

01421
338



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**EFFECTOS DE LOS SOLVENTES ORGÁNICOS
ETILÉN GLICOL Y METIL CELOSOLVE EN LAS
GLÁNDULAS SALIVALES DE UN MODELO
EXPERIMENTAL (SÍNDROME DE SAAVEDRA).**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A:
LUIS ANTONIO EMILIANO VÁZQUEZ RAMÍREZ

Dr. Santa Ponce Bravo

TUTOR Y DIRECTOR: DRA. SANTA PONCE BRAVO
COTUTOR. C.D. ISRAEL MORALES SÁNCHEZ



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MÉXICO D.F.

2003.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

*Tomo luego Samuel una
Piedra y la puso entre Mizpa y
Sen, y le puso por nombre Eben - ezer,
diciendo hasta aquí nos ayudó Jehová.*

1 SAMUEL 7:12

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**EFFECTOS DE LOS SOLVENTES ORGÁNICOS ETILÉN GLICOL Y METIL
CELOSOLVE EN LAS GLÁNDULAS SALIVALES DE UN MODELO
EXPERIMENTAL (SÍNDROME DE SAAVEDRA).**

INDICE

I.- INTRODUCCIÓN	2
II.- ANTECEDENTES	4
A)-EMBRIOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES	4
B)-GLÁNDULAS SALIVALES DEL MODELO EXPERIMENTAL.GLÁNDULAS	10
C)-SOLVENTES ORGÁNICOS	16
1.1. SINONIMIA	16
1.2. PROPIEDADES FÍSICAS	16
1.3. PROPIEDADES QUÍMICAS	16
1.4. ESTABILIDAD	17
1.5. TOXICIDAD	17
2.0. METIL CELOSOLVE	20
2.1 SINONIMIA	20
2.2 CLASIFICACIÓN	20
2.3 FÓRMULA	20
2.4 PROPIEDADES FÍSICAS	20
2.5 PROPIEDADES QUÍMICAS	20

2.6	USOS	21
2.7	TOXICIDAD	21
2.8	ACCIÓN TERATOGÉNICA	22
2.9	METABOLIZACIÓN	22
III .	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
IV.	JUSTIFICACIÓN	24
V.	OBJETIVOS	25
VI.	HIPÓTESIS	25
VII.	MATERIALES Y MÉTODOS	26
VIII.	RESULTADOS	29
IX.	DISCUSIÓN	
X.	CONCLUSIONES	
XI.	BIBLIOGRAFÍA.	

RESUMEN

Al inicio de los 90'S la Dra. Saavedra describió un nuevo síndrome asociado a la inhalación de los solventes orgánicos etilén glicol (EG) y metil celosolve (MC) el cual se caracterizó por la disminución del tercio medio facial, cuello corto con hipertrofia del esternocleidomastoideo, alteraciones esqueléticas en columna, manos y pies, entre otras, este síndrome es inducido por el contacto de la madre con los solventes en estudio durante el periodo de gestación, posteriormente Saavedra, Arteaga y Tena inician una serie de experimentos para establecer las concentraciones de los solventes y sus efectos teratogénicos a nivel de Sistema Nervioso Central, más tarde la Dra. Santa Ponce Bravo se incorpora al grupo para llevar a cabo las evaluaciones microscópicas en las estructuras de cabeza y cuello entre ellas glándulas salivales como consecuencia de los efectos de los solventes antes mencionados.

Por lo anterior, el presente estudio tiene como objetivo establecer el tipo de efecto teratogénico que ocasionan ambos solventes orgánicos en los tejidos glandulares, específicamente en la glándula submaxilar de un modelo experimental, esto con la finalidad de establecer si la xerostomía observada clínicamente en los pacientes es por una agenesia de los acini glandulares o por alteraciones en los conductos salivales. Para la observación se utilizó la técnica de microscopía fotónica, en donde se observaron diferentes alteraciones citológicas en distintos niveles de la glándula ocasionados por los éteres del glicol inducidos por la administración en mezcla de los solventes a concentraciones de 5, 10 y 20%, estas concentraciones, fueron sugeridas por pruebas de estandarización.

La administración se realizó tanto por vía oral como intraperitoneal, comparando los resultados con los grupos control manejados con solución salina administrada por las mismas vías. De las 45 ratas hembras madres integrantes se obtuvieron 112 reabsorciones, 24 fetos muertos y 79 fetos vivos, de los que se revisaron 293 cortes histológicos. Encontrando que estos productos manifiestan una disminución de los conductos estriados e intercalares y de los acini glandulares, sin los cuales no se puede llevar

a cabo la producción de la saliva, así como alteraciones de otras estructuras tales como células mioepiteliales, las cuales son fundamentales para la excreción salival, lo que da como resultado la presencia clínica de xerostomía, variando el grado proporcional dosis - vía de administración.

EFFECTOS DE LOS SOLVENTES ORGÁNICOS ETILÉN GLICOL Y METIL CELOSOLVE EN LAS GLÁNDULAS SALIVALES DE UN MODELO EXPERIMENTAL (SÍNDROME DE SAAVEDRA).

I. INTRODUCCIÓN.

Se considera teratógeno a toda aquella sustancia capaz de producir alteraciones congénitas sin importar su naturaleza. En el ambiente se encuentra una gran cantidad de partículas de las cuales se desconoce el efecto que pueden tener en el ser humano, hay otras personas que por sus actividades ocupacionales están en contacto directo y permanente con solventes orgánicos e inorgánicos, sin embargo el equilibrio entre la acción teratogénica y la restitución de tejidos dañados por parte del organismo hacen que no se presente con regularidad estas alteraciones, cuando este equilibrio es roto por una mayor exposición a los agentes agresores, se origina un problema de salud que puede llegar a tener consecuencias críticas como son la manifestación de un síndrome u otros daños de tipo de irreversible. Este caso se presentó en la zona norte del país, específicamente Tamaulipas, en la zona fronteriza con los Estados Unidos, donde mujeres obreras, algunas de ellas gestantes, laboraban en una empresa de ensamblado de baterías, realizando su actividad en presencia de dos tipos de solventes orgánicos, que fueron el etilén glicol y el metil celosolve, sin tener ningún tipo de protección, ni cutáneo, ni nasal. Esto dio como resultado el nacimiento de productos a término con manifestaciones congénitas inespecíficas que no correspondían a ningún otro síndrome reportado en la literatura.

Una de las manifestaciones del síndrome es la xerostomía, patología atribuida a una posible disfunción de las glándulas salivales y en la cual hay una disminución de la producción salival, que puede vincularse con la deficiencia glandular o en el transporte de la secreción, normalmente ésta se presenta en pacientes con edad avanzada, principalmente entre la quinta y la sexta década de la vida o asociada a

patologías como son el caso del síndrome Sjögren y enfermedades de tipo autoinmune. En el caso del síndrome de Saavedra o síndrome de éteres del glicol este se presente desde el momento del nacimiento, sin que se puedan determinar las alteraciones asociadas a dicho síndrome por su expresión variable y por ende no se logre establecer un diagnóstico y tratamiento adecuado.

II. ANTECEDENTES

A. EMBRIOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES.

Generalidades

Las glándulas salivales son invaginaciones del epitelio bucal hacia la lámina propia, junto con células submucosas, formando los adenómeros de las glándulas salivales localizados a diferentes distancias. El revestimiento de los conductos excretores se abre hacia el epitelio bucal. Las glándulas salivales se clasifican como principales y menores. Las glándulas salivales principales son: parótida, mandibular, sublingual, y en algunas especies cigomática y malar. Son de gran volumen y se sitúan a corta distancia de la cavidad bucal, por lo que sus conductos excretores son largos. Las glándulas salivales menores se denominan según su ubicación, en labial, lingual, bucal y palatina; son pequeñas y se encuentran en la cavidad bucal.^{1,2,3,4}

Las glándulas salivales son glándulas túbulo acinares de secreción exócrina, caracterizadas por numerosas unidades secretorias, alvéolos, conductos intercalares y estriados. Estos últimos en los animales de experimentación se llaman túbulos secretores. Estas unidades secretorias están formadas por acini y una concentración de agua y electrolitos³. La vía de secreción de las glándulas salivales principales es del alveolo al conducto intercalar estriado, al conducto intralobulillar; de ahí al conducto lobulillar, al conducto intralobular, al conducto lobular y por último al conducto excretor¹.

