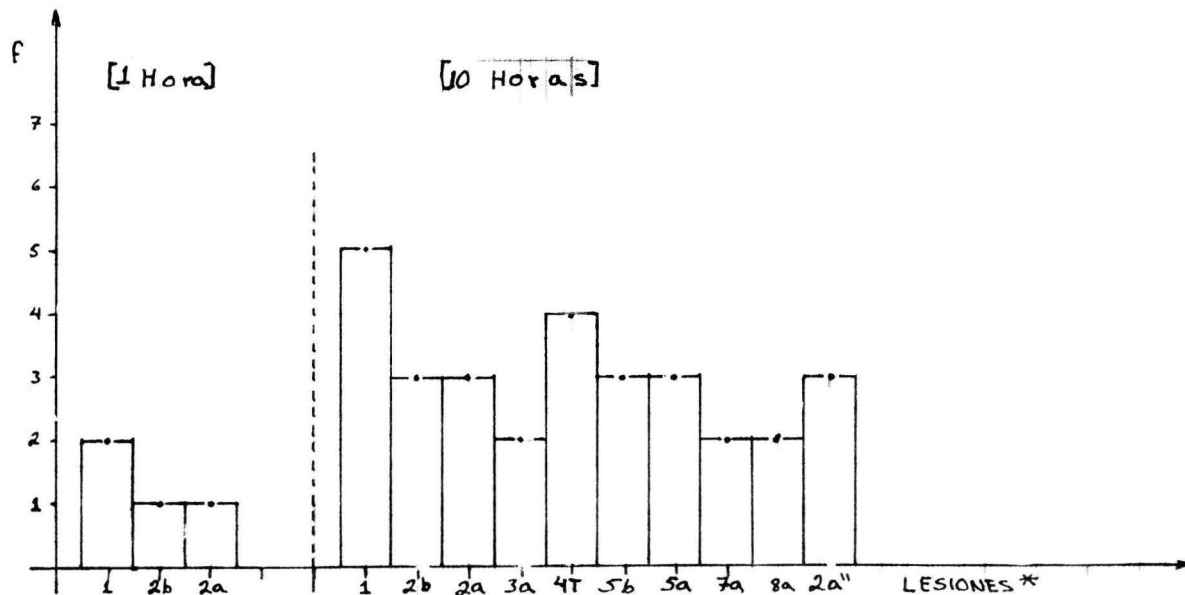
GRAFICA NUMERO 1.6..
 TIEMPO DE EXPOSICION AL TOLUENO VS FRECUENCIA DE INDIVIDUOS CON LESIONES EN INTERSTICIO Y PLEURAS.
 (n = 7 Ratones)



GRAFICA NUMERO 1.7.
 TIEMPO DE EXPOSICION AL TOLUENO VS FRECUENCIA DE INDIVIDUOS CON LESIONES EN PARENQUIMA.
 (N = 7 Ratones)

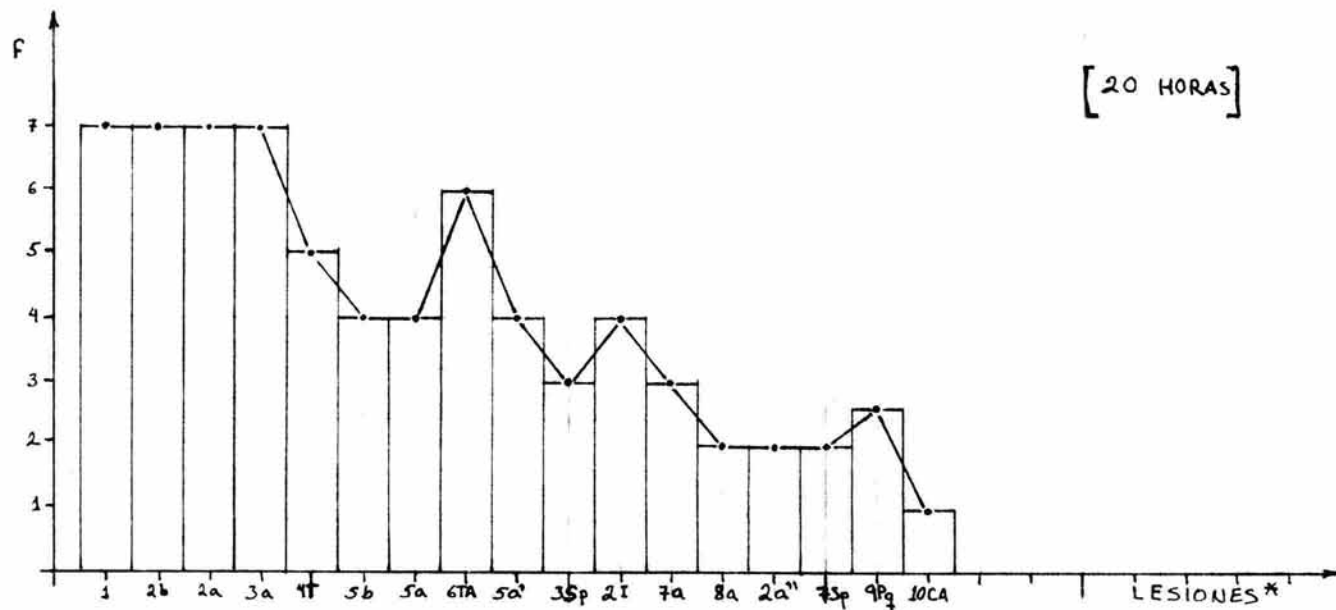


GRAFICA NUMERO 1.8
 FRECUENCIA DE LAS LESIONES PULMONARES EN RATON (CD1)
 POR TIEMPO DE EXPOSICION AL TOLUENO (2000 ppm)
 (n = 7 Ratones)



