

209
24



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE CIENCIAS
BIOLOGÍA**

**ESTUDIO MORFOLOGICO DE LOS EFECTOS DE LA
INTOXICACION CON ALCOHOL Y THINNER EN EL
DESARROLLO DEL ENCEFALO DE FETOS DE RATA**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
B I O L O G O
P R E S E N T A :
ADRIANA VARGAS FLORES

México, D. F.

1991

FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

INDICE

Resumen

- 1.0 Introducción
- 2.0 Generalidades
 - 2.1 Organización General del Sistema Nervioso
 - 2.2 Primera Etapa Histogénica del Tejido Nervioso
 - 2.3 El Concepto de la Neurona
 - 2.3.1 Estructura de las Neuronas
 - 2.4 Desarrollo de la Neurona
 - 2.5 Sistema Nervioso Central
 - 2.5.1 El Cerebro
 - 2.5.2 Cerebelo
 - 2.5.3 La Médula Espinal
 - 2.6 Organización y Estructura del Cerebro de Rata.
- 3.0 Objetivos
- 4.0 Hipótesis
- 5.0 Material y Método
- 6.0 Resultados
 - 6.1 Relación de la Ingestión de Alcohol e Inhalación de Thinner en las Ratas del Lote Experimental.
 - 6.2 Conducta Observada de los Efectos de la Intoxicación.
 - 6.3 Comportamiento y Resultados del Apareamiento
 - 6.4 Relación de la Ingestión de Alcohol y Consumo de Alimento y su influencia Fisiológica en el Organismo.
 - 6.5 Hallazgos Macroscópicos de la Influencia de la Doble Intoxicación.
 - 6.6 Hallazgos Histológicos en el Encéfalo.
- 7.0 Discusión y Conclusión
- 8.0 Bibliografía

RESUMEN

De los efectos tóxicos más importantes del etanol, se mencionan la modificación del desarrollo normal del cerebro. El nivel de alcohol ingerido durante la preñez actúa también en los órganos de los sentidos y en los mecanismos neurales, y está asociado positivamente con la enfermedad cerebro-vascular; así como un retraso en la diferenciación y maduración de las células de Purkinje; y disminución del peso cerebral entre otros. En la inhalación deliberada o involuntaria de disolventes que comúnmente se utilizan en la elaboración de pinuras y pegamentos (como el thinner y el hexano), la sintomatología neurológica y psiquiátrica es debida a que el thinner produce destrucción de las células nerviosas en forma difusa y progresiva en diferentes lugares del cerebro, cerebelo y médula espinal. En el presente trabajo fueron estudiadas el tipo de alteraciones congénitas a nivel de SNC en los fetos engendrados por un progenitor (hembra) intoxicado simultáneamente con alcohol y thinner, antes y durante la gestación, así como el describir los cambios histológicos que se originan por la doble intoxicación. Se formaron dos lotes de ratas, uno testigo y otro experimental. Cada lote contenía diez hembras jóvenes (de 60 días de edad de la Cepa Wistar). A ambos lotes de les proporcionó una dieta de alimento ad libitum; al lote experimental se le suministró una bebida previamente preparada con agua, alcohol etílico puro y sacarosa, sometiendo a los animales a una segunda intoxicación mediante la inhalación de thinner (la cual fue hecha por evaporación, calentando y bombeando esa sustancia desde un matrâz hacia una cámara cerrada, conteniendo a las ratas). En el lote testigo la bebida se preparó con agua y sacarosa necesaria par igualar las calorías (ingeridas por el otro lote) y sin inhalar. El tiempo de experimentación fue de seis semanas, tres antes del apareamiento (con machos adultos normales), y otras tres semanas durante el tiempo que dura la gestación y al término de ésta (poco antes del parto), los animales fueron sacrificados y fijados mediante perfusión, para obtener los fetos y extraer sus cerebros, los cuales una vez preservados se incluyeron en gelatina cortándose por congelación y a las secciones se les aplicaron métodos argento-âdricos para su análisis microscópico. Los resultados observados consistieron en una notoria pero variable pérdida focal de elementos celulares (neuroblastos) principalmente en la neocorteza, así como también en la corteza del cerebelo, con alteración y desarreglo de sus capas celulares formándose amplios huecos irregulares intercalados con zonas de células conservadas.

1.0 INTRODUCCION.

La ingestión de alcohol y la inhalación de thinner, constituyen en la actualidad dos de los mayores problemas de farmacodependencia en algunas naciones, pero éstos se acentúan en los países subdesarrollados [como el nuestro], en los que las condiciones socioeconómicas inducen a sus habitantes a la intoxicación, como vía de escape a sus múltiples problemas.

El alcoholismo se define como un desorden crónico de la conducta que se manifiesta por ingestión de bebidas alcohólicas, más allá de la dieta y de los usos sociales de la comunidad y en una medida en la que afecta a la salud del bebedor, que lo hace con el fin de obtener placer, gratificación y una adaptación psicológica y emocional. La deterioración de la conducta suele evolucionar hasta convertirse en una condición psicótica.

A partir de 1960 en diversas partes del mundo comienzan a aparecer informes acerca de la inhalación de solventes e ingestión del alcohol voluntaria por niños y adolescentes, y es de llamar la atención que en éstos 30 años se ha detectado un mayor nivel de alcoholismo y drogadicción.

En México, se conoce que uno de los problemas principales de farmacodependencia [aunque no el único] es que los usuarios más comunes pertenecen a los niveles socioeconómicos medio y bajo, que representan del 0.5 al 1 % de la población general [Lorenzana, 1986] y como es sabido estos individuos adoptan comportamientos de vagancia, vandalismo, crueldad física y otros.

Centrando nuestra atención en el sexo femenino, podemos decir que a pesar de que hasta hace dos décadas, la tasa de alcoholismo era mucho menor, también la mujer está propensa a caer en el vicio del alcohol y los narcóticos, pero su situación se torna más delicada, si tomamos en cuenta que una mujer adicta puede correr el peligro de procrear descendencia anormal.

Sobre la base de estudios experimentales [Chernoff, 1975; Lanic, 1971; Papara-Nicholson, 1957; Pilstrom, 1966; Sandor, 1971] y diversas observaciones clínicas se llega a establecer [Jones, 1973] el hecho de que el alcoholismo gestacional es causa directa de una embriofetopatía recurrente grave, caracterizada por retraso del crecimiento pre y postnatal, déficit mental y psicomotor graves, microcefalia, dismorfogénesis de predominio facial y otras malformaciones sobre todo cardíacas. Se trata en definitiva del llamado "Síndrome alcohólico fetal".

De los efectos más importantes del etanol, encontramos modificación del desarrollo normal del cerebro, más aún, estudios en animales indican que el etanol afecta el desarrollo del cerebro dependiendo de la dosis administrada [Samson, 1983]. Los efectos neuroquímicos abarcan cambios [Rawat, 1980; Reyes, 1983] así como las alteraciones estructurales de regiones específicas tales como el cerebro y el hipocampo [Barnes, 1981; Baure-Moffett, 1977]. Por otra parte, los estudios que se tienen indican una correlación entre modificaciones estructurales y diferentes comportamientos en animales tratados [Abel, 1983; Grant, 1983].

Los efectos del etanol en el cerebro no son meramente aquellos del desarrollo de las capas sino que incluyen distorsiones en la organización del sistema neuronal. Un estudio mostró que la exposición prenatal de etanol causa alteraciones permanentes en la organización topográfica del sistema de fibras en el hipocampo de rata. Quizá el desarrollo axonal en regiones del cerebro y otras del hipocampo son también afectadas por consumo materno de etanol (Abel, 1984).

La reproducción experimental del síndrome alcohólico fetal en el ratón [Chernoff, 1975], indica que la gravedad y el déficit del crecimiento y de la morfogénesis, estaban más en relación con la alcoholemia materna que con la cantidad de alcohol ingerida. Esto sugiere, que los efectos sobre el feto dependen directamente de los niveles de alcohol no metabolizados más que la concentración de sus productos metabólicos. Más aún, esta reproducción experimental infiere aplanamiento de las circunvoluciones y poca profundidad de las fisuras encefálicas además de retraso en la mielinización del córtex y de los ganglios basales [Chernoff, 1975].

Otros trabajos señalan deformaciones cerebrales y medulares con desarrollo anormal de las somitas y retraso general del desarrollo y de la morfogénesis [Papara-Nicholson, 1957; Sanson, 1971].

Finalmente se evidenció en un estudio necrópsico del síndrome alcohólico fetal un desarrollo incompleto del córtex, con lisencefalia, agénesis del cuerpo calloso, aberraciones en la migración neuronal y fusión de las circunvoluciones antero-posteriores por una infiltración de hamartoma leptomeníngeo de células gliales y neuronales [Jones, 1973].

El alcoholismo puede causar múltiples alteraciones por "contaminación interna" [Janz, 1983], estas pueden manifestarse pre y postnatalmente en todo el organismo. Dentro de las manifestaciones prenatales encontramos, entre otras (i) a nivel del encé

falo, la ausencia del cuerpo calloso, deformación de la comisura anterior y aumento del peso cerebral; (2) aumento del tamaño del cuerpo del producto y de la placenta [Wainwright, 1984]; (3) retardo en el crecimiento prenatal por exposición alcohólica en útero con disminución de peso [Abel, 1981]; (4) Finalmente el exceso de alcohol también está asociado a vómitos y diarreas [Abel, 1980]. En estudios del mismo autor se encontró que no todos los casos de ratas preñadas que beben con exceso, el producto engendrado presenta efectos fetohalcohólicos [Abel, 1984].

En 1973 Jones y Smith describieron en la descendencia de mujeres alcohólicas crónicas, una embriofetopatía recurrente grave susceptible de expresarse por un aborto, y síndrome de enanismo intrauterino con debilidad mental, malformaciones y mortalidad neonatal elevada.

El nivel de alcohol ingerido durante la preñez también actúa sobre los órganos de los sentidos y en las funciones neurales, asociándose positivamente con la enfermedad cerebrovascular [Ashley, 1982].

Los efectos en la progenie de ratas alcoholizadas, manifiestan cambios en grado diferente, así como alteraciones conductuales tales como el canibalismo [Abel, 1980].

Entre las manifestaciones postnatales de alteraciones en hijos de mujeres bebedoras encontramos entre otros: anomalías anatómicas del producto, crecimiento retardado, anomalías fetales en general [Harlap, 1980].

Otro autor concluye que la nutrición materna representa la clave en diversos experimentos fetotóxicos con etanol, sin embargo aclara, que éste es un agente fetotóxico aún en animales bien alimentados [Good, 1983].

En un estudio se encontró que no todas las mujeres que habían bebido excesivamente daban a luz hijos afectados, además se vio como la edad materna afecta el resultado, teniendo el alcohol más impacto en la progenie de mujeres de mayor edad [Abel, 1981].

Asimismo se halló que infantes expuestos al alcohol en diferentes tiempos de gestación presentaban alteraciones significativas, que se reflejaban en el desarrollo y en un incremento del nivel de actividad, en comparación con los no expuestos al agente [Coles,

1985]. Algunas veces eliminando el uso de alcohol a medio embarazo pueden prevenirse o minimizarse muchas de las consecuencias adversas usualmente observadas.

La cantidad de alcohol excretada por la orina, exhalada por los pulmones o perdida por la respiración no llega al 10 % del total ingerido. La eliminación del alcohol depende pues, fundamentalmente de su metabolismo; éste se lleva a cabo sobre todo en el hígado, donde gracias a una deshidrogenasa, es transformado en acetaldehído y es incorporado al ciclo del ácido cítrico como Acetil-CoA, como máximo 6-8 g/hora en un adulto normal. Por consiguiente, el organismo es capaz de eliminar 170 g/día de alcohol [Carrera, 1981].

El alcohólico puede beber mayor cantidad que la mayoría de los no alcohólicos debido principalmente a la tolerancia del cerebro, y también porque adquiere mayor capacidad para metabolizarlo al poner en marcha sistemas de oxidación accesorios.

Teóricamente, cualquier droga presente en la circulación materna puede ser capaz de atravesar la placenta hacia la corriente sanguínea fetal. Tras la administración intravenosa de etanol a 23 mujeres gestantes durante el parto, al cabo de 1 minuto ya se encuentran en el torrente circulatorio fetal [Waltman, 1969].

Estudios realizados en ratas preñadas, mostraron un retardo en la diferenciación y maduración de las neuronas de Purkinje como una consecuencia de la exposición de etanol [Mohamed, 1987].

Los efectos directos o indirectos del etanol en ratas preñadas, ocurren con una demora en la maduración de las fibras y la evolución de las fibras paralelas de las células de Purkinje [Mohamed, 1987].

La exposición prenatal al alcohol en ratas, causa severos defectos en el desarrollo de los tractos fibrosos en la parte anterior del cerebro, el cuerpo calloso y la comisura anterior con gran frecuencia; indicando claramente que los factores con más influencia en el metabolismo alcohólico de la rata, son importantes sobre la respuesta fetal y las respuestas específicas de la comisura anterior del cerebro a la exposición prenatal de alcohol [Cassels, 1987].