Los acini de las glándulas salivales principales presentan células serosas, mucosas o ambas. La distribución de las glándulas salivales mixtas también es variable. Algunos adenómeros son exclusivamente serosos o mucosos; otros se forman de una sola célula o grupos de células de un tipo ínter mezcladas con

células predominantes de otro tipo. De manera adicional, las semilunas serosas pueden cubrir partes terminales de las células mucosas. Las células mioepiteliales están estrechamente yuxtapuestas con las células secretoras alveolares y ductales.²

Unidades secretoras

Las unidades secretoras de las glándulas salivales son de tres tipos: serosas (contienen amilasa, lactoperoxidasa^{6,3}, lisozima, lactoferrina, antiqumiotripsina y antitripsina)⁵, mucosas (secretan sialomucina) y por último las unidades mixtas formadas por células mucosas y serosas.³

En general secretan enzimas como la fosfatasa alcalina, esterasas no específicas, ribonucleasas, calicreína y la enzima deshidrogenasa del ácido láctico, que fue determinada en la glándula parótida.⁶

Los acini serosos están constituidos por un grupo de células epiteliales con forma piramidal rodeadas por una membrana basal, tienen un núcleo basal grande y esférico, citoplasma denso con gránulos de cimógeno basófilos, P.A.S. positivos (Ácido Periódico de Schiff). La enzima primaria en los gránulos de cimógeno es la amilasa o la tialina.³ También contiene una ergastoplasma rico en ácido ribonucleico (ARN), en la parte basal de la célula se encuentran enzimas como la fosfatasa ácida, esterasas, glucuronidasa, glucosidasa y galactosidasa⁶ y otras enzimas antibacterianas no específicas como son la lisozima y la lactoferrina.³

En contraste, el acino mucoso contiene un lumen glandular claro. Las células que lo constituyen son de forma piramidal, de núcleo basal pequeño, con abundante citoplasma, ocupado por vacuolas mucosas que contienen mucinas ácidas y neutras en concentraciones variables.^{2,3,6} Los acini mucosos son caracterizados por la concentración de las células mucosas cerca del conducto intercalar y son rodeadas por formaciones de células serosas.

Conductos intercalados

Son conductos no secretores, revestidos por epitelio cúbico, que conectan al alvéolo con los conductos estriados.

Conductos estriados

Éstos están revestidos por epitelio cilíndrico y reciben su nombre de las estriaciones citoplásmicas que son el resultado de acumulaciones de mitocondrias y pliegues internos del citoplasma basal de las células de revestimiento.^{2,3}

Estroma

El epitelio de la glándula salival se separa del tejido conjuntivo circundante por medio de una membrana basal. El tejido conjuntivo lobulillar se forma de tejido colágeno laxo o conjuntivo reticular, este último se mezcla con el tejido colágeno denso de la cápsula.

Células mioepiteliales.

El término de célula mioepitelial fue usado por primera vez en 1897 por Renault. Éste describe las características similares de esta célula, con las células del músculo liso y con las células epiteliales; ésto ha provocado especulaciones respecto a su origen epitelial o mesenquimatoso,⁷ ectodérmico o endodérmico, pero esta célula posee funciones y estructuras de célula epitelial y de célula mesenquimatosa.³

La célula mioepitelial se localiza entre la célula epitelial y la lamina basal del acino y del conducto intercalar^{8,15,7} y probablemente también se encuentra en la unión de los conductos estriados e intercalares. Esta célula tiene forma estrellada o de cesta, con prolongaciones citoplásmicas que se extienden sobre la superficie epitelial, formando una malla contráctil³.

Una de las funciones de la célula mioepitelial es la de contracción expulsando rápidamente la saliva e incrementando la presión en las unidades secretoras ^{7,6,3}. La célula mioepitelial actúa como el soporte de las células secretoras, ya que previenen una sobre distensión de la lámina basal; ésto es importante ya que en algunas alteraciones hiperplásicas o neoplásicas producen fibronectina, laminina y colágena tipo III, que son proteínas constituyentes de la lámina basal ³.

Glándula parótida.

Son bilaterales y generalmente son serosas en los animales domésticos, seres humanos y roedores; en algunas especies Se pueden observar pocas células serosas o adenómeros en cachorros de carnívoros y corderos convirtiendo a estas en glándulas mixtas tal es el caso de cachorros de carnívoros y corderos.

Glándula mandibular.

En general son mucosas en perros y gatos, serosas en roedores y mixtas en equinos, seres humanos y rumiantes. Siendo la distribución de las células serosas variable, teniendo una producción salival mixta.

Glándula sublingual.

Son predominantemente mucosas en rumiantes, porcinos, y roedores, y mixtas en carnívoros pequeños, seres humanos y equinos.

GLÁNDULAS SALIVALES MENORES.

Estas glándulas forman un pequeño grupo diseminado en toda la cavidad bucal; se localizan en la lamina propia submucosa cerca de la lamina epitelial mucosa e incluyen glándulas labial, lingual, bucal, y palatina. Son formas diminutas de las glándulas principales y pueden ser mucosas, serosas o mixtas. La distribución en cuanto a su tipo de producción va a variar dependiendo la especie pero siempre con la finalidad de ayudar en el proceso digestivo.

Glándulas labiales.

Están constituidas por células mucosas en pequeños rumiantes perros y gatos; son de tipo seroso en grandes rumiantes, porcinos y equinos; y mixtas en seres humanos.

Glándulas linguales.

Son mixtas en grandes rumiantes, y equinos, y mucosas en carnívoros y ovinos,

Glándulas gustativas,

Son glándulas linguales especializadas que secretan un producto seroso en relación con las papilas linguales especializadas.

Glándulas bucales dorsales.

Son mucosas en grandes rumiantes, carnívoros y equinos. Las glándulas sebáceas ventrales de estos animales son serosas; las glándulas bucales en seres humanos y porcinos son mixtas; las glándulas palatinas también son mixtas.

FUNCIONES.

La saliva esta formada en más del 99% por agua, contiene pequeñas cantidades de iones y macromoléculas. La saliva realiza diversas funciones, entre las mas importantes encontramos la lubricación durante la masticación, la deglución y el habla. La saliva solubiliza distintas sustancias, lo cual permite que puedan ser saboreadas. Ejerce una función protectora manteniendo húmeda la mucosa y limitando la actividad bacteriana debido a la presencia de sustancias antibacterianas que impide la agregación de microorganismos. Ambas

uno de crecimiento epidérmico este último interviene en la cicatrización de las heridas.

B. GLÁNDULAS SALIVALES DEL MODELO EXPERIMENTAL.

El tipo de modelo empleado en este estudio fue la rata cepa Wistar, este animal al igual que los demás roedores posee dos glándulas submaxilares que se ubican en la línea media del cuello, estas se encuentran divididas en siete lóbulos, y a su vez se delimitan por una membrana de tejido conjuntivo. (fig 1-2)

Las glándulas tienen un sistema extenso de conductos que desembocan en la boca del animal. Los orificios de los conductos se encuentran recubiertos por epitelio escamoso estratificado.

Las glándulas submaxilares de la rata cepa Wistar son de tipo seroso y no contienen células mucosas, a pesar de que parecen ser de tipo mucoso no cumplen con esta función, se considera que las glándulas de estas ratas se constituyen por células de tipo especial y se ha demostrado que son células no mucosas ya que estas difieren en algunos aspectos de las de tipo mucoso debido a la gran cantidad de mucinas que poseen; en su funcionamiento y en su citología.¹²

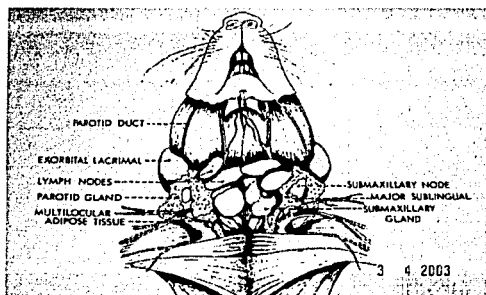


Fig 1) Se observa en este esquema una distribución en la anatomía de las glándulas que presenta el modelo de estudio.¹²

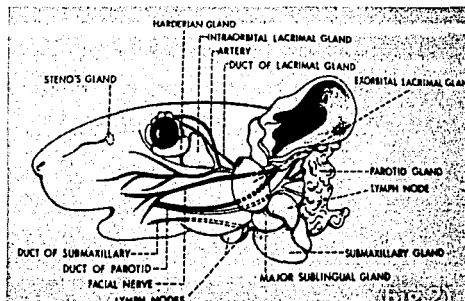


Fig 2) Se observa vista superficial de las estructuras que se encuentran en la cabeza y cuello del modelo de estudio.¹²

Los túbulos de la glándula están compuestos de células tropocrómicas esto es que rehúsa la tinción con colorantes para mucina, después de la fijación con formol-bicromato. Pero los segmentos terminales de los conductos intralobulares contienen en sus células columnares, gránulos altamente refractivos similares a aquellos presentes en las células homocrómicas de las glándulas maxilares de los conejos, las cuales se describen como claras células, teñidas pálidamente, las cuales muestran una estructura reticular, el núcleo es usualmente pequeño y basal. En preparaciones fijadas, estas células presentan una apariencia muy similar a las de tipo mucoso por el hecho de que los contenidos de los espacios de las células no se tiñen con ningún agente de tinción de la mucina.