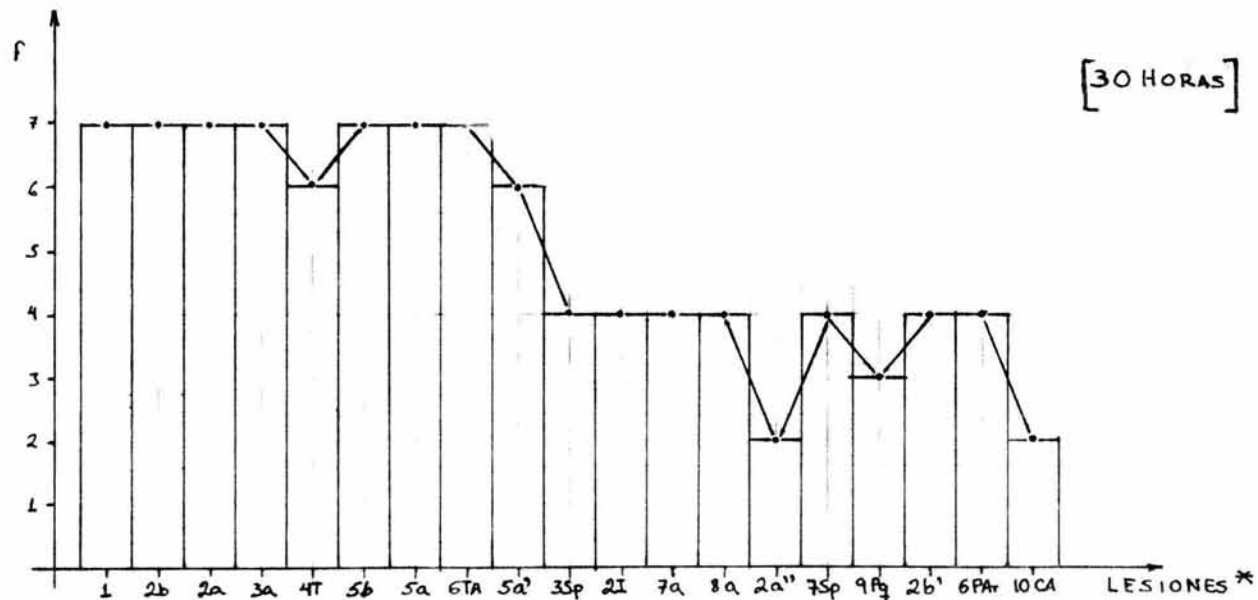
* Ver clave de lesiones en Grafica General y 1.3.

GRAFICA NUMERO 1.9
 FRECUENCIA DE LAS LESIONES PULMONARES EN RATON (CD1)
 POR TIEMPO DE EXPOSICION AL TOLUENO (2000ppm)
 (n = 7)



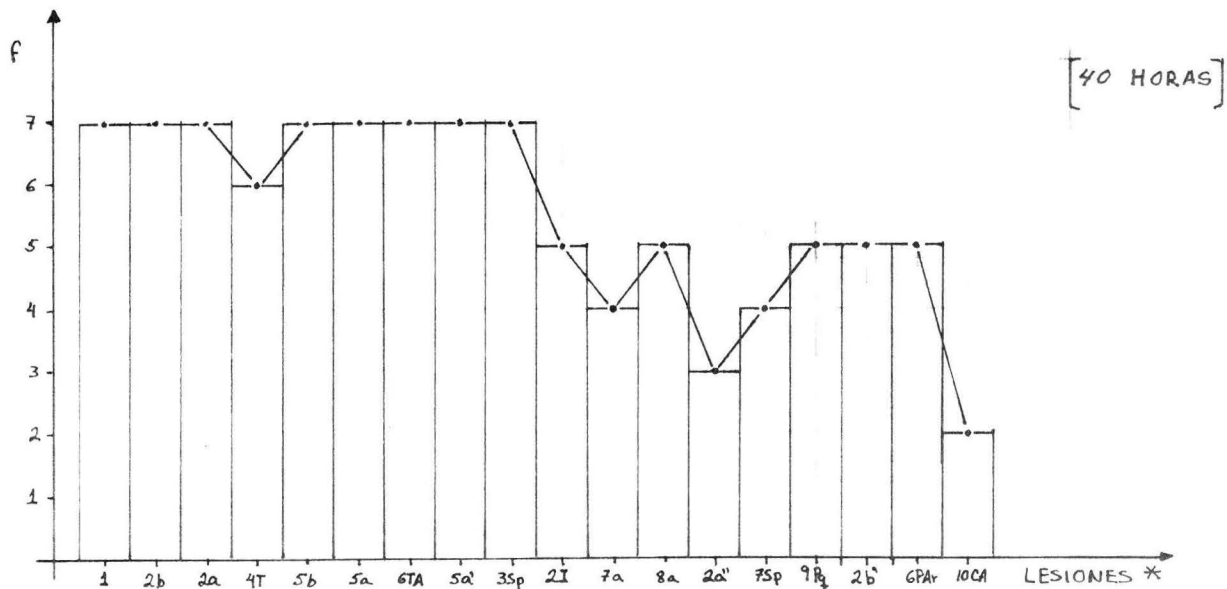
* Ver clave de lesiones en Grafica General.