En ratas expuestas al etanol durante la gestación, se encontró que presentaban anomalías en la distribución de las fibras

"Mossy" en la región temporal del hipocampo. Esto demostró que la exposición de ratas preñadas causó alteraciones en el circuito neuronal persistiendo hasta la madurez. Dichos efectos pueden jugar un papel importante en el retardo mental observado en niños con síndrome alcohólico fetal (West, 1981).

Estudios neurohistopatológicos en animales mostraron que la exposición prenatal de alcohol produce cambios neuronales en el área del hipocampo en el cerebro de ratas adultas (Barnes, 1981; Peiffer, 1979; West, 1981).

Los efectos del consumo crónico del alcohol durante la gestación en el desarrollo de la V capa de las células piramidales fue estudiada cuantitativamente en la corteza cerebral somatosensorial del cobayo recién nacido. La expansión de las arborizaciones dendríticas y el conteo de espinas dendríticas en la dendrita apical de neuronas (que se procesaron con el método rápido de Golgi) y comparadas con los controles se encontraron diferencias significativas en el número de dendritas basales primarias y ramificaciones dendríticas (Fabregues, 1985).

En México, desde aproximadamente 1970 a la fecha, el problema de la farmacodependencia es uno de los más complejos en la salud pública, el cual tiene como consecuencia un desajuste social que frena la productividad y progreso, además de que implica un enorme costo asistencial.

El abuso de inhalantes "cemento o pegamento" y sustancias volátiles como el thinner o gasolina, determina un proceso que desde el principio ocasiona trastornos en todo el organismo y de manera especial en el sistema nervioso, lo que desencadena cuadros neurológicos y psiquiátricos irreversibles, con trastornos graves de la conducta, en su mayoría de carácter delictivo.

También es de gran importancia señalar que el abuso de los inhalantes y cementos se extiende cada día más y en la actualidad se propaga de manera intensa en la población infantil, adolescentes y jóvenes en promedio entre los 8 y los 18 años de edad y que aparece en marcada relación con el aumento de la delincuencia juvenil, de bajo rendimiento escolar y ocupa un lugar importante en los casos de intoxicación atendidos en servicios hospitalarios de emergencia. La imitación o curiosidad que experimentan los niños y jóvenes por sentir algo nuevo puede llevarlos a probar los inhalantes y volverse adictos a ellos. Entre las drogas de más consumo en México están los inhalantes como el thinner, cemento, gasolina, cloruro de etilo, acetona y fumar marihuana (Contreras, 1977).

Entre las mujeres, el número de las que inhalan es menos de 25 %.

en relación con los hombres; generalmente inhalan thinner o cemento, puros o combinados y se inician entre los 14 y 18 años de edad. Los inhalantes entre los que se incluyen los llamados solventes industriales, se utilizan en gran cantidad y variedad en la elaboración de múltiples productos según sus propiedades físicas, químicas o físico-químicas. Todos estos productos son tóxicos, por lo que las personas que los inhalan en el trabajo, en forma accidental o voluntaria, presentan daño en su salud (Barroso-Moguel y Romero-Díaz, 1988).

Los fármacos de acción directa sobre el sistema nervioso central se clasifican en estimulantes y depresores. Los fármacos depresores disminuyen la actividad refleja somática visceral, además hay pérdida de la actividad motora y de las respuestas a estímulos ambientales. En el caso del thinner se produce además excitabilidad de la formación reticular mesencefálica con disociación entre ella y la actividad motora, por lo que se considera el thinner como droga de abuso (Barroso-Moguel y Romero Díaz, 1988).

Al principio de la inhalación con thinner se produce hiperactividad. Si se continúa, se reduce la actividad motora y la intensidad de las respuestas a los estímulos ambientales, llegando en ocasiones al estado catatónico, con aumento del tono muscular y de la actividad refleja somática, desarrollo de crisis mioclónicas pasando por una etapa de ataxia, por lo que se le considera como estimulante del sistema nervioso central (Guzmán-Flores, 1975).

La sintomatología neurológica y psiquiátrica es debida a que el thinner produce destrucción de las células nerviosas en forma difusa y progresiva en diferentes lugares del cerebro, cerebelo y médula espinal (principalmente por el tolueno), así como una degeneración con desaparición de muchas fibras nerviosas periféricas que alteran la sensibilidad y los movimientos (por el hexano), conocidos como lesiones irreversibles en todo el organismo, de mayor o menor intensidad según el tiempo, la frecuencia y la cantidad de thinner inhalado (Barroso-Moguel y Romero-Díaz, 1988).

Las interacciones entre un fármaco y el organismo son tan complejas, que casi siempre es imposible determinar con exactitud que modificación precisa producen las drogas. Esto es válido no sólo para fármacos cuyo efecto adverso sobre la función tisular es bien conocido, como los opiáceos, la morfina, la heroína o las anfetaminas, sino también para sustancias de uso terapéutico reconocido y extendido, como la aspirina o los antidepresivos tricíclicos.

El thinner es una mezcla compleja de disolventes activos.

Tolueno	48.8 - 54.1 %	Acetona	1.4 - 9.0 %
Hexano	8.0 - 19.8 %	Xileno	0.9 - 1.3 %
Metanol	9.0 - 10.6 %	Benceno	0.6 - 7.5 %
Butilcetona	9.6 - 13.3 %	Otros	0.9 - 3.0 %

Las sustancias volátiles son generalmente hidrocarburos alifáticos algunas veces acompañados de Cloro o Flúor, sus efectos son relativamente de corta duración y afectan rápidamente las vías cerebrales. Thinner, tolueno, acetona, gasolina, tricloroetileno y xileno son los inhalantes más usados entre los farmacodependientes.

El interés en el estudio de los efectos tóxicos producidos por los disolventes industriales se ha renovado en los últimos años en vista del notable aumento de sujetos que inhalan vapores de esas sustancias con el propósito de experimentar sus efectos psíquicos (Gellman, 1968; Belsasso, 1972; Salinas de Valle, 1976).

Los estudios epidemiológicos indican que la inhalación de thinner es una de las formas de abuso por disolventes más común en nuestro medio, sobre todo entre los niños y los adolescentes (Belsasso, 1972; Salinas de Valle, 1976).

En la literatura existen numerosos reportes de los efectos tóxicos de los disolventes industriales sobre los pulmones (Jougard, 1971), riñones (Sokul, 1963), hígado (Greenburg, 1942; Adams, 1952), y tejido hematopoyético (Wolf, 1956; Moeschlin, 1967), y son menos frecuentes los estudios de sus efectos sobre el sistema nervioso central.

La mayoría de los reportes disponibles describen los efectos de algunos de los componentes del thinner (Baker, 1953; Knox, 1966) y es muy escasa la información de los efectos nerviosos de la mezcla completa (Andersen, 1953; Sugimoto, 1973).

Se considera que los disolventes orgánicos son objeto de abuso principalmente por niños y adolescentes, y los resultados de diferentes investigaciones señalan que el exceso o deficiencia de algunas sustancias en el medio interno durante el periodo de maduración cerebral limitan de alguna manera el desarrollo funcional del sistema nervioso central (Shapiro, 1971).

La inhalación que se hace de los vapores expedidos por los cementos plásticos fue estudiada ampliamente por Glossen y Massengale en 1964. La inhalación fue siempre deliberada y producía desde auforia moderada hasta desorientación y somnolencia según el tiempo de habituación y la dosis respirada. La sustancia resultó tóxica para el hígado, los riñones, el sistema nervioso central y la médula ósea, presentándose lesiones orgánicas en grados variables (Barroso-Moguel, 1976-1980).

Baker y colaboradores en 1953 se ocuparon de las lesiones que se producen en el sistema nervioso, ocasionadas por los disolventes orgánicos y los venenos industriales, Meyner en 1955 describió triglisis en las células de Purkinje del cerebelo de ratón intoxicado experimentalmente con tetrametileno. Brown y col. estudiaron de 1968 a 1979, las alteraciones que se producen en las neuronas cerebrales de manera intensa y permanente, sobre todo en las del hipocampo, por intoxicación experimental en ratos por compuestos derivados del cloruro de trimetil-tin (compuesto rico en etanol) (Coggeshall, 1958).

El thinner se usa en la industria de los recubrimientos orgánicos como solvente, ya que se le conoce como una mezcla balanceada de solventes activos y diluyentes pero es en realidad un ingrediente o componente de pinturas, lacas, barnices, tintas de impresión y productos similares cuya función esencial es reducir la viscosidad, dar consistencia adecuada y controlar la velocidad de evaporación, se emplea en la preparación de adhesivos.

El thinner se puede considerar como una droga de abuso pues se emplea como alucinógeno y euforizante; puede actuar como narcótico en intoxicaciones accidentales ocurridas en la industria. Tiene acción directa sobre el sistema nervioso central causando disminución y pérdida de la actividad motora con niveles elevados de la excitabilidad de la formación reticular, y de esa manera induciendo a una disociación entre la excitabilidad de la formación reticular y la actividad motora. Así, es posible clasificar al thinner como un gran estimulante del sistema nervioso central (Barroso-Moguel y Romero-Díaz, 1988).

Durante el desarrollo del sistema nervioso es conocido que es sensible a agentes químicos que intervienen con la proliferación celular. Estos agentes incluyen 5-azacitidina, 5-fluorodesoxiuridina (FUDR), 6-mercaptopurina, metilazoxi-metanol (MAM) hidroxiurea, colcemida y bromodesoxiuridina (Roder, 1977; Herken et. al. 1978; Spatz y Laquer, 1968; Langman & Cardell, 1977; Adhami & Noack, 1975; Webster et. al., 1973). Lesiones embriológicas están caracterizadas por cambios patológicos en el neuroepitelio germinal, usualmente consisten en degeneración celular en la zona externa y una reducción en el número de figuras mitóticas en la zona interna a través del lumen ventricular.

tricular (Langman & Cardell et. al., 1973). La hidroxiurea, por ejemplo, produce necrosis visible en el cerebro embrionario cuando se siguió el tratamiento por 2-3 horas (Herken et. al., 1978), así mismo FUDR produce máxima degeneración y necrosis después de 8 horas (Adami & Noack, 1975).

Cuando las crías se exponen prenatalmente a esta clase de compuestos a lo largo del desarrollo, el número de anomalías del sistema nervioso central son observadas dependiendo del tiempo de exposición. Spatz y Laquer (1968) encontraron que MAM induce microcefalia en ratas cuando es administrado desde los 13 a los 16 días del embarazo. La hidroxiurea induce hidrocefalia en ratas cuando es dada en el día 9 de la gestación (Brunner et. al., 1978) y una combinación de lesiones cortical y de hipocampo fueron encontradas en ratones siguiendo un tratamiento prenatal con 5-azacitidina en el día 15 de la gestación (Rodier, 1977).

La exposición durante el desarrollo de ratas crías al trietil (TET) en el día 5 postnatal produce persistente toxicidad neuronal y de la conducta (Rupert et. al., 1983). Esta exposición ocurre durante el periodo de desarrollo del cerebro, en ratas, durante las primeras 3 semanas de vida postnatal. Los mayores eventos en este estado neural son crecimiento axonal y dendrítico, sinaptogénesis, proliferación de oligodendroglia y células granulares, mielogenénesis y procesos neuroquímicos (Cowan, 1979).

Recientemente se han llevado a cabo estudios de los efectos de la inhalación de Benceno, los cuales se han visto incrementados por la ingestión de alcohol. Teniendo así reportes de Baarson, (1982) quien encuentra anemia y linfocitopenia en ratones tratados con benceno y etanol.

Otro autor describe los resultados de la influencia por administración de alcohol sobre la cinética del Tolueno en el hombre, en donde la distribución y/o eliminación del tolueno de la sangre fue inhibida, resultando una exposición tisular aumentada (Wallen, 1984).

Por lo que entonces, al tener en cuenta todos estos antecedentes y basándonos en los resultados de Baarson, 1982 y Wallen, 1984, fue de nuestro interés plantear el presente estudio, para conocer los efectos que producirían la mezcla de alcohol y thinner sobre el encéfalo de ratas en desarrollo, llevándose a cabo a través de vía placentaria. Pudiendo de esta manera determinar los daños teratológicos o estructurales, debidos a una doble intoxicación.

2.0 GENERALIDADES .

2.1 Organización General del Sistema Nervioso.

El sistema nervioso de los vertebrados está compuesto por un gran número de unidades celulares llamadas Neuronas; las cuales están estructuradas de acuerdo a un modelo morfológico y funcional.

El gran número de neuronas de asociación del cuerpo de los vertebrados forman el Sistema Nervioso Central que consta de Cerebro, Cerebelo y Médula Espinal. Las líneas que entran y salen están compuestas por axones de neuronas sensitivas y motoras que constituyen el Sistema Nervioso Periférico. Estos axones no se extienden en forma individual, sino que están reunidos en estructuras conocidas como Nervios. Un nervio es un conjunto de axones llamados Fibras Nerviosas y revestidos por una vaina de tejido conjuntivo.

En el caso de los nervios motores, los cuerpos celulares de las neuronas se encuentran dentro del sistema nervioso central, en el caso de los nervios sensitivos, los cuerpos celulares de las neuronas forman diversos grupos fuera del cerebro y de la médula espinal, y cada uno de estos grupos recibe el nombre de Ganglio.