Los vasos sanguíneos se ramifican en el tejido conjuntivo intralobular, estos siguen el camino de los conductos y una red capilar provee con sangre a los túbulos y alvéolos⁹.

En cuanto a la glándula sublingual, está considerada como una glándula accesoria de la glándula submaxilar (fig 1-2). En las ratas está compuesta usualmente por un lóbulo dividido internamente en pequeños lóbulos septados por tejido conjuntivo. Su principal conducto excretor esta delimitado por epitelio columnar estratificado , el cual tiene una trayectoria paralela con el conducto de la glándula submaxilar. Los conductos intralobulares son túbulos estriados y están delimitados por epitelio en forma de cruz. Estos se encuentran intercalados en tamaño, son cortos y largos, y se encuentran delimitados por células epiteliales cuboidales. Las células mucoides constituyentes de los alvéolos, las cuales poseen un citoplasma claro y altamente basófilo pudiéndose observar de un color rojo púrpura cuando se tiñen con mucicarmin de Mayer.

D. SOLVENTES ORGÁNICOS

Los dos solventes organicos mas usados en la industria son el etilen glicol y el metil celosolve, los cuales causan alteraciones en el desarrollo normal del hombre. Razones por las cuales son consideradas como sustancias teratogenicas.

1. ETILÉN GLICOL.

EL etilén glicol o 1,2. Etanodiol cuya fórmula es HO-CH₂-CH₂-OH es un alcohol que posee dos grupos hidroxilo.

Este elemento fue descubierto en 1859 por Wurtz; éste primer derivado llego a ser comercialmente importante alrededor de 1925 cuando la Unión Carbide lo desarrollo durante una larga escala de fabricación al sur de Charleston al oeste de Virginia usando el proceso de clorohidrina .

1.1. SINONIMIA. 1- Fenoxietol, alcohol fenoxietílico hidroxi –2- fenoxietano, éter rosa, fenil celosolve, éter feni monoglicol, 2 fenoxietnol, éterglicol, 2 fenoxietanol monofenil, hidroxietil fenil éter 1,2 etanodiol.¹⁹

1.2. PROPIEDADES FÍSICAS. De consistencia viscosa y color amarillento.

1.3. PROPIEDADES QUÍMICAS.

- ☉ Punto de fusión es de 14-16°C
- ☉ Presión del vapor: 0.01-0.06 mHg a 20°C
- ☉ Densidad : 1.102
- ☉ Densidad de vapor: 4.76=1
- ☉ Densidad a 20° C es de 1,113
- ☉ Punto de ebullición es de 197°C los glicoles inferiores son miscibles en agua y los que tienen hasta 7 átomos de carbono presentan solubilidad.
- ☉ solubilidad g/100g de H₂O tienden a formar puentes de hidrógeno

- ☉ Gravedad específica : 1:1 20°C/14°C ²⁰.
- ☉ Temperatura mínima de autoignición :400°C
- ☉ Punto de inflamación (como combustible líquido) : 111°C.
- ☉ Peso molecular: 62
- ☉ Concentración utilizable: 58% por volumen.¹⁸
- ☉ Color del código de almacenaje: Anaranjado (almacenamiento general).

Obteniéndose a partir del ácido etilén ¹⁹.

Es apreciable en agua y debe su uso como constituyente predominante de anticongelantes en la industria automotriz y en la producción de fibras sintéticas.

1.4. ESTABILIDAD. EL etilén glicol es incompatible con el ácido clorhídrico y agentes fuertemente oxidantes. Por su misma volatilidad es combustible, y reacciona violentamente con el ácido clorosulfúrico, aceite y ácido perclórico.; Causa ignición a temperatura ambiente en combinación con trióxido de cromo, permanganato de potasio, y peróxido de sodio. Causa ignición a los 212°F (100°C) con dicromato de amonio, clorato de plata y clorato de sodio. Cuando se calienta para descomponerse, forma compuestos muy tóxicos como dióxido de carbono; así mismo el humo que produce es caústico.

1.5. TOXICIDAD: Es tóxico a la inhalación, al estar en contacto con la piel y al ser ingerido, es irritante a los ojos y vías respiratorias ¹⁹.

La exposición a los vapores que producen las sustancia en mención causa dolor de cabeza. Puede causar náuseas, vómito, mareos y somnolencia.²²

Se reporto que el edema pulmonar y la depresión de SNC. Se puede desarrollar cuando el etilén glicol se calienta e inhala, así mismo se reporta que produce movimiento ocular rápido involuntario .

El consumo intencional del etilén glicol generalmente es en forma de anticongelante como se usa como un agente suicida o como sustituto de alcohol inexpansivo.

En U.S.A. se ha demostrado que un alto porcentaje de los envenenados fue por causa de la ingestión de etilen glicol producida en niños, el reporte anual del centro de control de envenenamientos nos informa que tan solo en al año de 1996 el 18% de los individuos envenenados con esta sustancia fueron niños menores de 6 años.

La exposición experimental al etilén glicol y metil celosolve en etapa prenatal, ha demostrado que los individuos sometidos presentan un cuadro de alteraciones macroscópicas de magnitud variable que van desde la disminución en el diámetro nasal y microcefalia hasta la presencia de acrania .²⁵

En los diferentes modelos animales que han reproducido el síndrome de Saavedra, se ha reportado retraso en el crecimiento, microcefalia y cardiopatías. En el SNC se ha observado hipotrofia del cerebelo y del hipocampo, así como aplanamiento de las circunvoluciones, poca profundidad en las fisuras, retraso en la mielinización de los ganglios basales, desarrollo incompleto de la corteza, licenefalia, agenesia del cuerpo caloso, aberraciones en la migración neuronal y fusión de las circunvoluciones anteroposteriores; también se han observado ataxia, convulsiones y coma ²⁵.

Cuando se ingiere el etilén glicol en forma de anticongelante u otros productos automotrices, resulta un depresor del SNC con compromiso cardio-pulmonar e insuficiencia renal. Las manifestaciones clínicas por envenenamiento con etilén glicol son: desvanecimiento, crisis epilépticas y coma.

Los síntomas ocurren en tres fases distintas, a saber:

1. Fase gastrointestinal y SNC (las anomalías se presentan dentro de las primeras 12 a 24 horas).
2. Enfermedades cardio-pulmonares, incluyendo hipoventilación.
3. Anomalías renales potencialmente irreversibles después de 24 a 72 horas.²⁶

Los síntomas iniciales en dosis masivas progresan a depresión del SNC (como ya se mencionó anteriormente); vómito, dolor de cabeza, hiperventilación, hipotensión, estupor e inconsciencia con presencia de convulsiones. Se ha reportado la muerte por fallo respiratorio o colapso vascular²⁰

Las personas con preexistencia de enfermedades en piel, problemas oculares, daño al hígado, riñón o función respiratoria; pueden presentar mayor susceptibilidad a los efectos de esta sustancia, se han reportado muertes a causa de fallos respiratorios y colapsos vasculares.²⁰

La cristaluria de oxalato de calcio y el depósito de estos cristales en el riñón, cerebro y otros órganos son hallazgos de laboratorio en el envenenamiento por etilén glicol. El paso que sigue a la ingestión es la concentración permanente de etilén glicol, y sus metabolitos ácidos afectan la magnitud de la unión osmolar y de la unión aniónica respectivamente.

La producción desmedida de los ácidos orgánicos puede incrementar las uniones aniónicas (los ácidos glicólicos promedian alrededor del 96% de las uniones aniónicas en pacientes envenenados con etilén glicol); cada 16 mMol/L (100mg/dL) contribuyen a incrementar la concentración de etilén glicol a 16 mOsm/Kg H₂O. Aunque el metabolismo del etilén glicol disminuye las uniones osmolares, la generación desmedida de sus metabolitos ácidos aumenta las uniones aniónicas, ni las uniones aniónicas ni las osmolares son universalmente

presentadas en casos de envenenamiento por etilén glicol, su ausencia no puede ser usada para descartar la ingestión tóxica del mismo.²⁴

La quelación del calcio por el oxalato depositado en los riñones y otros órganos puede explicar la hipocalcemia que usualmente es observada en los casos de envenenamiento por etilén glicol.²⁴

2. METIL-CELOSOLVE

2.1. SINONIMIA: 2-Metoxietanol, metilcellosolve o etilén glicol metil éter

2.2. CLASIFICACIÓN: Alcohol éter alifático.

2.3. FÓRMULA: $C^3H^8O^2$; $CH^3OCH^2CH^2OH$

2.4. PROPIEDADES FÍSICAS: Es un líquido incoloro de olor suave y agradable. Con peso molecular de 76.10

2.5. PROPIEDADES QUÍMICAS: Es un líquido estable, miscible con hidrocarburos, alcoholes, acetonas, benceno, glicerol, glicoles y agua. Es considerado combustible.