GRAFICA NUMERO 1.10.
 FRECUENCIA DE LESIONES PULMONARES EN RATON (CDI)
 POR TIEMPO DE EXPOSICION AL TOLUENO (2000 ppm)
 (n = 7)



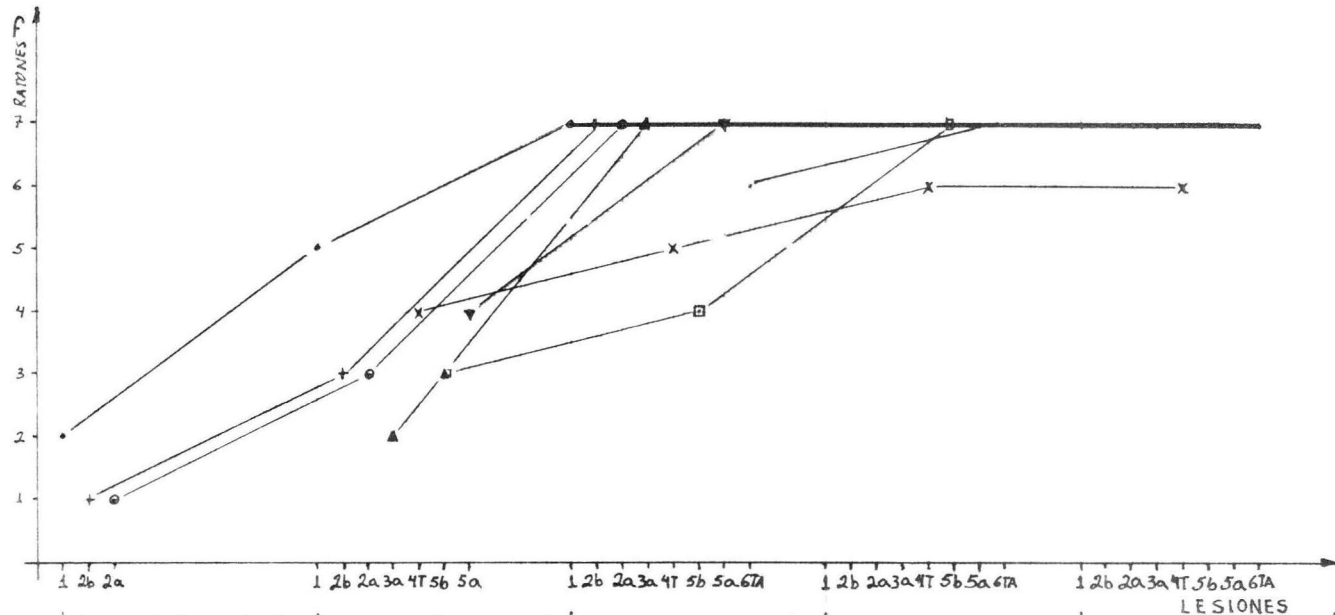
*Ver clave de lesiones en Grafica General.

GRAFICA NUMERO 1.11.
 FRECUENCIA DE LESIONES PULMONARES EN RATON (CD1)
 POR TIEMPO DE EXPOSICION AL TOLUENO (2000 ppm)
 (n = 7)



*Ver Clave en Gráfica General.

GRAFICA NUMERO 1.12.
 TIEMPO DE EXPOSICIÓN AL TOLUENO VS FRECUENCIA DE INDIVIDUOS CON LESIONES DE ALTA INCIDENCIA.
 (n = 7 Ratones)



1 Hora de Exposición a 2000ppm de Tolueno | 10 Horas de Exposición a 2000ppm de Tolueno | 20 Horas de Exposición a 2000ppm de Tolueno | 30 Horas de Exposición a 2000ppm de Tolueno | 40 Horas de Exposición a 2000ppm de Tolueno
 Clave de Lesiones:

1) = Congestión del Parenquima Pulmonar.
 2b = Hemorragia bronquial
 2a = Hemorragia alveolar

3a = Edema alveolar
 4T = Hipoxia Tisular
 5b = Hiperplasia bronquial

5a = Hiperplasia alveolar
 6TA = Engrosam. de Tabiques
 Inter-alveolares.

GRAFICA NUMERO 1.13
 TIEMPO DE EXPOSICION AL TOLUENO VS FRECUENCIA DE INDIVIDUOS CON LESIONES DE BAJA INCIDENCIA.
 (n = 7 Ratones)