2.2 Primera Etapa Histogénica del Tejido Nervioso.

Uno de los resultados importantes que pueden derivarse de la manifestación de los movimientos morfogenéticos implícitos en la gastrulación, es el trazo de diagramas de las futuras regiones de los órganos. De acuerdo con esto, las posiciones de los materiales destinados a formar el sistema nervioso, la notocorda, las somitas, etc. han sido delineados en la última etapa blastular, (la designación de una área determinada como ectodermo neural es sólo una forma de indicar que éste es el material destinado al suministro del sistema nervioso; no existe una forma precisa para determinar la diferenciación neural).

Al finalizar la gastrulación, el ectodermo neural es delgado, de una sola capa e indiferenciable de las áreas epidérmicas circundantes, rápidamente se engruesa y estratifica llamándose Placa Neural. En sentido anteroposterior, la parte media se enrosca hacia abajo con lo cual sus bordes se elevan, dando como resultado un Surco Neural limitado por los Pliegues Neurales. El surco continúa intensificándose y los pliegues se unen en su parte superior, convirtiéndose la placa original en el Tubo Neural (Fig. 1). La unión de los pliegues neurales para crear el tubo, está acompañada de la unión del ectodermo epidérmico, de manera que el tubo se desprende de la epidermis suprayacente.

Con la formación del surco neural y de los pliegues aparece un borde de células en la unión de cada elevación neural y el ecto-

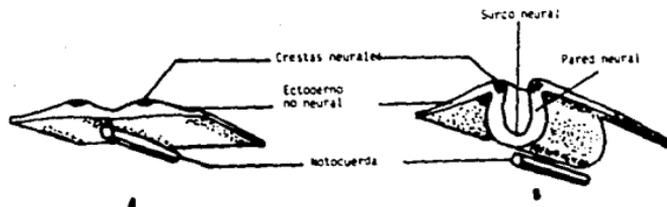


Fig. 1. Se muestran dos etapas de la formación del surco neural. En (A), se ha producido ya la invaginación de la placa neural; en la unión del ectodermo neural y el no neural se ven las células que van a constituir las crestas neurales. En (B), se ha profundizado bastante el surco habiéndose constituido ya las paredes neurales. Posición ventral de la notocuerda. (Tomado de López Antón, 1963).

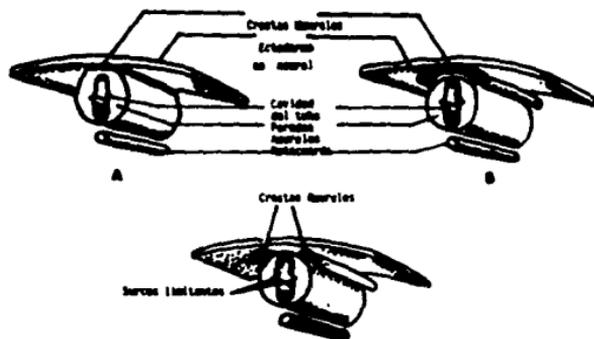


Fig. 2. Etapas en la formación del tubo y de las crestas neurales. (A), el surco ya se ha cerrado; entre el tubo recién formado y el ectodermo no neural se observa el acúmulo de células que van a originar las crestas neurales. (B), las crestas aparecen como dos cordones longitudinales de células situados entre el ectodermo superficial y la parte dorsal del tubo. (C), los cordones celulares de las crestas se han separado. Son aperturas ya los surcos limitantes en las paredes del tubo neural. (Tomado de López Antón, 1963).

dermo epidérmico asociado, estas células, que probablemente emigran de los bordes del ectodermo neural constituyen la Cresta Neural.

Cuando los pliegues neurales se unen para crear el tubo neural, la cresta neural queda como una cuña entre el tubo y la epidermis superior. Posteriormente el tejido de la cresta se separa en dos mitades lineales, derecha e izquierda, cada una de las cuales va a ocupar una posición entre el tubo neural y los miotomas adyacentes. Las crestas neurales, en un principio organizadas como columnas continuas, se dividen gradualmente en fragmentos llamados miotomas. Salvo ciertas excepciones, el tubo neural y los segmentos acoplados de la cresta neural constituyen la fuente de material de los sistemas nervioso central y periférico.

Al principio de su desarrollo, el tubo neural está compuesto de células, que parecen ser de un solo tipo. Conforme se van multiplicando, éstas siguen dos líneas de especialización: una de ellas conduce a la producción de Células de Neuroglia, destinadas a producir una variedad de células no nerviosas de soporte y protección; y otra produce los Neuroblastos destinados a convertirse en neuronas. El término células de neuroglia se aplica al Epéndimo que forra el interior del tubo, y diversos tipos de las llamadas Células de Glia no servirán únicamente como una matriz para recubrir las apófisis de las futuras células nerviosas, sino que participarán también en la mediación del metabolismo normal de las neuronas.

Las neuronas motoras de los nervios periféricos y las neuronas de asociación que constituyen al sistema nervioso, encuentran su origen en los neuroblastos que están dentro del tubo neural. Los conjuntos ordenados segmentariamente en la cresta neural del tubo neural, se llaman Ganglios y también constituyen elementos nerviosos y no nerviosos. Sus neuroblastos son los precursores de las neuronas sensitivas de los nervios periféricos y de algunas neuronas motoras también, los componentes no nerviosos de los ganglios, o sus precursores de la cresta neural. Son estructuras de apoyo dentro de los ganglios, son la fuente principal de las células de Schwann que revisten las fibras sensitivas y motoras y proporcionan materiales aparentemente no relacionados como el tejido medular de las Glándulas suprarrenales, las células pigmentarias y el esqueleto branquial.

2.3 El Concepto de la Neurona.

a) La neurona es una célula nerviosa con todas sus prolongaciones que constituye la unidad estructural del sistema nervioso. Estas unidades celulares están anatómicamente separadas.

b) Las neuronas son unidades funcionales del sistema nervioso, y las vías de conducción consisten en cadenas de dichas unidades.

c) La neurona es la unidad genética del sistema nervioso, ya que cada neurona proviene de una célula embrionaria precursora de la cual se derivan las prolongaciones dendríticas y axónicas como extensiones protoplásmicas directas.

2.3.1 Estructura de las Neuronas.

A pesar de diferir en forma y tamaño, las neuronas poseen determinadas características en común. Toda neurona posee un Cuerpo Celular con un Núcleo y Citoplasma Circundante, el cual se extiende constituyendo prolongaciones. El número y la disposición de estas prolongaciones proporcionan la base para una adecuada clasificación de las neuronas. La Neurona Unipolar, que cuenta con una sola prolongación, aparece en raras ocasiones, y en forma casi exclusiva durante la etapa embrionaria. La Neurona Bipolar es, en cierta forma, más común, sus dos prolongaciones surgen a uno y otro lado del cuerpo celular. Este tipo de neurona es propia de los vertebrados adultos, y se localiza en los ganglios del octavo nervio craneal (auditivo) y, en forma modificada, en la retina (ojo).

La Neurona Pseudounipolar es aún más común y recibe este nombre debido a que surge una sola prolongación del cuerpo celular y posteriormente se divide en forma de "I", ramificándose hacia ambas direcciones. Se cree que las neuronas pseudounipolares se originan en la etapa embrionaria como neuronas bipolares, cuyas prolongaciones se unen. Las células nerviosas de los ganglios cerebroespinales son, en su mayoría, de tipo pseudounipolar. Las neuronas Multipolares, presentan varias extensiones citoplásmicas cortas, cuyas ramificaciones se originan en el cuerpo, y una sola prolongación con frecuencia muy alargada. Son comunes en la sustancia gris y en núcleos basales del encéfalo (Fig. 2). Por lo general, todas las prolongaciones que conducen los impulsos nerviosos hacia el cuerpo celular, reciben el nombre de Dendritas, mientras que la fibra que transmite los impulsos a partir del cuerpo celular, se denomina Axón. Las dendritas constituyen únicamente el o los componentes receptores y generadores de los impulsos de la neurona. El axón se encuentra rodeado de células intersticiales asociadas denominadas Células Gliales, y las que se localizan fuera del cerebro reciben el nombre de Células de Schwann.

Los Nervios Periféricos están dispuestos de la siguiente manera: las células de Schwann forman una sola capa que constituye el neurilema o Vaina de Schwann y entre el axón y el neurilema existe una vaina de mielina compuesta de capas alternas de material lipídico y proteína; la Vaina de Mielina se interrumpe a intervalos regulares (Nódulos de Ranvier), formando segmentos.

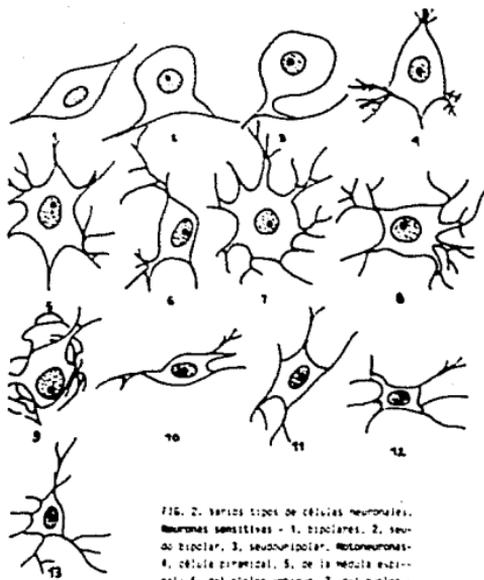


FIG. 2. Varios tipos de células neuronales.
Neuronas sensitivas - 1, bipolares, 2, pseudo bipolar, 3, pseudounipolar. **Neuronas motoras** - 4, célula piramidal, 5, de la médula espinal; 6, del núcleo anterior, 7, del núcleo del nervio trigémino. **Neuronas simpáticas** - 8, del ganglio estrellado, 9, del ganglio cervical superior, 10, de la columna intermedio lateral. **Neuronas parasimpáticas** - 11, de un ganglio entérico, 12, del núcleo lateral del ojo, 13, del ganglio ciliar.

2.4 Desarrollo de la Neurona.

Cada neurona de un cuerpo adulto proviene de una célula precursora del embrión llamada Neuroblasto. Existen dos teorías acerca del origen de los procesos que dan lugar a las neuronas maduras: Una de ellas sostenía que las prolongaciones fibrosas surgían como brotes protoplásmicos del neuroblasto y, por lo tanto, el cuerpo celular y sus extensiones constituyeran un conjunto integrado desde el principio.

La otra consideraba que estas prolongaciones se producían independientemente del neuroblasto mediante la formación de segmentos periféricos que posteriormente se unían y se acoplaban al neuroblasto; por lo que el neuroblasto daba lugar solo al cuerpo celular, al cual más tarde quedaban unidas las prolongaciones. R. G. Harrison, preparó cultivos de células nerviosas embrionarias, neuroblastos, y observó la formación de prolongaciones protoplásmicas directas de los neuroblastos. (Shade y Ford, 1976).

Se cree que el nuevo citoplasma axial tiene su origen en el cuerpo celular, desde donde se extiende hacia el extremo de la prolongación.

El cuerpo celular nervioso permanece sujeto al sitio embrionario que ocupa, y las prolongaciones se extienden en forma periférica. En un momento determinado, los extremos libres de las fibras en crecimiento se adhieren a receptores y efectores adecuados, más tarde son pasivamente trasladados a medida que estas partes se desplazan durante el crecimiento.

Todo nuevo axón está inicialmente desprovisto de revestimiento. Las células del neurilema, emigran a lo largo de los axones, se multiplican y finalmente se unen en una membrana. Durante este proceso, cada célula rodea al axón como una capa doble, y da lugar a una espiral de sustancia miélica. Los nódulos de mielina representan los límites de posición de una sola célula de la capa. La cantidad de mielina depositada varía notablemente, algunos axones están provistos de capas densas, otros de capas ligeras o bien carecen de ella.

En lo que se refiere a los axones desprovistos de mielina del sistema nervioso central, simplemente se desplazan a través de una matriz de células gliales sin llegar a tener un revestimiento definitivo.

El sistema nervioso está compuesto de cadenas complejas de neuronas, dispuestas de tal manera que dan lugar a la transmisión de excitaciones de una neurona a otra, produciendo la iniciación de una respuesta por medio de los efectores correspondientes.

En las neuronas que forman una red nerviosa, la transmisión es difusa y no sigue una trayectoria definida. sin embargo, en los invertebrados superiores y los vertebrados, la conducción es en una sola dirección y persiste la polarización funcional.

Las cadenas de neuronas se extienden invariablemente, de tal forma que la terminación axónica ramificada de una neurona hace contacto (sin unirse) con la zona dendrítica de la neurona

adyacente, originando lo que se conoce como Sinapsis. El impulso nervioso pasa solo del axón a las dendritas de la siguiente neurona.

Las excitaciones nerviosas que llegan al extremo del axón, producen la liberación de dos sustancias, noradrenalina y acetilcolina que actúan transmitiendo un nuevo impulso a las dendritas adyacentes.

2.5 Sistema Nervioso Central.

Está constituido por la parte anterior del tubo neural que se encuentra dentro del cráneo y la pared restante que está en la columna vertebral. La morfogénesis del sistema nervioso central de los vertebrados es mucho más compleja debido a su forma anatómica macroscópica y su organización interna. Desde el principio de la embriogénesis el futuro cerebro difiere de la médula espinal.