Punto de Ebullición: 198°C

Densidad: 0.963 (20/20°C)

Índice de Refracción: 1.4021 a 1.4028 (20 °C)

Punto de Inflamación: 43.3°C

Límite de Flamabilidad en aire: 2.50 y 19.80% a temperaturas elevadas.

Punto de Congelación: -85.1 a -86.5°C

Temperatura de Autoignición: 288°C

Temperatura mínima de ignición: en aire: 383°C

Obtención A partir del óxido de etileno.

2.6. USOS: Disolvente de nitrocelulosa, acetato de celulosa; comúnmente es utilizado en colorantes, solventes en agua, resinas naturales y sintéticas, mezclas disolventes, en lacas, esmaltes, barnices, cuero, como fijador de perfumes, colorantes para madera; celofana impermeable; como aditivo en anticongelantes para combustibles a propulsión etc.¹⁹

También es empleado dentro de la industria de los alimentos y como aditivo se adiciona con el propósito de preservar la comida del deterioro por bacterias, protegerla de los cambios oxidativos y mejorar sus características organolépticas o su textura, en los suplementos alimenticios, en gomas de mascar y aves²⁷.

Se emplea también en pinturas cuya base es agua; como agente anticongelante de combustible para aviación; en pesticidas, jabones líquidos, soluciones para limpieza y cosméticos. como intermediarios químicos, como diluyentes en el fluido del freno hidráulico y otros.²⁸

Límite de uso permitido En aves: 0.15%²⁷

2.7. TOXICIDAD. Tóxico por ingestión e inhalación. Riesgo moderado de Incendio Emite humo caústico y gases irritantes²⁷.

VLU: 5 partes por millón en aire.

TLV (Threshold limit value) es de 25 partes por millón, 80 mg/m³³⁰.

TWA (Time weighted average): 5 partes por millón (piel).

LD50 (Dosis letal vía oral en rata): 2460 mg/kg (Ash yAsh, 1995)

El 2-metoxietanol en concentraciones menores o iguales a 25 partes por millón, se han reportado cambios neurológicos y hematológicos.

Dentro de los hallazgos post mortem se encuentran hemorragia gástrica y renal, así como cambios en el hígado, todos ellos seguidos a la muerte por ingestión. No causa irritación en la piel, pero en cantidades tóxicas es realmente absorbible a través de esta; si por algún accidente llega a tener contacto con los ojos inmediatamente produce dolor.

El M. C. causa daños al sistema reproductor masculino, sistema hematopoyético y en el desarrollo fetal y embriológico.²⁹

2.8. ACCIÓN TERATOGENICA. Produce efectos sistémicos y reproductivos en humanos, es un teratógeno experimental, se han reportado datos sobre mutagenicidad es un irritante de la piel y de los ojos.³⁰

Se ha comprobado que el ácido metoxiacético, induce daño testicular, el alcohol deshidrogenasa juega un papel importante en el desarrollo de la toxicidad del etilén glicol monometil éter, debido a que en un período prolongado de exposición al mismo incrementa el riesgo de toxicidad testicular, porque el aumento en la actividad de la alcohol deshidrogenasa por tratamientos repetidos con EG y MC resulta en mayor producción de ácido metoxiacético ²⁹.

2.9. METABOLIZACIÓN. La alcohol deshidrogenasa (ADH), es una enzima guía en el metabolismo de los glicol éteres tales como el 2-Metoxietanol. Tres isoenzimas de la ADH han sido detectadas en los tejidos de rata. El hígado contiene dos de éstas, una isoenzima anódica, la ADH-2 y una enzima catódica, la ADH-3. Las mayores concentraciones de la isoenzima anódica ADH-1, se encuentran en los órganos que están en contacto inmediato con el exterior; la córnea, el estómago y el pulmón; indicando que la ADH-1 puede jugar un papel como el primer obstáculo metabólico contra los alcoholes externos y los aldehídos.

El EG Es oxidado a ácido metoxiacético por la aldehído deshidrogenasa. Una parte del ácido metoxiacético es conjugado junto con glicina y forman metoxiacetilglicina.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con Síndrome de Saavedra o de éteres del glicol se caracterizan por presentar hipertelorismo, puente nasal ancho, aparente macroglosia, hipoplasia de maxilares y facies parecida a la que se manifiesta en el síndrome del feto alcoholizado, aunado a esto y a otras alteraciones , también presentan xerostomía la cual no se ha establecido el sitio en donde las glándulas salivales de encuentran afectadas por efecto de los solventes orgánicos o si la xerostomía es una consecuencia de la metabolización y excreción de los solventes orgánicos metil celosolve y etilén glicol afectando de esta forma la función de las glándulas salivales.

IV. JUSTIFICACIÓN

Por lo que es necesario conocer cuales son los efectos ocasionados en las glándulas salivales de los modelos experimentales por la administración de la mezcla acuosa en relación 1:1 de los solventes etilén glicol y metil celosolve en las diferentes concentraciones para así intentar inferir los resultados a la población humana que presentan el síndrome.

V. OBJETIVOS

Objetivo general.

Establecer el tipo y grado de daño celular en las glándulas salivales de fetos de ratas al administrarse por vía oral e intraperitoneal la mezcla de los solventes EG y MC en concentraciones del 5, 10 y 20%.

Específicos.

1. Establecer si los daños observados microscópicamente en las glándulas salivales son de tipo reversible o irreversible.
2. Determinar el grado de lesión en las glándulas salivales en leve, moderado y severo con base a la dosis y vía de administración.
3. Comparar los resultados obtenidos entre cada uno de los grupos de experimentación.

VI. HIPÓTESIS

Los solventes orgánicos etilén glicol y metil celosolve en concentraciones del 5, 10 y 20% administrados tanto por vía oral como intraperitoneal ocasionan daño celular irreversible a las glándulas salivales de ratas en desarrollo .

V. MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Experimental, descriptivo, comparativo y transversal.

Para la realización del presente estudio se manejaron 35 ratas hembras adultas, cepa Wistar, distribuidas en 7 grupos de estudio con 5 ratas cada uno, se les administró la mezcla de los solventes etilén glicol y metil celosolve en una relación 1:1, a concentraciones de 5%, 10% y 20% por vía oral (VO) e intraperitoneal (VIP), a una dosis de 5mL diarios durante 19 días. El grupo control fue 1, sin recibir ninguna manipulación o sustancia.

Las ratas se alojaron en cajas de acrílico, colocando 5 ratas con un macho para su apareamiento, posteriormente se determinó por la presencia del tapón vaginal, si en verdad estaban preñadas.

Las ratas madres fueron sacrificadas a los 19 días de gestación, se les practicó cesárea para obtener los productos los que se fijaron en solución de formalina al 10% para su preparación y observación al microscopio fotónico.

Grupos de estudio, distribución:

- **Grupo control 1:** No recibió manipulación ni solvente alguno.
- **Grupo experimental 1.** Mezcla de etilén glicol y metil celosolve en solución acuosa al 5% en una relación de 1:1, administrada por vía oral.
- **Grupo experimental 2.** Mezcla de etilén glicol y metil celosolve al 5% en una relación de 1:1, administrada por vía intraperitoneal.
- **Grupo experimental 3.** Mezcla de etilén glicol y metil celosolve al 10% en una relación de 1:1, administrada por vía oral.
- **Grupo experimental 4.** Mezcla de etilén glicol y metil celosolve al 10% en una relación de 1:1, administrada por vía intraperitoneal.

- **Grupo experimental 5.** Mezcla de etilen glicol y metil cellosolve al 20% en una relación de 1:1, administrada por vía oral.
- **Grupo experimental 6.** Mezcla de etilen glicol y metil cellosolve al 20% en una relación de 1:1, administrada por vía intraperitoneal.
- Se obtuvieron aproximadamente entre 14 y 17 fetos por rata. Por lo que tendremos entre 630 y 765 fetos en total.

Los productos previamente fijados, se procesaron en forma automatizada en un histokinette (deshidratación, clarificación, emulsificación y embebido en parafina), inclusión y cortes seriados a 3 μm de espesor, para ser teñidos con Hematoxilina y Eosina y montados para su observación al microscopio fotónico.