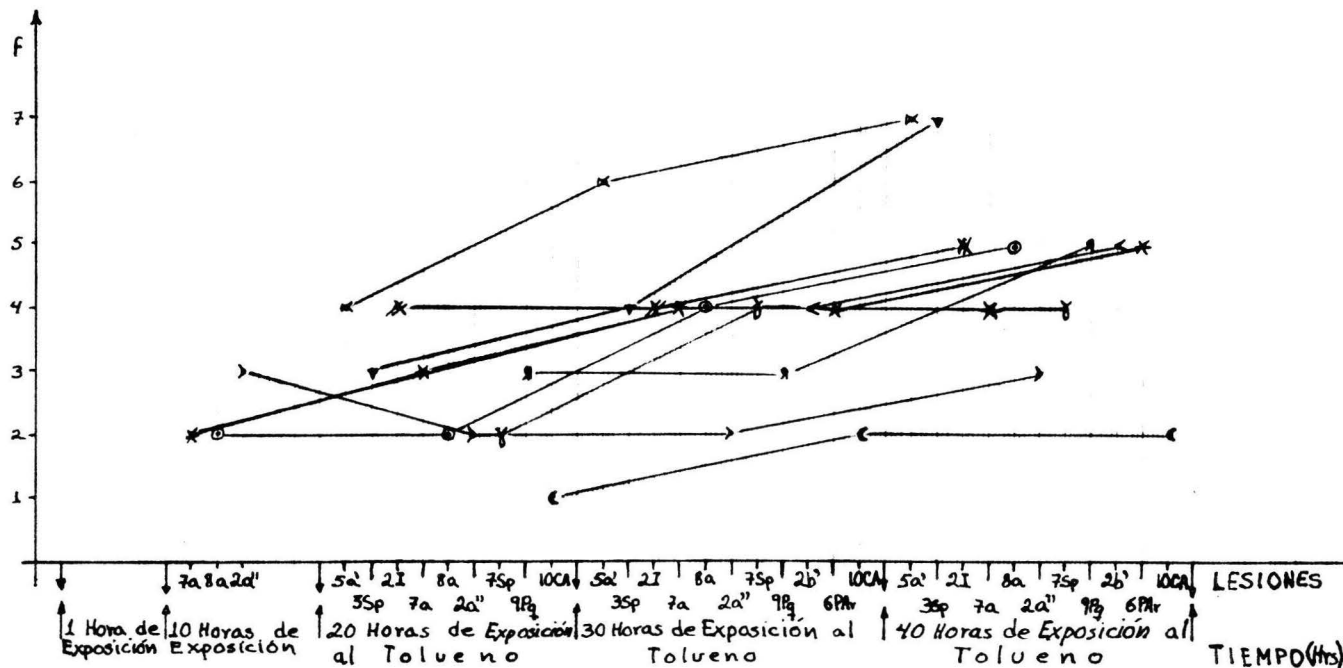
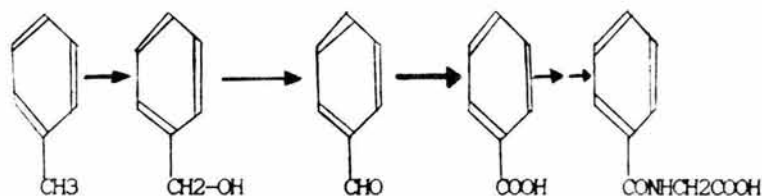


Tabla de Claves de Lesiones:

(7a) Atelectasia Alveolar	(5a') Estratificación Epitelio Alv. (9B) Necrosis Hemorrágica Perma. (7Sp) Atelectasia Subpleural
(8a) Distensión Espacios Alveolares	(2I) Hemorragia Intersticial (2b') Hemorragia en Luz Bronquial
(2a'') Hemorragia en Pared Alveolar	(3Sp) Edema Subpleural (6PA) Hiperplasia de Pared de Arterioles
(7a) Atelectasia Alveolar	(10CA) Trombas Hialinos en Capilares.

II.1. METABOLISMO DEL TOLUENO.

Esquema 1. Ruta Metabólica del Tolueno en el Hígado.



TOLUENO-ALCOHOL BENCIL-BENZALDEHIDO-AC. BENZOICO-AC. HIPURICO

(Tomado de 40).

Como se puede ver en el Esquema 1, el tolueno primero es transformado a sus correspondientes derivados del alcohol bencil que, posteriormente es oxidado a sus correspondientes aldehídos, los que luego son transformados a ácido benzoico. Por último, el ácido benzoico se conjuga con glicina para formar ácido hipúrico, que es la forma metabólica de eliminar al "tolueno" del cuerpo, donde es elevada su concentración en la orina de animales expuestos, durante los primeros treinta minutos.

Las etapas metabólicas son efectuadas por series específicas de enzimas, que se localizan en la fracción microsomal del Hígado. Del 60 al 70 % del tolueno absorbido es metabolizado a Acido Hipúrico, vía alcohol bencil (1).

El tolueno absorbido por inhalación o ingestión oral es excretado de los humanos y de los animales 20 minutos después de haber iniciado la exposición (9).

La excreción acumulada, una hora después de la exposición es (63 %), del material absorbido en distintos niveles de exposición. La vida media del tolueno en el organismo es de 1.4 días (58).

II.2. TABLAS DE ASIMILACION Y TOXICIDAD.

TABLA DE CONCENTRACION MAXIMA ASIMILABLE (CMA) EN (ppm) DE VARIOS SOLVENTES ORGANICOS VOLATILES Y TEJIDOS QUE AFECTAN

Substancia	C.M.A. (ppm)	Médula	Rinón	Hígado	S N C
Benceno	35	X	-	-	+
Tolueno	200	X	-	X	+
Xileno	200	-	-	-	-
Hexano	500	-	-	-	-
Dicloroetileno	100	-	X	X	+

X = daño de tejidos + = narcosis

Tomado de (34).

- TABLA DE TOXICIDAD AGUDA DEL TOLUENO

- Concentración Letal Media para ratón (LC50) (66).

Especie	Dosis	Duración(h)	Efecto	Referencia
Ratón	45 750 mg/m ³	6.5	100% mortal	Cameron, 1938
Ratón*	19 950 mg/m ³	7.0	LC50	Svirbely, 1943
Ratón	26 033 mg/m ³	6.0	LC50	Bonnet, 1979

* Ratón swiss.