La parte delantera de la placa neural es mucho más ancha, de manera que cuando los pliegues neurales se encuentran, el diámetro del tubo cerebral es mayor que el de la médula espinal, incluso antes de que se unan los pliegues neurales, es posible distinguir dos subdivisiones en el cerebro que está en formación. El tubo central primario se divide originalmente en un Prosencéfalo anterior (Arquencéfalo) y un Deuteroencéfalo (posterior). La región del cerebro que se identifica como prosencéfalo, es aquella inducida por el mesodermo precordial, mientras que el deuteroencéfalo es inducido por la parte anterior del mesodermo notocordal (Fig. 3).

2.5.1 El Cerebro.

Pasa a una etapa triple que consta al frente del Procencéfalo original (cerebro anterior), al medio el Mesencéfalo (cerebro medio), y en la parte posterior el Rombencéfalo (cerebro posterior) (Fig. 4). Esta delineación funcional tiene su fundamento en el sitio donde terminan las líneas de transmisión sensorial que llegan de los tres órganos principales de los sentidos: la nariz, el ojo y el oído. En consecuencia, el prosencéfalo está asociado con el sentido del olfato, el mesencéfalo con la vista y el rombencéfalo con el oído (percepción y equilibrio).

Una de las primeras modificaciones consiste en la subdivisión de dos de las tres regiones primarias del cerebro. El mesencéfalo permanece intacto, pero el prosencéfalo se diferencia en Telencéfalo (anterior) y Diencefalo (posterior), mientras que el rombencéfalo se convierte en Metencéfalo y Mielencéfalo.

El tubo del cerebro humano presenta primero una Flexura Cefálica en la que el cerebro anterior es llevado en dirección ventral desde el Fulcro del cerebro medio. La Flexura Cervical, que

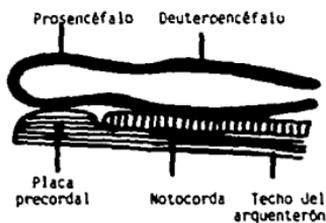


Fig. 3. Dibujo esquemático que muestra la subdivisión del cerebro en una parte arquiencéfálica y otra deuteroencéfálica y la relación -- que existe de estas partes con el sistema inductor. (Tomada de Torrey, 1978).

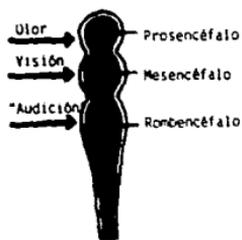


Fig. 4. Diagrama de la división en tres - partes del cerebro de acuerdo con el olor, la visión y la "audición". (Tomada de Torrey, 1978).

incluye una flexión de toda la cabeza en su punto de unión con el cuello, lleva todo el cerebro en dirección ventral, y la Flexura Pontina al nivel del metencéfalo, contrarresta el efecto de las otras dos flexuras al inclinar el cerebro en dirección opuesta (Fig. 5a, b). Las flexuras cervical y pontina desaparecen y la parte posterior del cerebro se endereza. La flexura céfalica se conserva de manera que el telencéfalo y el diencéfalo permanecen en ángulo con las regiones de atrás. La pared cerebral presenta una serie de evaginaciones locales, de las cuales hay dos destinadas a formar los Hemisferios Cerebrales.

Los conjuntos de neuroblastos localizados y diferenciados producen engrosamientos de materia gris y materia blanca, así como una serie de pliegues, fisuras e invaginaciones; por el contrario, el techo del diencéfalo y del mielencéfalo se hace más delgado, y muy vascular.

Las cavidades telencefálicas que se extienden hacia los hemisferios cerebrales les llaman Ventrículos Laterales, los cuales se comunican con la luz de la parte media del telencéfalo y del diencéfalo que en conjunto forman el Tercer Ventrículo; el Acueducto Cerebral sirve para conectar el tercer ventrículo en el frente con el Cuarto Ventrículo del metencéfalo y del mielencéfalo de la parte posterior.

El Mielencéfalo.

El mielencéfalo o Médula Oblonga (bulbo raquídeo), su canal central (el cuarto ventrículo) es más extenso y su techo consta de un epitelio delgado no nervioso y muy vascular, formando el Plexus Coroideo Posterior. En las gruesas paredes lateral y ventral se observa la materia blanca en la parte exterior compuesta de vías fibrosas mielinizadas y columnas internas de materia gris.

Los nervios craneales son los nervios periféricos que tienen conexiones con el cerebro. Las partes del cuerpo regidas por la médula espinal y sus nervios tienden a operar de manera semiautónoma con poca remisión al cerebro.

El Metencéfalo.

Constituye el centro proveedor del líquido céfalo-raquídeo, el lado dorsal del metencéfalo se convierte en el Cerebelo elevado y prominente quien controla la coordinación muscular en cuanto a los ajustes de la postura corporal. El cerebelo también presenta una inversión en la materia blanca y la gris, de manera que ésta última forma una corteza superficial sobre la materia blanca interna. Los datos que recibe el cerebelo provienen de dos fuentes principales. Una consta de un sistema de receptores asociados con los músculos esqueléticos y los tendones, que

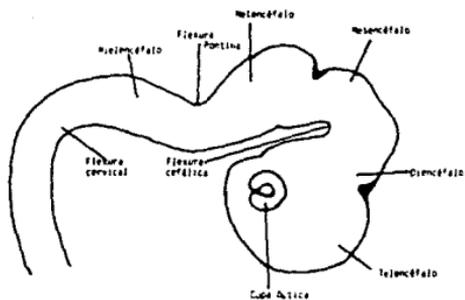


Fig. 5a. Vesículas cerebrales secundarias y las fisuras céfalica, pontina y cervical. Se ha representado la codo óptica. (Tomado de López Antón, 1963).

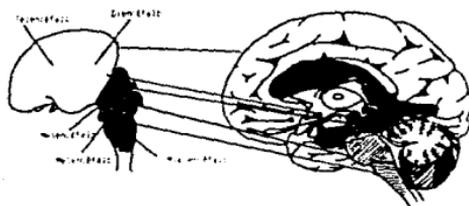


Fig. 5b. Relación de las vesículas cerebrales secundarias con las estructuras del cerebro adulto, en el que se ha señalado en negro la situación del mesencéfalo lateral en el hemisferio correspondiente. (Tomado de López Antón, 1963).

sirven para registrar la tensión muscular y la posición de las partes del cuerpo. Las fibras sensitivas de estos receptores están dirigidas hacia el cerebelo a través de la médula espinal y el bulbo, donde la información que estos aportan se une a la otra fuente principal, el sistema acústico-lateral.

La gran complejidad de los hemisferios cerebrales en los mamíferos implica la existencia de nuevos centros de control. Con esto ha surgido una serie elaborada de vías fibrosas prominentes entre el cerebro y el cerebelo, llamadas Protuberancia Anular que están localizados en la base del mielencéfalo, del metencéfalo y del diencefalo.

El Mesencéfalo.

El techo del mesencéfalo de los mamíferos es relativamente pequeño y tiene la forma de cuatro pequeñas eminencias, la Corpora Quadrigemina (tubérculos cuadrigéminos). El tectum de los mamíferos sirve limitadamente en los reflejos visuales y auditivos, estando la vista centrada en la parte anterior de los tubérculos cuadrigéminos y el oído en la parte posterior. El tegumento es muy prominente en los mamíferos, ya que es donde se encuentran las principales vías motoras y las estaciones retransmisoras, entre el bulbo raquídeo y el cerebelo en la parte posterior, y los hemisferios cerebrales al frente.

El Diencefalo.

A pesar de ser relativamente pequeño, el diencefalo es importante tanto por ciertas funciones asociadas con él como por la variedad de accesorios que se derivan de sus paredes como excrescencias. De estos accesorios, de especial importancia son las porciones sensitivas de los ojos que surgen de las paredes laterales del diencefalo embrionario. Es conveniente considerar el diencefalo en tres partes: el techo o epitálamo, las paredes laterales o tálamo; y el piso o hipotálamo.

El Telencéfalo.

El telencéfalo de los vertebrados era originalmente un centro de sensaciones del olfato. A partir de este principio primitivo, hubo un curso evolutivo caracterizado por grandes cambios. Si empezamos con un telencéfalo que se ocupa únicamente del olfato, podemos notar primero una subdivisión morfológica del telencéfalo en mitades bilaterales, cada una de las cuales a su vez, se subdivide en un Lóbulo olfatorio terminal y un proximal. Un cambio continuo de control de los centros de asociación de otras regiones cerebrales, principalmente el mesencéfalo, que pasa a los hemisferios cerebrales, y un aumento consiguiente de

nuevos centros.

Un cambio de las posiciones relativas de las materias blanca y gris, que en los mamíferos culmina con la materia gris ocupando en su mayor parte, la superficie de los hemisferios.

Como un complemento del aumento en el número e importancia de los centros de asociación, los hemisferios cerebrales aumentan continuamente su magnitud para cubrir y envolver las regiones posteriores del cerebro.

Antes de que la materia gris ocupe su posición en la superficie, ésta puede ser llamada "Pallium" (manto o capa), debido a que éste es el palio en su forma más antigua y primitiva, puede ser designada Paleopalio.

La materia gris se divide en tres regiones generales. Una de éstas está situada en posición dorsolateral, y debido a que sigue teniendo una función olfatoria, se llama paleopalio. Existe una segunda región que se llama Cuerpo Estriado, que se encuentra en posición ventral, está unida al tálamo y al mesencéfalo. Además de estar unido al diencéfalo, al Arquipalio dorsal (y medial) también recibe sensaciones olfatorias.

La historia del cerebro de los mamíferos es esencialmente la historia del neopalio (Fig.6). El neopalio que ahora se encuentra en posición completamente superficial, se vuelve más voluminoso y, con frecuencia, está extensamente plegado. Dentro de su sustancia surgen todos los centros de asociación, que no únicamente dominan el resto del cerebro, sino que en el hombre es la capacidad mental.

El arquipalio original, ahora llamado Hipocampo y el paleopalio, se convierten en centros relativamente insignificantes dedicados exclusivamente a las funciones del olfato.

En los mamíferos euterios surge una comisura nueva y sólida, el Cuerpo Caloso que conecta a los neopalio agrandados de los dos lados. Este enorme cable (y los puentes menores) conecta y coordina las dos mitades del cerebro (Fig. 6).

2.5.2 Cerebelo.

En el cerebelo se distinguen dos hemisferios unidos por una parte central, el vermis. En la superficie del cerebelo se extienden depresiones perpendiculares al vermis, que dividen al órgano en lóbulos. En cada lóbulo hay pliegues formados por una parte superficial de la sustancia gris y un eje central de sustancia blanca. Además de constituir la corteza (capa superficial) cerebelosa, la sustancia gris también está presente formando núcleos en el interior de la sustancia blanca.

La corteza del cerebelo tiene tres capas que de dentro hacia fuera son las siguientes: capa granulosa, capa de las células de Purkinje y capa molecular. Las células de la capa granulosa son las neuronas más pequeñas del cuerpo humano (diámetro alrededor de 5 μ m), con estructura atípica. Cada célula granulosa (granos

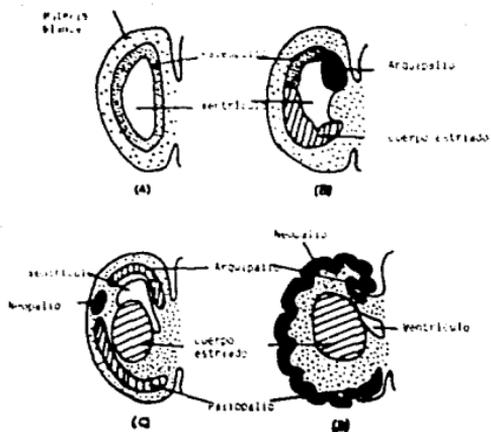


Fig. 6. Esquema de cortes transversales a través de un hemisferio cerebral que muestra las etapas de evolución de la corteza cerebral. (A) Etapa primitiva. (B) Anfibio. (C) Reptil. (D) Mamífero. (Tomado de Torrey, 1970).

del cerebelo) contiene de 3 a 6 dendritas y, como las demás neuronas, un único axón. La capa de células de Purkinje está formada por una única hilera de estas células, que son muy grandes y poseen dendritas que se subdividen profusamente en un mismo plano, formando una especie de abanico. La capa más externa de la corteza cerebelosa es la capa molecular que contiene pocas neuronas y muchas fibras nerviosas amielínicas (Junqueira, 1981).

2.5.3 La Médula Espinal.

El ectodermo neural original es delgado y está compuesto de una sola capa de células, conforme se va convirtiendo en tubo, sus células se multiplican rápidamente y la pared del tubo neural definitivo llega a tener muchas capas de células. Al principio de aquella porción del tubo neural destinada a convertirse en la médula espinal, ésta es considerablemente más ancha en su relación dorsoventral que transversalmente, de manera que la médula espinal es ovalada y su interior es ranurado (Fig. 7a.). La notocorda parece estar relacionada con la forma de la médula espinal, ya que en su ausencia, la médula espinal y su interior tienden a ser circulares.

Las células de la médula espinal embrionaria están concentradas en los lados, dejando la parte superior y la base relativamente delgadas. Muchas de las células nuevas, que son producidas rápidamente, emigran periféricamente y se unen formando una capa gruesa llamada Capa Superficial o del Manto (Fig. 7a.).