Las muestras se observaron en un microscopio Carl Zeiss Standard 25 ICS la observación se realizó a doble ciego. Se observaron a aumentos de 5x, 10x y 40x y se tomaron fotomicrografías de los cortes en un Axiophot Carl Zeiss.

Los cortes fueron evaluados por el tesista y un Patólogo Bucal. En los cortes se observó glándula salival submaxilar, las cuales fueron comparadas con estructuras normales del grupo control.

Variables dependientes

Efectos teratogénicos en glándulas salivales.

Grado de afectación

Edad del feto.

Variables independientes

Solventes orgánicos: Etilén glicol y metil celosolve a concentraciones de 5, 10, y 20 %.

Criterios de inclusión

Ratas hembras de la cepa Wistar.

Ratas preñadas con 19 días de gestación.

Ratas sanas.

Criterios de exclusión.

Ratas que manifestaron alguna enfermedad durante el periodo de observación

Ratas no preñadas o que no cumplieron con los 19 días de gestación.

Ratas cuyos productos estuvieron muertos al momento de la cesárea.

VIII. RESULTADOS

De las 35 ratas empleadas en el estudio se obtuvieron un total de 154 fetos viables (tabla). Cada rata tuvo un promedio de 8 productos vivos, de cada camada se procesaron tres fetos vivos tomados al azar, por lo que se procesaron un total de 46 fetos.

GRUPO	FETOS VIVOS	FETOS MUERTOS	REABSORCIONES	TOTAL
CONTROL	46	0	3	49
MEZCLA 5% V.O.	60	1	10	71
MEZCLA 5% V.I.P.	35	6	17	58
MEZCLA 10% V.O.	5	9	34	48
MEZCLA 10% V.I.P.	3	8	33	44
MEZCLA 20% V.O.	5	0	2	7
MEZCLA 20% V.I.P.	0	0	0	0
TOTAL	154	24	99	277

RESULTADOS MICROSCÓPICOS

Las observaciones al microscopio de luz permitieron observar cambios importantes en el tejido glandular de tipo irreversible.

GRUPO CONTROL

Se observan acini glandulares, los cuales presentan gran número de células piramidales de citoplasma basófilo, la luz del conducto intercaler es amplia y visible delimitada por células cúbicas bien organizadas y de forma homogénea con núcleos orientados hacia la zona basal. Los conductos estriados estaban delimitados por células de tipo columnar con abundante citoplasma eosinofilo,y núcleos orientados basalmente. El estroma estaba constituido por abundantes fibroblastos activos, fibras colágenas gruesas y delgadas, bien vascularizado con capilares y pequeñas terminaciones nerviosas (fig.1).

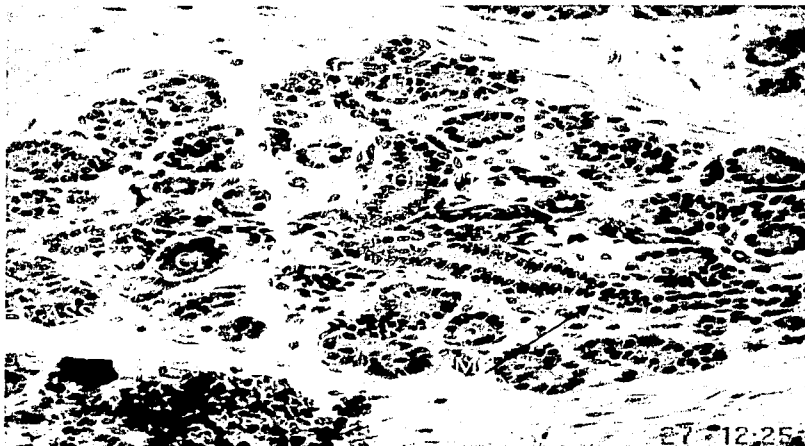


FIG. 1) Imagen observada a 20X. La fotomicrografía corresponde a tejido glandular del grupo control en estado normal en donde se observan los conductos estriados constituidos por células columnares de citoplasma eosinofilo y núcleo polarizado, la luz del conducto es estrecha (CE), los conductos intercalares están delimitados por células cúbicas de citoplasma basófilo y núcleos esféricos (CI) , los acini son de secreción serosa, citoplasma ligeramente basófilo granular (ASS). También se puede observar la presencia de abundantes capilares con abundantes eritrocitos(E), (Estroma(ES)). Todas las estructuras presentan tamaño localización y morfología normal.

GRUPO EXPERIMENTAL MEZCLA ACUOSA DE SOLVENTES AL 5% ADMINISTRADA POR VIA ORAL

La observación microscópica reveló daños al tejido glandular de tipo moderado, tanto en las estructuras ductales como en los acini glandulares, estos últimos estuvieron compuestos en su mayoría por células amorfas de forma piramidal con citoplasma eosinofilo, también se encontró una gran cantidad de conductos intercalares en los cuales la arquitectura es dismórfica con la luz de los conductos bien delimitada en forma circular, las células cúbicas presentan citoplasma entre eosinofilo y basófilo con aspecto grumoso, los núcleos están centrados y de forma elongada e hiper cromáticos, también se observó la presencia de 4 a 6 mitosis por campo de 40X; así como algunas mitosis anormales y nucleolos prominentes, los conductos estriados pierden su configuración. El estroma es fibroso laxo con fibroblastos jóvenes y escasos capilares.(fig4)

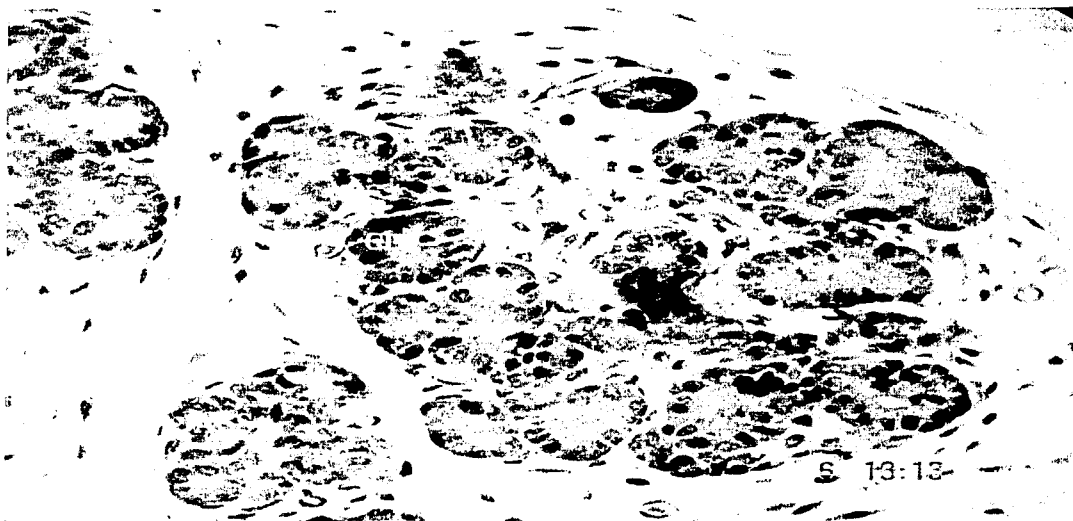


FIGURA 2) Corresponde a tejido glandular del grupo experimental 1 mezcla acuosa de solventes al 5% administrado por vía oral, observada a 40x con tinción de hematoxilina – eosina. En donde se observan los conductos estriados con arquitectura Irregular, su luz se encuentra ocluida, el citoplasma celular muestra un aspecto grumoso (CE), los conductos intercalares se encuentran bien definidos y se puede observar la presencia de figuras mitóticas (CI) y los acini son de secreción serosa (ASS), también se puede observar la presencia de eritrocitos(E), el estroma(ES) es fibroso laxo, los fibroblastos jóvenes(FB).

GRUPO EXPERIMENTAL MEZCLA ACUOSA DE SOLVENTES AL 5% ADMINISTRADA POR VIA INTRAPERITONEAL.

Se observa en este grupo un importante incremento de acini de secreción serosa formado por células amorfas, se observa una importante disminución de conductos estriados los cuales presentan células amorfas con citoplasma basófilo; los conductos intercalares se encuentran en pequeños grupos celulares, con la luz del conducto estrecha delimitada por células disformes y en el estroma se localizan abundantes fibroblastos y eritrocitos, el grado de alteración morfológico en este grupo se considera moderado (fig. 5)



FIGURA 5) tejido glandular del grupo experimental con mezcla acuosa de solventes al 5% administrada por vía intraperitoneal, observada a 10X en donde se observan los conductos estriados con aspecto tortuoso (CE), los conductos intercalares están constituidos por células cúbicas de citoplasma eosinófilo y núcleo polarizado (CI), acini de secreción serosa, (ASS), presencia de eritrocitos(E), el estroma es fibroso laxo (ES) y fibroblastos (FB) activos. Se observa un grado de alteración moderado ya que hay una disminución de conductos estriados y pequeños grupos de CI.