TABLA DE LC50 PARA RATONES (con Tolueno Grado Técnico).

-LC50 ratones 6 942 ppm por 6 hs. (99.5% de pureza)

-LC50 ratones 5 320 ppm por 7 hs. (< 0.01% de benceno)

Tomada de (36).

NOTA: Smyth et al. (1970,71), usando un grado comercial (no especificado) de tolueno reporta el LD50 para rata como 6.55 g/kg. Mientras que, los Laboratorios Laitz proporcionan la LD50 para ratas adultas en 7.53 ml/kg con tolueno grado técnico (0.01 %) (68).

II.3. "FACTORES DE CONVERSION DE LA CONCENTRACION"

Es importante para saber la velocidad a la que se evaporaría cierta cantidad de tolueno a 30 C, 40 C y 50 C.

TABLA DE FACTORES DE CONVERSION (Gas-Líquido) DEL TOLUENO.

En aire (1 atm), a 25°C:

$$1 \text{ ppm (V/V)} = 3.75 \text{ mg/m}^3 = 0.0407 \text{ mmol/m}^3.$$

$$1 \text{ mg/m}^3 = 0.266 \text{ ppm (Katz, 1969)}$$

$$1 \text{ ppm} = 3.77 \text{ mg/m}^3 \text{ y}$$

$$1 \text{ mg/m}^3 = 0.265 \text{ ppm}$$

Tomado de (66).

II.4. PROPIEDADES FISICO-QUIMICAS DEL TOLUENO.

El TOLUENO es un hidrocarburo aromático, es conocido químicamente como: toluol; metilbenceno o fenilmetano y se obtiene del alquitrán de hulla.

El tolueno es un líquido refractivo, incoloro e inflamable, con un olor similar al del benceno. Su fórmula empírica es $C_6H_5(CH_3)$ y su peso molecular es de 92.14 gr/mol.

El tolueno es un líquido altamente inflamable con punto de ebullición a una atmósfera de presión es de 110.6 grados centígrados. Mientras que a 560 mm de Hg (Presión Atmosférica de la Ciudad de México) su punto de Ebullición es de 101.4 grados Celsius (82).

La Densidad del tolueno como líquido es 0.866 g/ml a 560 mm de Hg y 25 grados Celsius. La Densidad como gas, a la misma presión y temperatura es de 2.77 g/lt.

Tiene una Presión de Vapor de 36.7 mm de Hg a 30 grados centígrados y una Gravedad Específica de 0.866 a 20 grados centígrados (referidos al agua a 4 grados centígrados). (Merck, 1985).

I.

BIBLIOGRAFIA.

A. REFERENCIAS:

- 1.- Alessio L., Odone P., Rivolta G. Soma R., Confortini, C. y Colombi A., "Behavior of urinary hippuric acid in non occupationally exposed subjects and in workers whith moderate exposure to toluene", *Med.Lav.*; 78 (1) : 38-45, 1981.
- 2.- Aviado, D. M.. "Pharmacology of abused inhalants". En: *Voluntary Inhalation of Industrial Solvents*. Maryland: National Institute on Drug Abuse, 1978; 303: 311.
- 3.- Baelum J. "Toluene in alveolar air during controlled exposure to constant and to varying concentrations" *Int Arch Occup Environ Health*; 62: 59-64, 1990.
- 4.- Baelum J., Lundqvist G.R., Molhave L., and Andersen N.T. "Human response to varying concentrations of toluene" *Int. Arch Occup Environ Health*; 62: 65-71, 1990.
- 5.- Barroso-Moguel, R., "Alteraciones morfológicas producidas por inhalantes". *Cuadernos Científicos.*, C.E.M.E.F., 2:97: 106, 1975.
- 6.- Bennett, R. H., Forman, H. R., "Hypokalemic periodic paralysis in chronic toluene exposure". *Arch Neurol.*; 37:673,1980.
- 7.- Brugnone F., Parbellini, L., Grigolini L; Apostoli, P., "Solvent exposure in a shoe upper factory. I. n-Hexano and acetone concetration in alveolar and environmental air and in blood. *Int Arch Occup Environ Health*; 42:(1):51-62, 1978.
- 8.- Brugnone F., Parbellini, L., Apostoli, P., Locatelli, M. Marioto, P., "Decline of blood and alveolar toluene Concentration Following two accidental human poisonings. *Int. Arch. Occup. Environ Health*; 53,(2): 157-65, 1983.
- 9.- Brugnone F., de Rosa E., Parbellini L., and Bartolucci G.B. "Toluene concentrations in the blood and alveolar air of workers during the workshift and the morning after" *British Journal of Industrial Medicine*; 43: 56-61, 1986.
- 10.- Cane, R. D., Buchanan, N., Miller, M., "Pulmonary oedema associated with hidrocarbon inhalation", *Intens Care Med.*; 3:31-33; 1977.

ii.

11.- Cardenas de Ojeda, O. y col., "Toxicomanía y Narcotráfico" Aspectos Legales. Fondo de Cultura Económica, 2a. Ed., México, 1976, p. 10:18.

12.- Cfr. "Personalidad del Delincuente". Ed Porrúa, 1a. Ed., México, 1978. p. 151:166.

13.- Carlsson, A., Ljungquist, E., "Exposure to toluene: Concentration in subcutaneous adipose tissue", Scand J Work Environ Health; 8, (1):56-62, 1982.

14.- Carlsson, A., "Exposure to toluene: Uptake, distribution and elimination in man", Scand J. Work Environ Health, 8, (1): 43-55, 1982.