Con la disminución y terminación de la división celular, un residuo de células que bordean el canal central, constituyen la Capa del Epéndimo. Las apófisis o prolongaciones de las células del Epéndimo y de otras no nerviosas se extienden hacia el exterior formando una capa de revestimiento llamada Capa Marginal. Durante la disminución de la proliferación de células dentro de la capa superficial, las paredes de la capa del epéndimo se aproximan gradualmente y se fusionan dorsalmente; esto provoca que el canal central se reduzca de manera uniforme tomando forma circular (Fig. 7 b.). Las células de la capa superficial se desplazan y se unen de tal manera que forman a cada lado masas engrosadas dorsal y ventralmente. Los neuroblastos se concentran en la capa superficial, ya que ésta representa el sitio donde estarán los cuerpos celulares y las dendritas de las neuronas. Debido a que estas partes no reciben mielina, la capa superficial adquiere su color gris característico denominándose Materia Gris; los elementos longitudinales son llamados Columnas Grises o Astas Dorsal y Ventral. Las dos mitades de materia gris están conectadas por las Comisuras Grises Dorsal y Ventral que se encuentran arriba y abajo del canal central (Fig. 8).

Con el desarrollo de los axones a partir de los neuroblastos que se encuentran dentro de la materia gris, la red no nerviosa de la primera capa marginal es invadida por fibras nerviosas. La

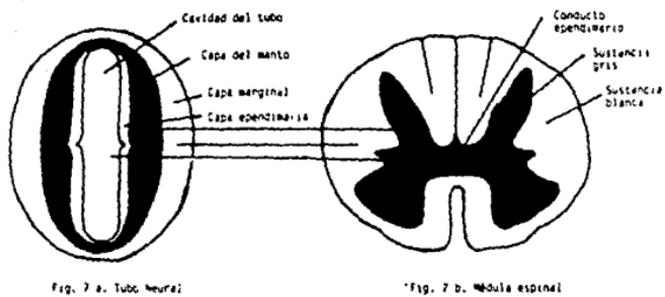


Fig. 7 a, b. Posición entre el tubo neural y la médula adulta. (Tomado de López Antón, 1963).

mayoría de estas fibras adquieren vainas de mielina cuyo color blanquizco es responsable de la capa periférica de la médula espinal llamada Materia Blanca; las fibras nerviosas que la constituyen se agrupan en áreas separadas por las columnas de materia gris dorsal y ventral; también se encuentra dispuesta de manera longitudinal. Las columnas blancas llevan el nombre de Funiculos; encontrándose así un Funiculo Dorsal y uno Lateral. La materia blanca en ambos lados de la médula espinal, está limitada por la Comisura Blanca que se encuentra por debajo de la comisura gris. Por medio de las fibras nerviosas en los funículos se lleva a cabo la transmisión vertical de la espina dorsal, así como aquella que va de y hacia el cerebro. La comisura blanca permite la comunicación entre los dos lados de la médula espinal. (fig. 8.)

Las funciones del cuerpo se pueden clasificar en somática y visceral; la somática es llevada a cabo por la piel y sus derivados, y los músculos voluntarios; la visceral está relacionada con la operación del Aparato Digestivo, Circulatorio etc., para esto requieren de un equipo de neuronas sensitivas y motoras, tratándose entonces de cuatro tipos funcionales de fibras nerviosas: Sensitiva Somática, Motora Somática, Sensitiva Visceral y Motora Visceral.

Las fibras sensitivas somáticas llevan impulsos desde las partes somáticas a la médula espinal y conectan en forma sináptica con las neuronas que se encuentran en la porción superior de las columnas dorsales grises. Las fibras sensitivas viscerales se conectan con las neuronas en la porción inferior de las columnas dorsales. Los cuerpos celulares de las neuronas motoras somáticas y viscerales se encuentran en las columnas ventrales, los de las neuronas somáticas están debajo y aquellos de las viscerales están arriba, por lo tanto existen cuatro áreas funcionales en la materia gris que está a cada lado de la médula espinal dispuesta de arriba a abajo de la siguiente manera: sensitiva somática, sensitiva visceral, motora visceral y motora somática (Fig. 9).

Los cuerpos celulares de las columnas dorsales, corresponden en su mayoría a neuronas de asociación, cuyas dendritas tienen una relación sináptica con las fibras sensitivas que entran, pero sus axones siguen cursos múltiples; algunos pasan ventralmente para formar sinapsis directamente con las dendritas de neuronas motoras, o bien pueden conectarse con algunas otras neuronas de asociación, y otros pueden correr a lo largo de la médula espinal en los funículos o cruzar al lado opuesto de la comisura blanca. En los tetrápodos, la médula espinal presenta dos engrosamientos situados uno a la altura de donde parten los nervios de las extremidades anteriores y el otro al nivel de las posteriores. Estos abultamientos reflejan principalmente las columnas ventrales de donde provienen los axones de las neuronas motoras que innervan la musculatura de las extremidades.

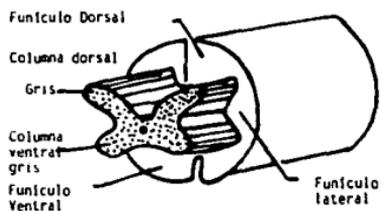


Fig. 8. Un estereograma de la Médula Espinal.
(Tomado de Torrey, 1978).

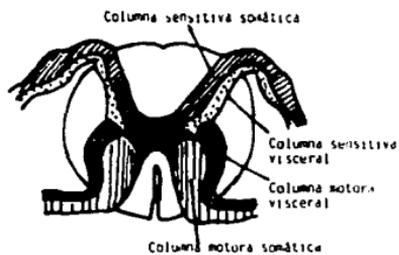


Fig. 9. Corte transversal diagramático de la médula espinal que muestra las posiciones relativas de las cuatro áreas funcionales de materia gris. (Tomado de Torrey, 1978).

2.6 Organización y Estructura del Cerebro de Rata.

Externamente presenta unas membranas llamadas meninges las cuales cubren el cerebro, al igual que todos los mamíferos, están constituidas por tres capas que son: la duramadre que es la más externa de las tres. Esta se encuentra plegada entre los hemisferios cerebrales y el cerebelo. La capa más interna es delgada y se denomina piamadre la cual se adhiere a la superficie del cerebro. Entre la duramadre y la piamadre hay una cadena de fibras delgadas llamadas la capa aracnoideas. Los espacios entre las fibras de aracnoideas están los espacios subdural y subaracnoideos.

En el extremo anterior del cerebro está el bulbo olfatorio. Los nervios olfatorios de aquí pasan después a través del etmoides fenestrado al epitelio nasal. El cerebro consiste de dos mitades de hemisferios divididos por una profunda ranura longitudinal, la fisura sagital.

El cuerpo calloso es visto como el piso de la fisura sagital, está constituido de una banda de fibras nerviosas que conectan a los hemisferios cerebrales.

El cuerpo pineal es un fino tallo que se eleva del cerebro medio justo en la parte posterior del cuerpo calloso.

Los corpúsculos cuadrigéminos, son dos pares de lóbulos entre el cerebro y el cerebelo. Los pares anteriores son los colículos superiores y sirven como centros de reflejos ópticos. El par posterior son los colículos inferiores y sirven como centros de reflejos óticos.

El cerebelo es una porción altamente coevolucionada del cerebro posterior y consiste de dos hemisferios laterales unidos por un vermis medio. Las fisuras profundas forman surcos.

La médula oblongada es la parte más posterior del cerebro la cual se constriñe imperceptiblemente dentro de la médula espinal.

El cuarto ventrículo es la cavidad de la médula, la cual está cubierta por una membrana muy oscura denominada tela coroidea.

Estructura del encéfalo: La substancia gris está representada por cuerpos celulares con núcleos y sinapsis nerviosas, la substancia blanca se constituye de tractos fibrosos o procesos nerviosos.

La substancia gris se organiza en capas (corteza) o en unidades de pequeñas agrupaciones celulares denominadas núcleos terminales; la substancia blanca usualmente se presenta en tractos.

La corteza cerebral está formada de substancia gris y se constituye de una delgada capa en la superficie externa del cerebro.

El cuerpo calloso es una banda larga de fibras blancas que conectan a la substancia gris de los dos hemisferios cerebrales.

La comisura anterior es un tracto de fibras anteriores que conectan las áreas nucleares basales de los hemisferios derecho e izquierdo. Los núcleos basales incluyen al globus pallidus, caudado, putamen, amigdalino y claustrum. En muchos mamíferos superiores, el caudado y el putamen son conocidos como los núcleos lentiformes. El globus pallidus y el núcleo lentiforme junto

con la cápsula interna son referidos colectivamente como el Cuerpo Estriado. Los hemisferios cerebrales y núcleos basales son estructuras del Telencéfalo o cerebro anterior.

El hipocampo es una porción de la Corteza Cerebral asociada con la olfacción, la cual se presenta enrollada dentro del borde dorso-medial del ventrículo lateral. En vertebrados no mamíferos, esta corteza es conocida como el arquipalio.

El Tálamo consiste de varios núcleos medianos y principalmente posteriores a los núcleos basales. El núcleo talámico en conjunto constituye la mitad dorsal del Diencefalo o cerebro intermedio.

Núcleo hipotalámico forma la parte ventral del diencefalo, estos núcleos son conocidos como secretores de hormonas. (Glowinski, 1966). (Figs. 10 y 11).

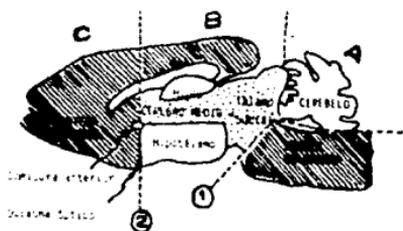
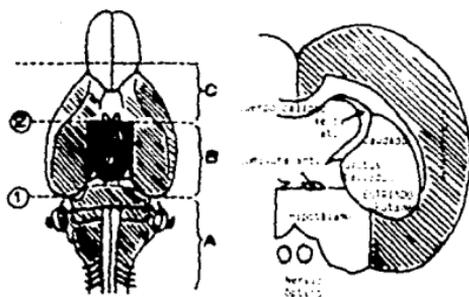


Fig. 17. Representación esquemática del conducto de Eustaquio de Kato. (Kato de Goto, 1921, 1926).

3.0 OBJETIVOS .

- Conocer y determinar el tipo de alteraciones congénitas a nivel de Encéfalo en los fetos, engendrados por un progenitor intoxicado simultáneamente con alcohol y thinner, antes y durante la gestación.
- Identificar y describir los cambios histológicos que se originan por la doble intoxicación.

4.0 HIPOTESIS .

Por los productos que se forman de la descomposición metabólica del alcohol y por su acción propia, además de la elevada toxicidad del thinner, suponemos que se generarán cambios morfológicos en el Encéfalo.

Debido a la doble intoxicación a la que serán sometidas las ratas, se pretende conocer algún efecto o modificación de la conducta sexual de los animales y con esto suponemos que se ocasionará una disminución en la camada.

Suponemos que el exceso o deficiencia de algunas sustancias en el medio interno durante el periodo de maduración cerebral, limitan de alguna manera el desarrollo funcional del sistema nervioso central.

5. MATERIAL Y METODO.

Se formaron dos lotes de ratas, uno testigo y otro experimental. Cada lote contenía diez hembras jóvenes (de 60 días de edad) de la Cepa Wistar. Cada una de las ratas se colocó en una caja de acrílico marcada, y éstas se mantuvieron durante seis semanas en un estante.

A las ratas que formaron tanto el lote testigo como el experimental se les proporcionó una dieta de alimento "Purina" administrada "ad libitum", y se midió el consumo por día.

Durante las seis semanas de trabajo, al lote experimental se le suministró una bebida previamente preparada con agua, alcohol etílico puro (96g) y sacarosa. Las proporciones de estas sustancias durante las seis semanas se indican en la tabla 1.

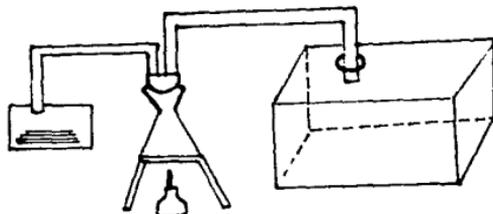
TABLA 1

Semana	Alcohol (ml)	Agua (ml)	Azúcar (gr).
1	2	48	2.5
2	3	47	3.0
3	4	46	3.5
4	5	45	4.0
5	6	44	4.5
6	6	44	4.5

En el lote testigo la bebida se preparó con 50 ml de agua y la sacarosa necesaria para igualar las calorías de la bebida del lote experimental.

El lote experimental se dividió en dos grupos de cinco animales cada uno (esto con el fin de poder manejar mejor a los animales ya que en la cámara de inhalación sólo cabían 5 y no los 10 animales), los cuales se colocaron en una caja de acrílico transparente, que cerraba herméticamente. En su interior se encontraba un recipiente de cal sodada para disminuir el CO₂ liberado durante la respiración de los animales. La administración del thinner fue hecha por evaporación, calentando y bombeando esta sustancia desde un matríz hacia la cámara de inhalación.