GRUPO EXPERIMENTAL MEZCLA ACUOSA DE SOLVENTES AL 10% ADMINISTRADA POR VIA ORAL.

Se observa en este grupo un importante incremento de acini glandulares de secreción serosa formado por células piramidales de núcleo hiper cromático rechazado a la periferia, se observa una importante disminución en el tamaño de conductos estriados los cuales presentan células de aspecto columnar y cuboidal lo que hace pensar en cambios morfológicos en su aspecto y conformación, el citoplasma es basófilo con núcleos picnóticos, rechazados a la periferia. Los conductos intercalares se encuentran en pequeños grupos formados por células cúbicas, la luz de los conductos esta ocluida en algunos conductos y en otras es estrecha; el estroma es fibroso laxo con abundantes fibroblastos activos fusiformes, también se observó la presencia de hemorragia leve, así como respuesta inflamatoria crónica como consecuencia del efecto de los solventes en el estroma, el grado de alteración morfológico en este grupo se considera leve (fig. 6).

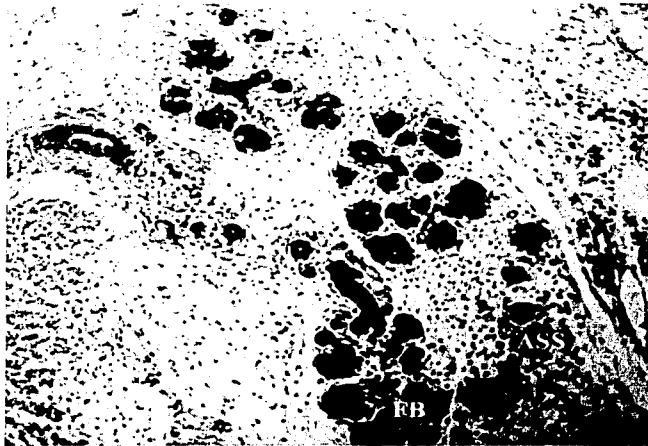


FIGURA 6) La fotomicrografía permite observar al tejido glandular a un aumento de 10X que corresponde al grupo experimental 3. Los conductos estriados son pequeños y se puede ver en la figura como se divide (CE; flecha), no es posible apreciar la luz del mismo ya que se encuentra cerrada, las células presentan citoplasma eosinófilo con núcleo picnótico, hiper cromático y rechazado a la periferia, los conductos intercalares se ven pequeños sin luz, las células son cúbicas (CI) y los acini son de secreción serosa, sus células son triangulares, de citoplasma basófilo, núcleos hiper cromáticos y redondeados. Por las características morfológicas se puede establecer que el grado de alteración es de leve a moderado.

GRUPO EXPERIMENTAL MEZCLA ACUOSA DE SOLVENTES AL 10% ADMINISTRADA POR VIA INTRAPERITONEAL

En este grupo se observó un grado de alteración histológico de moderado a severo. Los cambios más representativos se observaron en los acini serosos y conductos intercalares. Los grupos de acini glandulares de secreción serosa se encontraron constituidos por células piramidales de forma irregular citoplasma basófilo, núcleos centrales, pleomórficos, hipercromáticos con cromatina dispersa de tamaño variable, la agrupación no da estructuras circulares o esféricas como se observa en el grupo control (fig. 1) ya que pierden su arquitectura por las características que las células acinares presentan, se encontraron escasos conductos intercalares constituidos por células sin forma bien definida, debido a que adoptan un patrón cúbico y piramidal con citoplasma basófilo, núcleos pleomórficos, grandes y pequeños, el estroma es laxo con fibras colágenas delgadas, abundantes capilares congestionados y abundantes fibroblastos jóvenes (fig. 7).

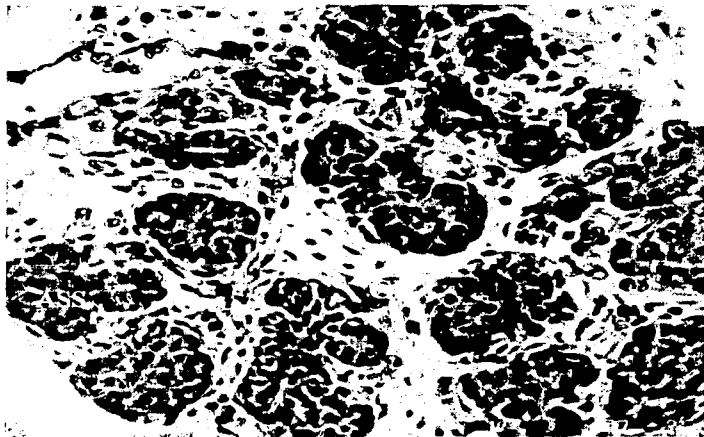
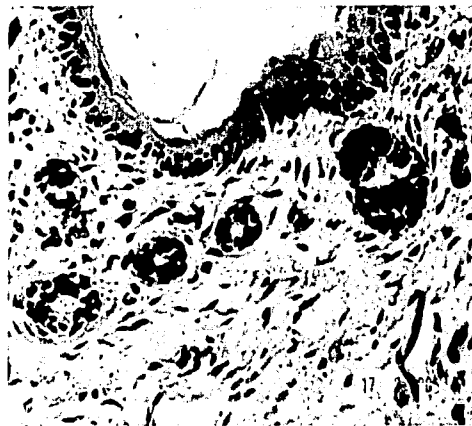


FIGURA 7) Corte histológico correspondiente al grupo experimental 4, en donde se observa tejido glandular a 40x con mezcla acuosa de solventes al 10% administrada por vía Intraperitoneal, no se aprecian bien los conductos intercalares debido a que pierden definición (CI), los acini de secreción serosa han perdido su arquitectura normal (ASS) , (se encontraron abundantes capilares congestionados, el estroma(ES) es fibroso laxo, los fibroblastos(FB) son anchos y alargados. En donde se observa un grado de alteración de moderado a severo.

GRUPO EXPERIMENTAL MEZCLA ACUOSA DE SOLVENTES AL 20% ADMINISTRADA POR VIA ORAL

En este grupo están ausentes los acini glandulares y se observan escasos conductos estriados e intercalares. Los conductos estriados se localizan de forma aislada, su arquitectura fue disforme, conformado por células de aspecto columnar y cúbica, hacia su luz esta se encontró ocluida. Los conductos intercalares se muestran escasos y de arquitectura disforme, en su Interior se localiza una luz del conducto estrecha y delimitada por células amorfas, en el estroma se observan abundantes fibroblastos por las características histológicas, de este grupo se clasificó como severo el grado de alteración (fig. 8 A y B).



Figuras 8 A) Observación microscópica a 10X en donde se pueden apreciar los cambios que se presentan en los conductos intercalares (CI) como consecuencia de la administración de los solventes por vía intraperitoneal, (ES) el estroma es fibroso laxo, con abundantes fibroblastos jóvenes(FB), el tejido glandular mostró cambios significativos e importantes, como disminución del tamaño de y número de conductos tanto intercalares como estriados comparados con el grupo control, así como también es evidente la falta de formación de los acini serosos. También se observan los cambios metaplásicos en el epitelio de piso de boca (b) y cara ventral de la lengua (a). B) A mayor aumento (40X) se puede ver la disminución en el tamaño de las células ductales y la ausencia de células acinares. Se observa un grado de alteración severo ya que se encuentra una disminución de las estructuras necesarias para la producción y secreción de la saliva,

GRUPO EXPERIMENTAL 6 . MEZCLA DE SOLVENTES AL 20 % VIA INTRAPERITONEAL.

En cuanto a este grupo experimental con mezcla acuosa al 20% administrada por vía intraperitoneal, las madres expuestas no presentaron productos formados, únicamente se obtuvieron reabsorciones o se presentó la muerte de la madre gestante.

IX DISCUSIÓN

Las glándulas salivales en las ratas se desarrollan en los primeros días de vida intrauterina, en el caso del ser humano su inicio es entre la 5ª y la 8ª semana de gestación por lo que la administración o exposición a cualquier teratógeno puede ocasionar daños de tipo irreversible que van de leve a severo, en este estudio se observó que el tejido glandular es sumamente susceptible a los solventes orgánicos etilén glicol y metil celosolve y que no existen reportes en la literatura que traten de dar una respuesta a lo que sucede en el paciente expuesto a dichos solventes orgánicos, al intentar hacer una relación de las manifestaciones clínicas que presenta el paciente con Síndrome de éteres del glicol como es la xerostomía y al revisar microscópicamente la glándula submandibular de los fetos de rata en estudio, se encontraron cambios significativos en la morfología del mismo, estos cambios son de gran importancia debido a que este tejido tiene funciones tanto de secreción como excreción salival, por lo que es necesario tomar en cuenta la etapa embrionaria en que se encuentre el producto al momento del contacto con las sustancias teratógenas, así como los niveles de concentración y las vías de administración. En el presente estudio se encontró que las alteraciones vistas en el tejido glandular son de diferentes grados que van desde leves hasta severos.