15.- Castro, M. E., Valencia, M., "Drug consumption Among the student population of Mexico city and its metropolitan area" subgroups Bull Narc.; 32, (4): 29-37, 1980.

16.- Cavazos Gómez, J., Reporte: "Hallazgos de Necropsias en el Hospital Forense de la Cd. de México". Jefe de la Unida de Patología del Hospital de Urgencias de Balbuena, Méx; Patólogo Adscrito al Hospital del ISSSTE de Tacuba; Profesor de patología de la Fac. de Medicina, UNAM y Jefe del servicio de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Ortopedia, SSA, 1996.

17.- Costero, I., Barroso-Moguel, R., "Alteraciones encontradas en gatos intoxicados experimentalmente con inhalaciones de solventes industriales". Primer Simposium Internacional sobre la inhalación deliberada de disolventes industriales, México Junio de 1976. pp.10.

18.- Couri, D., Abdel-Rahman, M.S., "Toxicological evaluation of intentionally inhaled industrial solvents". En: Voluntary inhalation of industrial solvents, Edited by: C.W. Sharp & L. T., Carroll. Rockville, Maryland: National Institute on Drug Abuse, 1978; 312:321.

19.- Cronck, S.t., Barkley, D.E., Farrell, M.f., "Respiratory arrest after solvents abuse", Br Med J.; 290 (6472): 897-8, 1985.

20.- De la Garza, G. F., et al., "Biomedical Study of the Patients using inhalants". En: Voluntary inhalation of industrial solvents, Edited by C. W., Sharp & L. T., Carroll Rockville, Maryland: National Institute on Drug Abuse, 1978; 187:197.

iii.

21.- De la Garza, G. F., Mendiola, I. H., y Rabago, S. G., "Adolescencia Marginal e Inhalantes". 1a. Ed.: Trillas. México 1977; p. 114.

22.- Dick, R. B., et al. "Effects of acute exposure of toluene and methyl ethyl ketone on psychomotor performance", Int Arch Occup Environ Health; 54 (2): 91-109, 1984.

23.- Dobbs, J., y Santostefano, S., "A comparison of the cognitive functioning of glue-sniffers and non-sniffers". Journal of Pediatrics, 64, 1964, p. 565:570.

24.- Dragomiretsky, V.D., "The effect of small concentrations of solvents on the state of the mucous membrane of the upper respiratory tract". Zhurnal usknykh, nosovyski gorlovikh boleznei. Kiev, Russia., 30, 1970, p. 16:18.

25.- Escobar, A., Aruffo, C., "Chronic thinner intoxication-clinic-pathologic report of human case", J. Neurology Neurosurgery & Psychiatry; 43 (11): 986, 1980.

26.- Escobar, A., Aruffo, C., y Jimenez, G., "El tiner y el Cerebro". En: Boletín de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas; Vol. 5, No. 3, Marzo de 1984, p. 04:06.

27.- Fischman, C.M., Oster, J.R., "Toxic effects of toluene: A new cause of high anion gap metabolic acidosis", J Amer Med Assoc.; 241 (16): 1713-15, 1979.

28.- García-Castells, E., y Bernal, J. H., "Estudio Integral de la Disfunción Amigdalina producida por la inhalación crónica de Tiner". En: Avances en el Mecanismo de Acción de Fármacos: C.M. Contreras; C. Cortinas de Nava; y L.A. Barragan Ed. Masson, México, 1984, p. 97:104.

29.- García Ramírez, S., "Cuestiones criminológicas y penales contemporáneas". (Estupefacientes y Psicotrópicos, Aborto, Sanciones, Menores infractores). Editado por el Instituto Nacional de Ciencias Penales, México, 1984. p. 17; 19; 22-23; 24; 27-28; 32-34.

30.- Garriott, J.C., Foerster, E., Juárez, L., de la Garza, F. Mendiola, I., Curoe, J., "Measurement of toluene in blood and breath in cases of solvent abuse", Clin Toxicol (615:9). 18 (4): 471-9, 1981.

31.- Grabski, D. A., "Toluene sniffing producing cerebellar degeneration", Am J Psychiatry; 118: 460-61, 1961.

32.- Greengurg, L., Mayers, M.R., Heimann, H., Moskowitz, S., "Exposure to toluene", Jour Am Med.; 118: 573-78, 1942.

33.- Gullbag, B., Mylius, E., Nilsen, A., "Counting alveolar macrophages (AM) from expectorate samples of exposed workers as a test for lung irritation from occupational exposure". *Bull Environ Contam Toxicol.*; 34 (5): 702-8, 1985.

34.- Goodman, L. S., and Gilman, A., "The pharmacological basis of therapeutics". 5a. Ed., Macmillan Publishing, New York, Cap. 44., 1975, p. 900:911.

35.- Guzman F. C., et al., "Thinner: A stimulant or a depressant drug?". Lab. de Neuropsicofarmacología, Dpto. de Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomedicas-UNAM., Mexico, 1977.

36.- Hayden, J.W., Peterson, R.G., Brockner, J.V., "Toxicology of Toluene: review of current literature", *Clin. Toxicol.*; 11: 549-59, 1977.

37.- Hernberg, S., "Neurotoxic effects of long-term exposure to organic hidrocarbon solvents. Epidemiologic aspects", *Dev Toxicol Environ Sci.*; 8: 307-17, 1980.