CAMARA DE INHALACION



La cantidad de solvente administrado fue para ambos grupos de 5 ml y el tiempo de inhalación de 5 minutos diariamente durante las seis semanas. Luego se les introducía individualmente en su caja en donde se les daba la bebida (alcohol). Durante la experimentación se registraron los datos correspondientes a la ingestión de alcohol, intoxicación con thinner, consumo de alimento, el peso corporal y el comportamiento de los animales (esto únicamente para llevar un mejor control de las hembras y los posibles efectos de la doble intoxicación sobre cada uno de los parámetros mencionados). Se clasificaron los efectos conductuales de las ratas experimentales, señalando las afecciones producidas por el alcohol, por el thinner o posiblemente de los efectos combinados. Posteriormente se hizo un conteo de la frecuencia con que se presentó cada una de las alteraciones en las ratas. Luego se elaboró una escala de efectos conductuales y otra de tiempo de recuperación, quedando de la siguiente manera:

EFFECTOS CONDUCTUALES

MF = muy frecuente	(20-28 veces)
F = frecuente	(10-19 veces)
PF = poco frecuente	(1-9 veces)

TIEMPO DE RECUPERACION

Se hizo una tabla con los tiempos de recuperación ante los efectos del thinner, los intervalos que se obtuvieron fueron los siguientes:

R = rápido	(1'50" - 2'00")
L = lento	(3'02" - 8'51")
V = variable	(2'01" - 2'50")

En la cuarta semana, antes de cruzar a las ratas hembras experimentales y testigos, se realizaron frotis vaginales para determinar en que fase del ciclo estral se encontraban, con el fin de que se llevara a cabo el apareamiento durante el proestro o estro (etapas en que la hembra acepta al macho).

En esta etapa se utilizaron cinco machos adultos normales, cubriendo cada uno de ellos a dos hembras. Durante el tiempo de apareamiento ambos tratamientos fueron suspendidos, y una vez efectuada la cruce se reanudaron. Lo anterior se llevó a cabo de la quinta a la sexta semana aproximadamente.

Al finalizar el tiempo de experimentación o de intoxicación, que consistió en dos fases: la primera de tres semanas previas al apareamiento, y la segunda en otras tres semanas correspondientes al tiempo que dura la gestación, y al término de ésta los animales fueron sacrificados.

Con los que respecta a las ratas hembras testigo, éstas fueron sacrificadas también a los 21 días de gestación pero una semana después que las experimentales, ya que se aparearon con los mismos machos que "cubrieron" a las hembras intoxicadas con el fin de tener una misma variable (la cruce) para ambos lotes.

Previo anestesia general, por vía intraperitoneal, todas las ratas fueron sacrificadas y fijadas mediante el método de perfusión, para obtener los fetos y sus cerebros correspondientes, los cuales se prepararon y se midieron preservándolos en una solución fijadora (compuesta de formol al 10 % en solución salina). Después se lavaron los cerebros en agua corriente durante una hora, para eliminar el exceso del fijador y se enjuagaron en agua destilada.

Posteriormente los cerebros se impregnaron en gelatina al 10 % y 20 % durante 24 horas cada uno y después se pasaron a gelatina al 25 % durante 48 horas, realizándose por último la inclusión definitiva en esta gelatina.

El siguiente paso de la metodología fue realizar los cortes histológicos (de 4 a 6 micras de espesor) en un microtomo de congelación de cada uno de los cerebros de los fetos obtenidos, estos cortes se realizaron en forma longitudinal. La tinción se realizó utilizando los siguientes métodos argénto-aúricos:

- a) Método Doble Impregnación de Río-Hortega
- b) Método Variante de Río-Hortega para Fibras Nerviosas.
- c) Método para Mielina de Río-Hortega.

Después de la impregnación, los cortes se aclararon con creosota de Haya, se montaron y cada preparación fue etiquetada. Las laminillas así obtenidas, se sometieron a un estudio y análisis microscópico, con el fin de determinar las alteraciones morfológicas producidas en el tejido cerebral de los fetos. Algunas de ellas se seleccionaron para tomar microfotografías a pequeño, mediano y gran aumento, tanto en blanco y negro como a color.

6.0 RESULTADOS.

6.1 Relación de la Ingestión de Alcohol e Inhalación de Thinner en las Ratas del Lote Experimental.

Con respecto a la ingesta de alcohol, se muestra en la tabla 2 las cantidades que fueron consumidas por cada rata tratada, en donde aparecen los mililitros totales ingeridos durante toda la experimentación así como el consumo promedio diario, siendo éste de 2.4 ml/día (consumo real de alcohol puro). Como a los animales experimentales se les dió la bebida después de que eran sometidos a la inhalación, se vió que ésta era ingerida con gran rapidéz, esto, debido a la deshidratación sufrida durante el tratamiento en la cámara cerrada.

Siendo en el grupo I la rata 3 quien consumió mayor cantidad total de alcohol 111.18 ml y para el grupo II la rata 6 con 141.12 ml de cantidad total de alcohol durante el tratamiento.

En cuanto a la inhalación de thinner, se presentan las tablas 3 y 3' en donde se asientan los datos recopilados de las cantidades del solvente que se administraron en promedio diario, así como el tiempo de exposición a la sustancia en la cámara cerrada durante toda la experimentación.

Encontramos que para el grupo I (hembras 1-5) la cantidad total de thinner administrado fue de 183.4 ml y un tiempo total de inhalación de 183'6". Para el grupo II (hembras 6-10), la cantidad total de thinner administrado fue de 185.3 ml con un tiempo de inhalación de 183'. Como podemos observar, para ambos grupos las cantidades de thinner administrado y los tiempos de inhalación fueron muy semejantes.

6.2 Conducta Observada de los Efectos de la Intoxicación.

Las manifestaciones conductuales características debidas a la intoxicación y que fueron observadas durante toda la fase experimental, se señalan en el cuadro 1.

Como en la primera parte de la intoxicación era realizada administrando el solvente, los mayores efectos observados en el cambio de conducta de los animales fueron debidos primeramente a la inhalación, siendo estos: rinorrea (escurrimiento nasal constante), presentándose en forma poco abundante o poco frecuente a abundante o frecuente; salivación, la cual siempre se manifestó y de manera notoria; otra secreción ocasionada fue la extraocular, es decir, el lagrimeo, debido a la obvia irritación de los ojos por los vapores del solvente; otra manifestación conductual poco extraña, aunque nada anormal ya que ha sido vista en otras situaciones en las que los animales entran en "estres", fue la de orinar y defecar durante el sometimiento a la inhalación; también como un reflejo de los efectos pulmonares por el thinner inhalado, los animales manifestaron una respiración

TABLA 2.

RELACION DE INGESTION DE ALCOHOL POR RATAS HEMBRAS.

GRUPO I.

No. de rata	Cantidad total (ml)	\bar{x} (ml)
1	96.96	2.20
2	97.62	2.21
3	111.18	2.54
4	110.01	2.50
5	101.01	2.29

GRUPO II.

No. de rata	Cantidad total (ml)	x (ml)
6	141.12	3.21
7	106.39	2.42
8	88.45	2.01
9	115.86	2.63
10	88.52	2.01

TABLA 3.

RELACION DE LA INHALACION DE THINNER POR RATAS HEMBRAS.

GRUPO I
(Hembras 1-5)

CANTIDAD DE THINNER ADMINISTRADO (ml) \bar{x} POR DIA	TIEMPO DE INHALACION DE THINNER (min) \bar{x} POR DIA
4.6	4'6"
5.0	5'25"
5.0	5'
4.6	5'16"
4.6	5'09"
4.8	5'
173.4 ml	173' TOTAL

TABLA 3'

RELACION DE LA INHALACION DE THINNER POR RATAS HEMBRAS

GRUPO II
(Hembras 6-10)

CANTIDAD DE THINNER ADMINISTRADO (ml) \bar{x} POR DIA	TIEMPO DE INHALACION DE THINNER (min) \bar{x} POR DIA
5.0	4'6"
4.8	5'25"
5.0	5'
4.8	5'16"
4.7	5'15"
4.9	5'
175.7 ml	178' TOTAL

CUADRO 1.

EFFECTOS CONDUCTUALES PRODUCIDOS POR THINNER Y / O ALCOHOL EN LAS RATAS EXPERIMENTALES

No. de Rata	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Rinorrea +	PF	F	F	F	F	F	PF	F	F	PF
Salivación excesiva +	F	MF	F	F	F	F	MF	MF	F	MF
Pérdida equilibrio +++	F	F	F	MF	F	F	MF	F	F	F
Micción y defecación +	F	PF	F	F	PF	F	F	F	PF	PF
Convulsiones +	F	PF	F	F	F	MF	MF	F	F	F
Somnolencia ++	MF	F	MF	F	F	PF	F	F	MF	MF
Disnea +	F	PF	PF	PF	F	F	F	F	F	F
Lacrimo +	PF									
Tiempo de recuperación +	R	L	L	R	L	L	L	V	L	L

SIMBOLOGIA: MF muy frecuente; F frecuente; PF poco frecuente; R rápido; L lento;

V Variable.

+ EFECTOS POR EL THINNER; ++ EFECTOS POR EL ALCOHOL; +++ EFECTOS COMBINADOS.

sofocada, la cual desaparecía una vez que las ratas estaban en ambiente natural. Se llegaron a presentar movimientos convulsivos, aunque esto sólo se vió en la segunda fase de la experimentación y entre los 3 y 4 minutos de estar inhalando. De los efectos debidos a la ingestión alcohólica, lo más característico era un estado de somnolencia acentuada, minutos después de haber bebido; otro efecto notorio fue la pérdida del equilibrio.

6.3 Comportamiento y Resultados del Apareamiento.

Ya en la metodología se mencionó que la intoxicación se realizó en dos partes, la primera en 3 semanas antes de la cruce, en la cual se suspendía el tratamiento por uno o dos días (una vez llevado a cabo el acoplamiento) y se reanudó por otras 3 semanas, realizándose la segunda parte de la experimentación. De esta manera se pretendía conocer algún efecto o modificación de la conducta sexual en los animales, debida a la intoxicación, con esto se tendría además una repercusión en el número total de crías.

Como resultado, de los 10 casos de las hembras experimentales, se obtuvo un 100 % de hembras apareadas, de las cuales quedaron gestantes el 60 % de ellas y un 40 % de hembras no gestantes, comparadas con las hembras testigo (10 casos) en donde se obtuvo el 100 % de hembras apareadas mismas que quedaron gestantes.

Con respecto al número total de fetos logrados de las ratas que fueron sometidas a la doble intoxicación, sólo se obtuvo el 54 %, o sea, 61 fetos; comparado con 113 fetos provenientes de las hembras del lote testigo. (Cuadro 2).

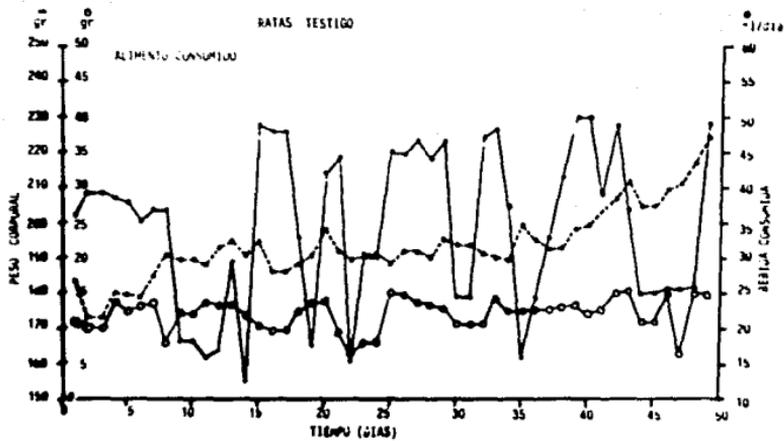
6.4 Relación de la Ingestión de Alcohol y Consumo de Alimento y su Influencia Fisiológica en el Organismo.