Se sabe por lo reportado en la literatura consultadas que las ratas solo presentan glándulas submaxilares por lo que el estudio solo se enfocó a la observación de éstas.

Las glándulas salivales submaxilares de las ratas en estudio se localizan por atrás y debajo del pliegue lingual y del piso de la boca, estas glándulas salivales son de tipo seroso y no contienen células mucosas a pesar de que por efecto de los solventes parecen ser de este tipo. En el estudio se aplicaron diferentes concentraciones de la mezcla de solventes y se compararon con un grupo control para de esta forma poder establecer los cambios y alteraciones dadas en el tejido

glandular. La distribución de los grupos experimentales como fueron establecidos en la metodología se realizó en grupos de 5%, 10% y 20% administrado por ambas vías: oral e intraperitoneal; en el grupo control se llevo a cabo la observación en un microscopio fotónico a aumentos de 10x, 20x y 40x. Como lo reporta la literatura, la glándula salival normal está constituida por acini serosos, las células que conforman a estos son de tipo piramidal de citoplasma basófilo, conductos intercalares con luz amplia y visible delimitada por células cúbicas bien organizadas y de forma homogénea con núcleos orientados hacia la zona basal; conductos estriados con células de tipo columnar y citoplasma eosinofilo. En la periferia de los conductos se localiza gran número de células mioepiteliales las cuales son fusiformes y están en intimo contacto con la porción basal de las células acinar y ductal, esto último se encuentra a discusión debido que Martínez-Madrigal y Micheau ⁴ señalan que es posible observar con tinciones de Hematoxilina y Eosina a las células mioepiteliales en tanto que otros investigadores sugieren el uso de tinciones especiales para su observación, en general las características de este tejido visto en el presente estudio compagina con la morfología normal encontrada en la literatura .³

En tanto que en el primer grupo experimental se encontraron daños de leve a moderado, tanto en las estructuras ductales como en los acini glandulares, estos últimos estuvieron compuestos en su mayoría por células amorfas de forma piramidal con citoplasma eosinófilo, también se encontró una gran cantidad de conductos intercalares en los cuales la arquitectura es dismórfica con la luz de los conductos bien delimitada en forma circular, las células cúbicas presentan citoplasma entre eosinofilo y basófilo con aspecto grumoso semejando una transición de glándula serosa a mucosa, los núcleos están centrados y de forma elongada e hipercromáticos, también se observó la presencia de 4 a 6 mitosis por campo de 40X; así como algunas mitosis anormales, esto es importante de aclarar debido a que en el momento del nacimiento este tejido ya no presenta actividad mitósica de importancia y sobre todo las mitosis no son anormales. Los nucleolos

también son prominentes esto es importante hacer lo notar debido a que los 19 días de gestación los tejidos han terminado su proceso de diferenciación y crecimiento, los conductos estriados pierden su configuración. El estroma es fibroso laxo con fibroblastos jóvenes y escasos capilares esto se puede ver en la figura 4, el estroma es sumamente celular lo que traería como consecuencia una abundante producción de fibras de colágena lo que permitiría observar el estroma denso situación que no se presenta en ningún grupo experimental.

Se observa en este grupo al 5% por vía intraperitoneal un importante incremento de acini de secreción serosa formado por células amorfas, con disminución de conductos estriados los cuales presentan células amorfas de citoplasma basófilo, es necesario aclarar que el estudio es cualitativo y comparativo por lo que se tomo como base al grupo control para hacer esta aceveración; los conductos intercalares se encuentran en pequeños grupos celulares, con la luz del conducto estrecha delimitada por células disformes y en el estroma se localizan abundantes fibroblastos y capilares congestionados con eritrocitos, el grado de alteración morfológico en este grupo se considera moderado (fig. 5)

En este grupo al administrarles la mezcla de solventes al 10% por vía oral se encontró un importante incremento de acini glandulares de secreción serosa formado por células triangulares de núcleo hipercromático rechazado a la periferia, así como la disminución en el tamaño de conductos estriados los cuales presentan células de aspecto tanto columnar como cuboidal lo que hace pensar en cambios morfológicos significativos en su aspecto y conformación, el citoplasma es basófilo con núcleos picnóticos e hipercromáticos, rechazados a la periferia; los conductos intercalares se encuentran en pequeños grupos formados por células cúbicas, la luz de los conductos esta ocluída en algunos conductos y en otras es estrecha; el estroma es fibroso laxo con abundantes fibroblastos activos fusiformes, también se observó la presencia de hemorragia leve, así como respuesta inflamatoria

crónica como consecuencia del efecto de los solventes en el estroma, el grado de alteración morfológico en este grupo se consideró moderado (fig. 6).

En este grupo con administración acuosa de solventes al 10% por vía intraperitoneal se observó un grado de alteración histológico de moderado a severo. Los cambios más representativos se observaron en los acini serosos y conductos intercalares. Los grupos de acini glandulares de secreción serosa se encontraron constituidos por células piramidales de forma irregular citoplasma basófilo, núcleos centrales, pleomórficos, hiperromáticos con cromatina dispersa de tamaño variable, la agrupación no da estructuras circulares o esféricas como se observa en el grupo control (fig. 1) ya que pierden su arquitectura por las características que las células acinares presentan, se encontraron escasos conductos intercalares constituidos y éstos constituidos por células sin forma bien definida, debido a que adoptan un patrón cúbico y piramidal con citoplasma basófilo, núcleos pleomórficos, grandes y pequeños, el estroma es laxo con fibras colágenas delgadas, abundantes capilares congestionados y abundantes fibroblastos jóvenes (fig. 7).

En este grupo al cual se le administraron los solventes al 20% por vía oral están ausentes los acini glandulares y se observan escasos conductos estriados e intercalares. Los conductos estriados se localizan de forma aislada, su arquitectura fue disforme, conformado por células de aspecto columnar y cúbica, hacia su luz esta se encontró ocluida. Los conductos intercalares se muestran escasos y de arquitectura disforme, en su interior se localiza una luz del conducto estrecha y delimitada por células amorfas, en el estroma se observan abundantes fibroblastos por las características histológicas de este grupo se clasificó como severo el grado de alteración (fig. 8 A y B).

En cuanto a este grupo experimental con mezcla acuosa al 20% administrada por vía intraperitoneal, las madres expuestas no presentaron productos formados,

únicamente se obtuvieron reabsorciones o se presentó la muerte de la madre gestante, esto habla de que el incremento de la dosis de los solventes así como la vía de administración marca la pauta para esperar los daños que pueden ser encontrados en los diferentes grupos experimentales.

Durante el estudio se demostró que las glándulas salivales están alteradas en mayor nivel según el porcentaje del teratógeno que fue administrado en el modelo de estudio. Esto afecta a la producción de saliva lo que repercute directamente en la lubricación de la mucosa bucal ocasionando la xerostomía que los pacientes clínicamente presentan, la pérdida de la morfología de las células es dada por el efecto teratogénico de los solventes, este efecto es también manifestado en las demás estructuras que conforman una glándula salival, los conductos estriados que en su normalidad están compuestos por células columnares han perdido también su morfología, en la periferia de los conductos ahora se presenta una ausencia total de las células mioepiteliales reiterando que sin las cuales la función de contracción de los conductos no se puede realizar. Entonces se puede establecer que el teratógeno inhibe el desarrollo embrionario de la glándula desde su formación, impidiendo con ello la formación en primera instancia de las células acinares seguido de cambios estructurales y morfofuncionales de los ductos a lo que conduce a una xerostomía parcial o total, durante la observación de los cortes histológicos se presentó que los acini glandulares no estaban desarrollados correctamente ya que los conductos estriados e intercalares se encontraban desplazados y compuestos por células amorfas, las cuales posiblemente no contaban con la anatomía adecuada para producir o secretar saliva ocasionando con esto una sequedad en la boca, las células que deberían de ser piramidales han perdido su morfología así como las estructuras que deberían de estar en su periferia, mostrándose desplazadas o inexistentes, los conductos estriados e intercalares presentan una atrofia en la luz, presentándose estrecha y delimitada por células amorfas, que sin las cuales la saliva no se puede excretar.