38.- Hobará, T., Kobayashi, H., Higashihara, E., Kawamoto, T. and Sakai, T. "Experimental study on the pulmonary absorption and excretion of toluene". *Int Arch of Occup Environ Health.* 53: 337-44, 1984.

39.- Ikeda, M., "Mutual suppression of oxidation involved in the metabolism of thinner constituents". En: *Voluntary inhalation of industrial solvents*, edited by C. W. Sharp y L. T. Carroll. Rockville, Maryland: National Institute on Drug Abuse, 1978, p. 322:332.

40.- Ikeda, M., and Ohtsuji, H., "Phenobarbital induced protection against toxicity of Toluene and Benzene in the rat". En: *Toxicology and applied Pharmacology*, 20, 1971. p. 30:43.

41.- Jacobziner, H., "Accidental chemical poisonings". *Glue sniffing*, New York State Journal of Medicine., 1962, p. 3294:3296.

42.- Kenieres, I., Baloch, I., Somogyi, E., "Pathogenesis of lung changes caused by inhalation of organic solvents", *Morphol Igazsgugyi Orv Sz.*; 18 (1): 23-7, 1978.

43.- Kenneth, F.W., Hinson, F.R.C. Path, "Diffuse pulmonary fibrosis". *Human Pathology*, 1 (2): 275-286; junio 1970.

v.

44.- Kirk, L. M., Anderson, R. J., Martin, K., "Sudden death from toluene abuse", (letter) *Ann Emerg Med* Jan.; 13 (1): 68-9, 1984.

45.- Knox, J.W., and Nelson, J.R., "Permanent encephalopathy from toluene inhalation". *The New England Journal of Medicine*. Vol.275, No. 26; 1966, p. 1494:1496.

46.- Leconte, D., Trphilme, D., Rudler, M., Josset, P., Lageron, A "Pulmonary complications in sniffers", *Rev Fr Mal Respir.*; 11 (5): 713-7, 1983.

47.- Lew, J.D., Moritz, D., Mellis, L.P., "Long-term toluene abuse", *Am J Psychiatry*; 138-70, 1981.

48.- Lewis, P. W. and Patterson, D. W., "Acute and Chronic effects of the voluntary inhalation of certain commercial volatile solvents by juveniles". *Journal of Drug Issues*. 1974, p. 162-168.

49.- Lorenzana-Jiménez, M., "Estudio de las alteraciones inducidas por la exposición aguda o crónica de tiner durante el periodo postnatal". En: *Boletín de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas*, Vol.5, No. 2, enero de 1984, p 8-9.

50.- Lorenzana-Jiménez, M. y Salas, M., "Tolerancia al tolueno durante el desarrollo postnatal". En: *Avances en el mecanismo de acción de fármacos*. C.M. Contreras, C. Cortinas de Nava y L.A. Barragán. Ed. Masson, México, 1984, p. 105-113.

51.- Maintz, G., Werner, L., Schneider, W.D., "Organic solvents and respiratory pathology. Survely of literature with special reference to aliphatic halogen derivatives of the hydrocarbons and toluene, styrene, alcohol", *Z Gesamte Hyg Ihre Grenzgeb*; 29 (12): 706-10, 1983.

52.- "Manual de conocimientos básicos de personal penitenciario". Editado por el Gobierno del Edo. de México, Toluca. 1964, p.31:167.

53.- Marshall, J. T., "Taxonomy"; *The mouse in biomedical research*. (1): 17-26, 1981.

54.- Medina Mora, I.M.E., et al., "Epidemiología del consumo de sustancias inhalantes en México". En: *Inhalación voluntaria de disolventes industriales*. C.M. Contreras, Ed. Trillas, México, 1977, p. 352:362.

55.- "Menores infractores". Ed. Edical, 1a. edic., México, 1975, p. 30, 51 y 61.

56.- Molhave, L., and Pedersen, O.F., "Measurements of alveolar concentration of toluene". *Internat. Arch. of Occupat. Environment. Health*; 54: 65-71, 1984.

57.- Moszczynski, P., Lisiewicz, J., "Hematological indices of peripheral blood in workers occupationally exposed to benzene, toluene and xylene". *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg Dec.*; 178 (4): 329-39, 1983.

58.- Ng T.P., Ong S.G., Lam W.K., Jones M.G., Cheung C.K. and Ong C.N. "Urinary levels of proteins and metabolites in workers exposed to toluene" *Int Arch Occup Environ Health*; 62: 43-46, 1990.

59.- Nomiyama, K., Nomiyama, H., "Three fatal cases of thinner-sniffing, and experimental exposure to toluene in human and animals". *Int Arch Occup Environ Health*; 41:55-64, 1978.

60.- O'Brien, E. T., Yeoman, W. B., and Hobby, J. A. E., "Hepatorenal damage from toluene in a glue sniffer". *British Medical Journal*, Vol. 2, 1971, p. 29:30.

61.- Oettingen, W. F., von., et al., "The toxicity and potential dangers of toluene, with special reference to its maximal permissible concentration". Federal Security Agency, U.S. Public Health Service. *Bulletin No. 279*, 1942, p. 1:50.

62.- Paterson, R.G., and Bruckner, J.V., "Measurement of toluene levels in animal tissues". In: *Voluntary Inhalation of Industrial Solvents*, Edited by C. W. Sharp y L.T. Carroll. Rockville, Maryland. National Institute on Drug Abuse, 1978, p. 333:342.

63.- Powars, D., "Aplastic anemia secondary to glue sniffing" *The New England Journal of Medicine*. Vol. 273, No. 13, 1965, p. 700:702.