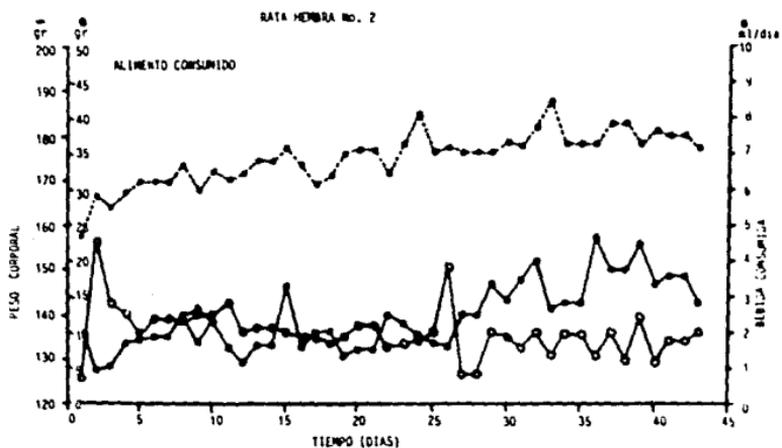
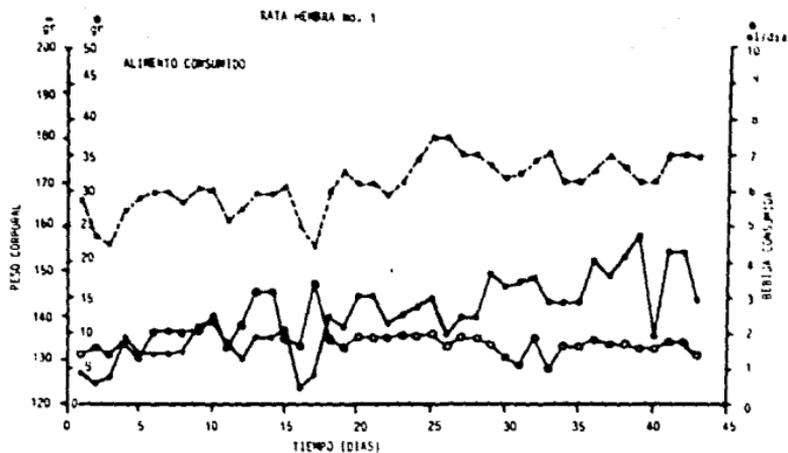
Como ya se mencionó, la bebida administrada al lote experimental llevaba azúcar (para hacerla más agradable al gusto); esto mas el alimento ingerido libremente aportaban una gran cantidad de calorías diariamente. Por lo que entonces era de esperarse que el peso corporal en los animales tratados, se incrementara progresivamente pero de manera exagerada, sin embargo, no se presentó así. Esto se debió seguramente a la influencia del alcohol, ya que gráficamente vemos que, en la mayoría de las veces los descensos en el peso corporal coinciden con los días en que se observa una mayor ingestión de bebida y poco consumo de alimento; a pesar de que la bebida preparada proporcionaba más de 10 cal/ml. Pudiendo deducir con esto, que el alcohol influye directamente sobre el metabolismo orgánico, ya que inhibe o disfraza las necesidades calóricas reales, y que se ven reflejadas en la variación del peso en los animales día a día durante todo el tratamiento. Algo más de importancia, que se

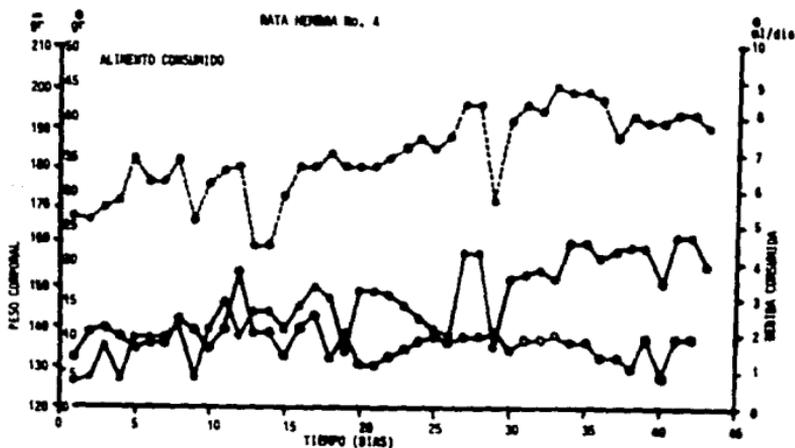
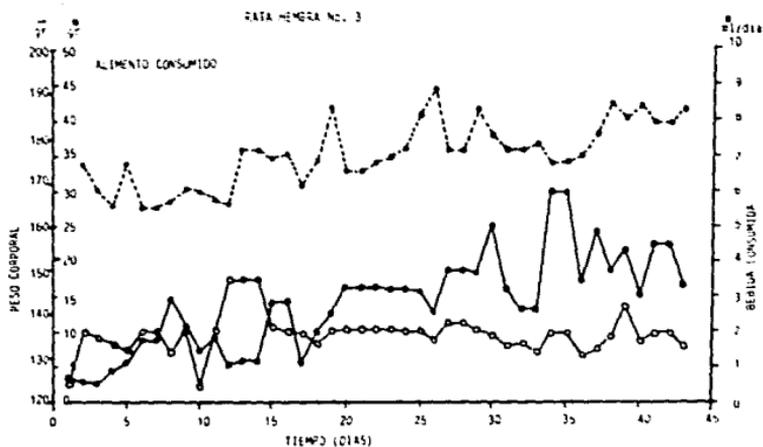
CUADRO 2.

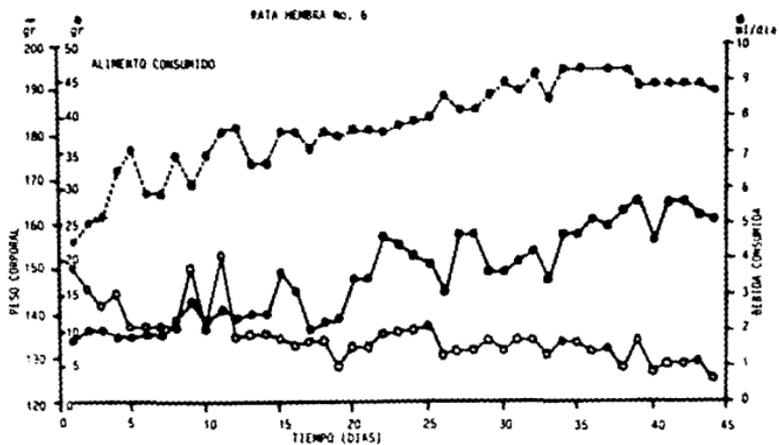
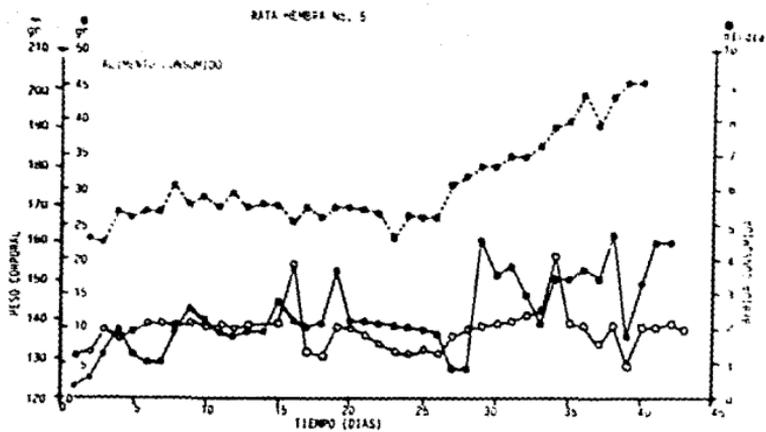
RESULTADO DEL CRUZAMIENTO DE HEMBRAS EXPERIMENTALES
CON MACHOS NORMALES .

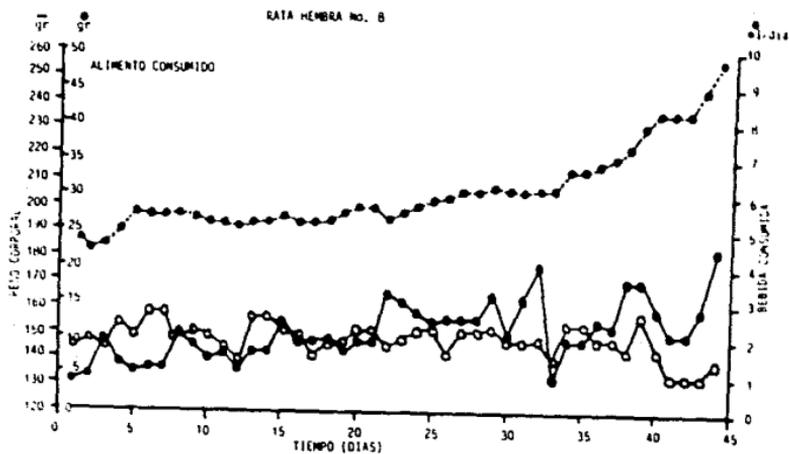
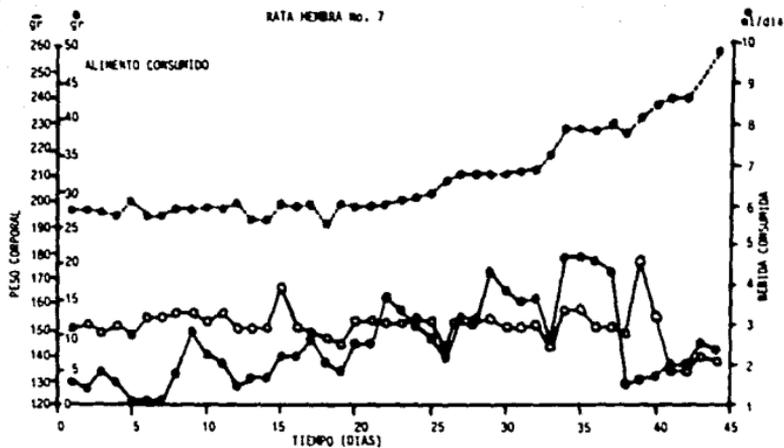
	No. Casos	Frecuencia
Hembras apareadas	10	100 %
Hembras gestantes	6	60 %
Hembras no gestantes	4	40 %
No. fetos (lote experimental)	61	54 %

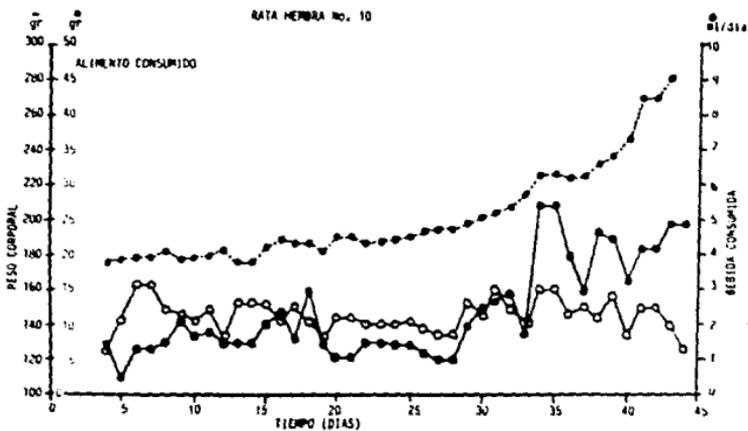
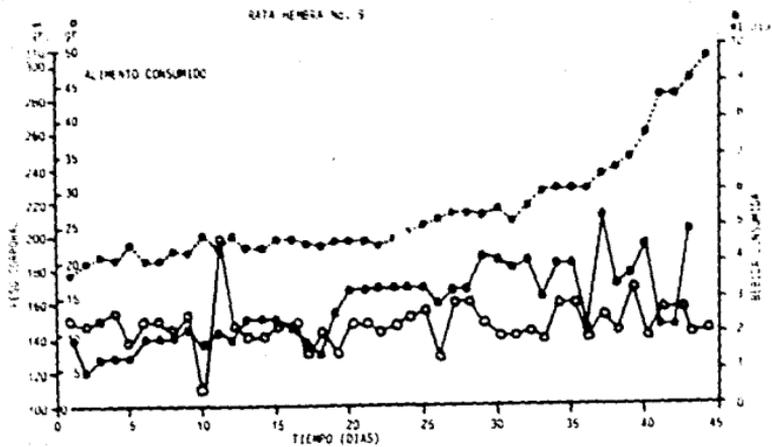












alteraciones que se produjeron son principalmente la destrucción y pérdida de células nerviosas (las cuales en esta etapa de desarrollo en que se encontraban los fetos, sólo corresponden a Neuroblastos), ocasionando que aparecieran numerosos "huecos" o espacios vacíos bien delimitados y en amplias zonas de la corteza. Las células afectadas fueron tanto de las capas más inferiores (zona marginal), así como también las altas o superficiales (capa del manto). No se llegó a pensar en la existencia de una "posible especificidad" o "blanco celular" de los tóxicos, sin embargo como se dijo antes, se afectaron más notoriamente a los Neuroblastos, (Figs. 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 18). Este tipo celular tiene como característica estructural, el ser células de mediano y gran tamaño, luego el citoplasma es poco abundante y sin prolongaciones o procesos dendríticos que los caractericen, por último el núcleo es grande y oval y de cromatina granulosa.

Mesencéfalo. A este nivel del cerebro también es notoria la devastación y desorganización de los elementos celulares principalmente Neuroblásticos, quedando sólo las células neuroglíicas en un fondo de neuropilo heterogéneo. (Fig. 20).

Núcleos Basales. Se componen de pequeños y medianos grupos de células, las cuales aparecen en una etapa más avanzada de maduración (con núcleo más pequeño y citoplasma abundante e irregular por la formación de procesos dendríticos). En el material experimental (Fig. 22), estos conjuntos de células también se afectan enormemente, al grado de mostrar en el corte amplias zonas acelulares; de las que quedan, unas están picnóticas y otras hialinizadas (por atrofia), y desde luego en completa desorganización.

A nivel Talámico, nos encontramos con núcleos celulares que tenían un mayor nivel de maduración, sin embargo estos elementos se vieron igualmente afectados. Las células se observan en distintas etapas de degeneración (Fig. 23) llegando algunas a desaparecer casi por completo. También se distinguen algunos tractos nerviosos procedentes de las células que aún prevalecen. En otros niveles de corte, pudimos ver mayor pérdida celular neuroblástica pero con reemplazo de células gliales, caracterizándose por su típico aspecto morfológico (Fig. 24).