Según comunicación verbal con la Dra. Saavedra quién describió el síndrome de éteres del glicol, se conocen las manifestaciones clínicas que se presentan en los pacientes con el síndrome antes mencionado, en el cual los pacientes manifiestan xerostomía, esto se corrobora con los resultados obtenidos en el presente estudio en el cual se observó la disminución o ausencia de acini glandulares, también es importante hacer notar que los solventes afectan en gran medida la etapa embrionaria en la cual se desarrollan estos acini glandulares y se observa únicamente la presencia o desarrollo de conductos estriados o intercalares que a su vez se ven disminuidos en cuanto a tamaño y características morfológicas, dando origen a establecer que la etiología de la xerostomía es dada por la ausencia de células acinares que impiden la formación de saliva y la secreción de la misma.

Estudios previos han comparado la subpoblación de macrófagos de las glándulas salivales de las ratas tratadas con isopropanol determinando que a las células residentes se les identifican alteraciones en el sistema fagocítico mononuclear acompañadas de inflamación inducida por isopropanol. otros resultados sugieren que el isopropanol induce a una respuesta inflamatoria media en las glándulas mandibulares que no es observado, en las de tipo normal. Esta respuesta es caracterizada por un incremento en el número relativo de infiltrado monocítico comparado con el número mayor de macrófagos maduros residentes en la glándula y por una expresión anormal del MHC II el cual es una molécula especializada en la presentación de péptidos de antígenos.

Las ratas tratadas con el isoproterenol β agonista isoproterenol tienen a incrementar la síntesis del DNA de las glándulas salivales y la división celular y con ello el incremento del fluido salival.

CONCLUSIONES:

se demostró exitosamente que las glándulas salivales así como los componentes de dichas estructuras son alteradas morfológica y estructuralmente por el síndrome del etilen glicol y el metil celosolve.

La formación de las glándulas salivales es retardada en el proceso de maduración de los acini.

Los conductos estriados e intercalares son disminuidos y alterados en diferentes escalas.

La función de la mezcla de solventes orgánicos es la de inhibir el crecimiento principalmente en el desarrollo de túbulos secretores con lo cual los acini glandulares presentes no cumplen con la función excretora.

Durante el estudio realizado se consulto bibliografía referente a estudios anteriores en las malformaciones o atrofias de las glándulas salivales pero no se encontraron artículos o referencias bibliograficas para poder establecer una comparación en la literatura con los resultados obtenidos en este estudio.

XI BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Cohen R E, Aguirre, A, Neiders M E, Levine M J, Jones P C, Reddy M S. and Haar J G. Immunohistochemistry of high molecular- weight human salivary mucin. Arch Oral Bio. 1990. 135 (2), p 127-136.
- 2.- Balint J, Orban; Tr, Por tomas Velásquez. Histología y Embriología Bucales. Por Harry sicher; Ed. México: Prensa Medica Mexicana. 1990.
- 3.-Ten Cate A R. Oral Histology. Development, structure and function. The C. V. Mosby Company. 3rd edition 1989. 452pp.
- 4.- Martinez-Madrigal. F And micheau C. Histology of the major glands. Am j Surg Pathol 1989. 13 (10), p 879-899.
- 5.-Don W. Fawcett, Ronald P. Jensch Compendio de Histología. Mc Graw Hill Interamericana, Madrid;1999.
- 6.- Mandel, I.D. and Wotman. The Salivary secretions in health and disease. Oral surg Rev.1976; 8, p 25-47.
- 7.-Aroni K, Liossi A.; Fotiou G; Agapitos E, and Litsios B. An immunohistochemical study of normal human neonate and adult parotid gland tissue. Detection of lysozyme, lactoferrin, al- antichymotripsin, al antitrypsin and carcinoembryonic antigen. Gustav fisher Verlag eds. Stuttgart. 1988. p 292-296.
- 8.-Seifert G; Miehke A.; Hanbrich J, and Chilla R.Disease of the salivary glands. Ed. Georges Thieme Verlag. Thieme Inc.Stuttgar 1986. p 489.

- 9.- Garret, J R and Emmelin N. Activities of salivary myoepithelial cells. A review. Medical Biology. 1979. 57, p 1-28.
- 10.-Dardick I, van Nostrand, A W P. and Phillips M J. Histogenesis of salivary glands pleomorphic adenoma (mixed tumor), Evaluation of role of mioepitelialcell . Human pathol . 1982. 13(1) jan.
- 11.- Palmer R M. The identification of myoepithelial cells in human salivary glands, A review and comparison of light microscopical method. J oral Pathol. 1986 med. 15, p 221-229.
- 12.- Baker H J, Russell L J , Weisbroth S H. The Laboratory Rat Biology and Diseases. Edit. American College of Laboratory Animal Medicine Series, San Diego: 1980. vol (I)
- 13.- Keith L, Moore, II, Marlene herbst, Megan Thompson; Tr. Jose Antonio Ramirez Almaraz. Elementos de Embriología Humana. Ed.México Interamericana Mc Graw Hill, 1991.
- 14.- Martinez H L, Ponce B S, Saavedra O M D, Castellanos J E, Arteaga S M. Efecto de los Solventes Organicos en el Cartilago, Hueso, Musulo, Esqueleto, Hígado, y Riñon en un Modelo Experimental. México. 2001.
- 15.-Gustav O. Kruger. Cirugía Buco Maxilo facial. Ed. Medica Panamericana 5° ed. 1998.
- 16.- Tabak L A, Levine M J, Mandel I D , Ellison S A , Role of the Salivary Mucins in the Protection of the Oral Cavity . J Oral Pathol Med. 1982 .; 1-17.
- 17.- Bloomfield M M . Chemistry and the Living Organism. 5a ed. Edit Willey Inc. U.S.A 1992 pp. 517-521.

- 18.- Hampel C A . y Hawley G G. The encyclopedia of Chemistry. Edit. Van Nostrand Reinhold Company 8a ed,1973.
- 19.- Sax N I , Lewis R J . Diccionario de Quimica y Productos Quimicos, 7a ed. Edit. Omega 1993.
- 20.- "<http://www.itbaker.com/msds/es121.htm>"
- 21.- Lamb J C, Maronpot R R. Reproductive and Developmental Toxicity of Ethylene Glycol in the Mouse. Toxicology and Applied pharmacology.1985; 81.
- 22.- Price C J , Kimmel C A . the Developmental Toxicity of Ethylene Glycol in Rats and Mice Toxicology and Applied Pharmacology ,1985.
- 23.-Lyon E S, Bordon T A, and Vermeulen C W, Experimental oxalate Lithiasis Produced With Ethylene Glycol. Invest. Urol.1966.
- 24.- Eder F A y Mc Grath C M Ethylene Glycol Poisoning Toxicocinetic and Analytical Factors Affecting Labotatory Diagnosis Clinical Chemistry 1998 Vol.44:1 p 168-177.
- 25.-Saavedra O D y Tena S M. Alteraciones Craneofaciales y del Sistema Nervioso Central Producidas por Solventes orgánicos. Estudio Experimental en Ratas. Rev Hospital General Dr. M. Gea González.1998 Vol.I No.I Oct-Dic. p 08-15.
- 26.- "<http://www.thehea/thconnection.com>"

-
- 27.-Ash M y Ash I. Handbook of Aitives. Edit.Gower. 1995.
- 28.-Horton V L y Sleet R B. Developmental Phase-Specific and Doe-Related Teratogenic Effects of Ethylene Glycol Monomethyl Ether in CD-1 Mice. Toxicology and Aplied Pharmacology. 1985 80,108-118.
- 29.- Kawamoto T Y Matsuno K. Effects of Ethylene Glycol Monomethyl Ether and Diethylene Glycol Monomethyl Ether on hepatic Metabolizing Enzymes. Toxicology, 1990 Vol 62.
- 30.-B.K.B. Berkovitz.G.R. Holland.BJ.Moxham.Anatomia Oral.Histologia y Embriología.. 2a ed. Edit. Mosby/Doyma libros. Madrid 1995.
- 31.-Mandel, I.D. The functions of saliva. J Dent Res. 66 (spec. iss.). 1987 623-627.
- 32.-Loeb Jacques, Movimientos Forzados Tropismos y conducta animal. Trillas , México 1990,185pp.
- 33.-Paxinos George.charles Watson, "The Rat Brain in stereotoxic coordinates",Academic Press, 4º edition, E.E.U.U., 1998.
- 34.-Henry J Baker. J Russell Lindsey. Steven H. Weisbroth. The laboratory rat volume I. Edit. American College of Laboratory Animal Medicine Series. San Diego, New York 1980.
- 35.-Cohen R, Noble M. Neiders M, and comeau R. Mononuclear Cells in Salivary Glands of normal and isoproterenol-Treated Rats. Archs oral Biol. 40.No 11,pp. 1015-1021,1995.