64.- Satran, R., and Dodson, V. N., "Toluene habituation". (Report of one case). *Medicall Intelligence. The New England Journal of Medicine*. Vol. 268, No. 13; 1963, p. 719:721.

65.- Schikler, K. N., Lane, E. E., Seitz, K., Collins, W.M., "Solvent abuse associated pulmonary abnormalities", *Adv Alcohol Subst Abuse Spring*; 3 (3): 75-81, 1984.

66.- "Solvents in common use", (Toluene): *Health Risks to Workers*; Royal Society of Chemistry (1988), p. 50.

vii.

67.- Svirbely, J. L., Dunn, R. C., and von Oettingen, W. F., "The Acute toxicity of vapors of certain solvents containing appreciable amounts of benzene and toluene". Journal of Industrial Hygiene and Toxicology. Octubre de 1943.

68.- "Toluene" Environmental Health Criteria 52. International Program on Chemical Safety; World Health Organization, Geneva, 1985. pp. 146.

69.- Veulemans, H., Masschelein, R., "Experimental human exposure to toluene. III. Urinary hippuric acid excretion as a measure of individual solvent uptake", Int Arch Occup Environ Health; 43 (1): 53-62, 1979.

70.- Wallen, M., Holm, S., Nordqvist, M. B., "Coexposure to toluene and p-xilene in man: uptake and elimination", Br J Ind Med.; 42 (2): 111-16, 1985.

71.- Wei-jen Chen, M.D. et al., "Aluminum Induced Pulmonary Granulomatosis". Human Pathology, 9 (6): 705-708, noviembre de 1978.

72.- Wilson, R.H., "Toluene poisoning". Medical Corps, Army of the United States. Diciembre de 1943.

B) BIBLIOGRAFIA CONSULTADA:

73.- Anderson, W. A. D., Kissane, J. M., "Anderson's Patology" 18a. Ed., Edit. Médica Panamericana: Argentina, 1986, cap. 22 p. 972- 1117.

74.- Bevilacqua, F., et al., "Fisiopatología Clínica". El Ateneo Editorial; Buenos Aires, 1980. p. 149-234, 246-262.

75.- CNEB., Biología: "Investigaciones de Laboratorio y Campo" 12a. Ed., CECSA; México, 1984. p. 193-196; 301-303.

76.- Crockford, H. D., and Knight, S. B. "Fundamentos de Fisicoquímica" 3a. Ed., CECSA; México, 1983. p. 23-39.

77.- Farina J., "Anatomía Patológica". Salvat Editores; Barcelona 1990. p. 1170.

78.- Fried, G.H., "Biología" Mc Graw Hill; México, 1990. p. 850

79.- Ham, A.W., "Tratado de Histología" Ed. Interamericana 6a. Edic., México, Cap. 23, 1975, p. 677:692.

80.- Jiménez-Díaz Fundación, Dirs. Jiménez Casado, M., López García, E., Perianes Carro, J.. "Patología Médica" (Tomo II) Editorial Salvat, Barcelona, 1986. Secc. VI pp. 935-1129.

81.- Juárez, C. y C., y Rochin, L. C., "Manual de Química Aplicada". Ed. Rorez, 2a. Edic., México, 1966, p. 186:321.

82.- Keenan, C.W. & Wood, J.H., "Química General Universitaria" Ed CECSA. 2a. Impresión, México, 1973, p. 233-252.

83.- Miller, M. J., "Fisiopatología" Ed. Interamericana: México, 1985. cap. 10: pp. 251-94.

84.- Ocampo, G.A., et al., "Fundamentos de Química" 4a. Ed., Publicaciones Cultural: México, 1992.

85.- Pérez Tamayo, R., "Principios de Patología" 3a. Ed. Editorial Médica Panamericana: México, 1990. Secc. I. cap.3 p. 104-38; Secc. II. cap. 11, p. 574-619.

86.- Robbins, S.L., "Patología Estructural y Funcional". Ed Interamericana, México, 1975, p. 56-84:88-96:832.

87.- Robbins, S. L., Kumar, W. Vinay.D., "Patología Humana" 4a.Ed., Interamericana, Mc Graw-Hill: México, 1989. Parte II Cap. 13: 413-64.

88.- Rubin, E., Farber, J. L., "Fundamentos de Patología" 1a.Ed en Español; Edit. Médica Panamericana: México, 1992. Cap. 12, pp.275-311.

89.- Sodeman, W.A.Jr., Sodeman, T.M., "Fisiopatología Clínica de Sodeman" (Mecanismos de producción de síntomas). 7a. Ed. Interamericana: México, 1988. Secc. II; cap. 15: 448-471; 1110-1118.

90.- Sheeler, P., Bianchi, D. E., "Biología Celular" (Estructura, bioquímica y función). LIMUSA; México, 1993. Cap. 2: 71-74; cap. 8: 183-208; cap. 12: 271-74; cap. 16: 422-23.

91.- Smith, L.H., Thier, S.O., "Fisiopatología" (Principios Biológicos de la Enfermedad). Editorial Médica Panamericana: Argentina, 1983. Cap. X; p.732-850.

92.- Smith, L. H., Thier, S. O., "Fisiopatología". 2a. Ed. Edit. Médica Panamericana: Buenos Aires, 1989. p. 689-777.

93.- Velázquez, M., "Anatomía Patológica". La Prensa Médica Mexicana; México, 1963. p. 169-84.