En el Hipocampo los cambios que se pueden notar son por una ligera desorganización de la "empalizada" celular, y debida a la pérdida o falta de elementos celulares (Fig. 26).

Cerebelo. En éste órgano, las modificaciones ocurridas son semejantes a la Corteza Cerebral, con pérdida y disminución de las células Neuroblásticas, trayendo consigo la desorganización de la futura Corteza Cerebelosa (Fig. 28). Además se ven zonas internas con pocas células y con grupos de ellas en hialinización y formación de "huecos".

A nivel Subtalámico y de la Médula Oblongada, los cambios ocurridos son igualmente a los ya mencionados, disminución de células por la destrucción debida a la citotoxicidad de las sustancias dadas a las madres; el estado de atrofia de muchas células incluyen un aspecto picnótico y hay porciones acelulares que al compararse con el material testigo, los cambios o aspectos histológicos son muy elocuentes (figs. 29 y 30).

Por último se realizó una técnica de Rio-Hortega para evidenciar las fibras mielínicas, con la finalidad de poder comparar entre el material testigo y el experimental y determinar si había alguna diferencia estructural en cuanto a la formación y desarrollo de la Mielina. Como resultado se vio que hay una pobre formación de la Mielina, ya sea que se deba a que fueron afectadas las células (oligodendrocitos) que la forman y/o por la alteración que sufren las células nerviosas en desarrollo. (Figs. 31 y 32).

MICROFOTOGRAFÍAS
DEL
MATERIAL TESTIGO Y EXPERIMENTAL



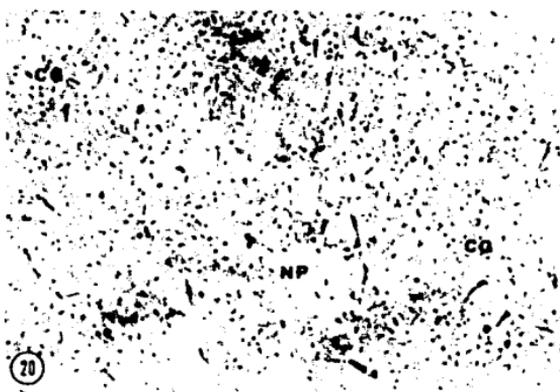


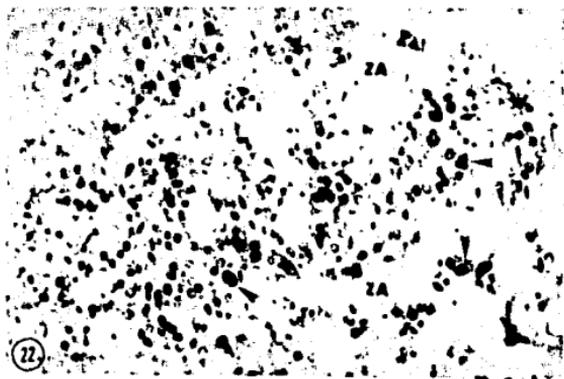
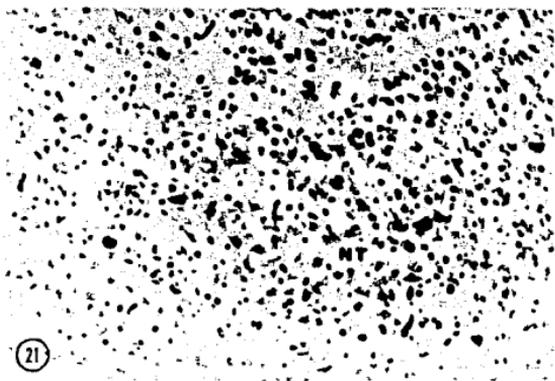
14

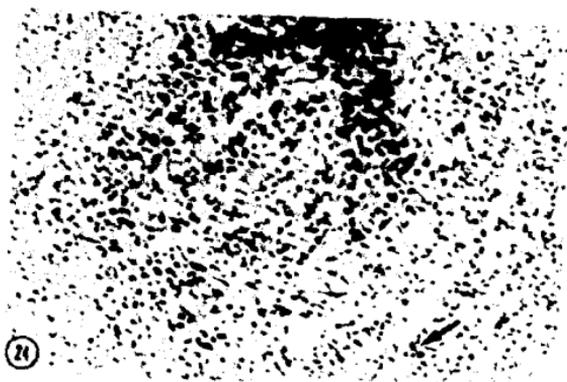
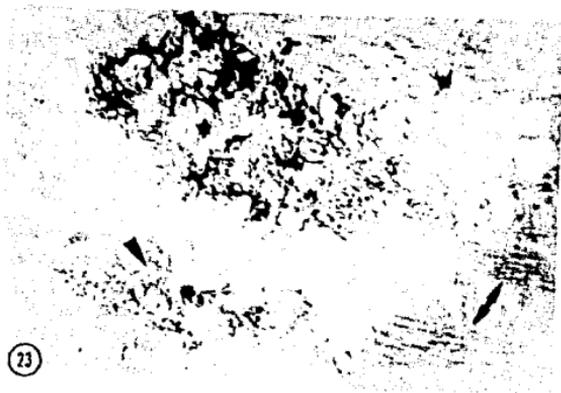


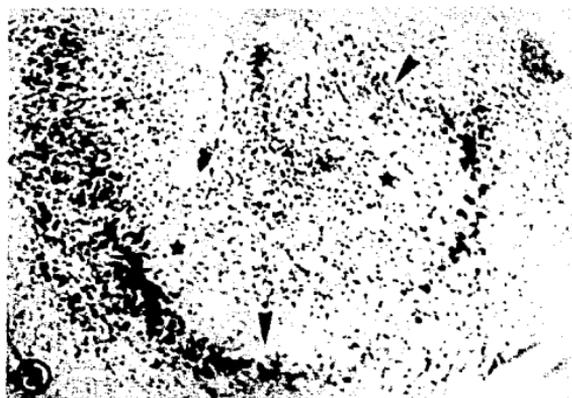
15





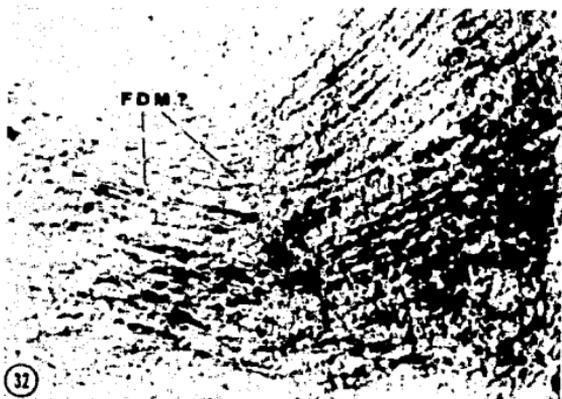












7.0 DISCUSION Y CONCLUSION.

El presente trabajo se enfocó a conocer los posibles cambios o alteraciones estructurales en el encéfalo fetal de ratas, porque primeramente se ha descrito en la literatura estudios aislados de los efectos teratológicos del alcoholismo materno (Abel, 1981; Hariap, 1980), así como de algunos solventes (Eskenzi, 1988; Lindbohm, 1990), y en sólo dos se habla del cinergismo del alcohol aunado a un solvente (a nivel hematopoyético y sanguíneo solamente), (Baarson, 1982; Wallen, 1984); sin embargo en la gran mayoría se involucra al hombre y raramente a la mujer (Friebig, 1989; Brender, 1990; Wrensch, 1990). Entonces como ya se había planteado en un principio en este trabajo, se deseaba conocer si existiría una embriofetopatía que fuera producida por la mezcla de dos tóxicos, que además son muy comunes en nuestro medio.

La estructura histológica del encéfalo de fetos de rata a los 21 días de gestación es aún primitiva, esto es, que está pobremente desarrollada. Se debe a que con excepción de algunos núcleos terminales o basales de células nerviosas, la gran mayoría de los elementos celulares son muy jóvenes, es decir, que apenas están diferenciados o que no han iniciado la maduración para presentar el aspecto neuronal típico, por lo que usualmente son referidos como "Neuroblastos". Aparecen entonces como masas celulares homogéneas en las distintas regiones del cerebro, cerebelo y la médula oblongada. Tanto en la corteza cerebral como en la cerebelosa, los neuroblastos se presentan como empalizadas, con una constante regularidad u homogeneidad en el número y distribución de sus células; aún no se organizan en capas, por lo que es fácilmente apreciable notar los cambios o alteraciones que ocurren en el tejido nervioso.

Como ya se mencionó en los resultados, los daños que se producen por la doble intoxicación (alcohol y thinner) en el encéfalo de los fetos, son la degradación y pérdida celular (neuroblástica), los cuales van produciendo huecos o espacios vacíos dejados por las células que fueron muriendo; y a la manera de ver, éstos sucedieron en pequeños grupos o conjuntos sin tener ninguna distinción en cuanto a región o capa del órgano afectado.

Los efectos producidos son debidos a que una gran cantidad de sustancias tóxicas o drogas que están presentes en la circulación materna, los cuales son capaces de atravesar la barrera placentaria y dirigirse hacia la corriente sanguínea fetal y una vez en la circulación, los tóxicos inician sus efectos nocivos en el organismo en desarrollo (Waltman, 1969). Aparentemente la placenta no retrasa de forma significativa la transferencia de

etanol no metabolizado. La tendencia del alcohol a permanecer más tiempo en los tejidos fetales que en la madre prolonga su capacidad nociva. La concentración de etanol no metabolizado en el feto es tanto más elevada cuanto más avanzada sea la etapa gestacional estudiada. El bajo nivel de etanol en el feto en la primera etapa de gestación puede ser un simple reflejo del metabolismo materno para dicho compuesto. Sin embargo, la elevada cantidad de etanol no metabolizado en la última etapa de gestación parece indicar que dicho compuesto sea menos significativo en el desarrollo embrionario inicial (Idanpaan-Heikka, 1971).

Se ha descrito en la literatura, que las alteraciones producidas por alcoholismo pueden manifestarse como pre y postnatalmente en todo el organismo, siendo el alcohol la causa de una embriofetopatía (Jones, 1973). El retraso en el crecimiento intrauterino, es más factible como una consecuencia a la exposición prenatal al alcohol en muchos humanos y animales. El decremento en el crecimiento fetal es causado por el alcohol y no por sus componentes presentes en bebidas alcohólicas. La hipótesis más aceptada refiere que el alcohol retarda el crecimiento por vía hipoxia, ya que interfiere con procesos celulares que requieren oxígeno para una adecuada función, por ejemplo, transporte placentario y síntesis de proteínas, siendo en el tercer trimestre del embarazo cuando el alcohol produce gran impacto sobre el crecimiento fetal (Abel, 1985): En nuestro caso, se refiere, que lo esperado podrían ser malformaciones a nivel del encéfalo y cambios corporales (Wainwright, 1984; Abel, 1980-84), sin embargo en nuestro material no fue visto, a pesar de haber 2 tóxicos en circulación.

Esto podría deberse a que las sustancias juntas (alcohol-thinner) tuvieron otro mecanismo de acción teratológica, quizás más o menos específica o reducida, o simplemente a que la cantidad de alcohol era menor a la reportada por estos autores. Algo importante de mencionar, es que los fetos de las ratas tratadas presentaron una notoria variación en la talla con respecto a los testigos; al respecto Abel en 1981, reporta que hay retardo en el crecimiento prenatal por exposición alcohólica en útero con disminución de peso, lo que probablemente se deba a las acciones metabólicas del alcohol, ya que 1 gramo de éste proporciona 7.1 calorías lo que representa un "vacío calórico" ya que no provee de otros nutrientes, pero como se cumple con el requerimiento calórico se provoca que se consuma menos alimento.

Ahora bien, con respecto al tipo de lesiones o alteraciones histológicas producidas en el tejido nervioso del material estudiado, coinciden con lo reportado por Barnes, 1981 y West, 1983; quienes además determinan que el etanol produce efectos

en el cerebro, que no nada más aquellos que afectan el desarrollo de las capas de la corteza, sino que también se incluyen distorsiones en la organización del sistema neuronal, así como también de un retraso en la mielinización de la corteza y de los ganglios basales (Chernoff, 1975), siendo similar a lo reportado en este trabajo, ya que se vió que aparecen tractos de fibras poco densos, sus trayectos se ven discontinuos y muy poco compactos, probablemente se deba a una disminución de fibras (por destrucción neuronal) o bien a la no mielinización (por alteración de oligodendrocitos) o por retardo en la formación de la mielina.

En cuanto a los cambios estructurales ocasionados por solventes industriales que son utilizados como "inhalantes", tenemos que no hay reportes específicos a nivel embriohistopatológicos de estos productos. Los que se revisaron describen alteraciones histopatológicas en individuos adultos (incluyendo animales y seres humanos) como los trabajos de Barroso y Romero, 1988.

Recientemente se han publicado en revistas especializadas, trabajos que hablan de los efectos paternos o influencia materna de individuos expuestos a solventes, cuya repercusión se manifiesta por una incidencia de abortos y alteraciones cromosómicas, siendo éstas como las que se dan por aberraciones (Kissling y Speck, 1987) y otras por el incremento en el intercambio de cromátidas hermanas (Kelsey, et.al., 1989).

Parece existir una relación entre la afinidad conductual por un psicofármaco y el grado de desarrollo ontogénico del cerebro. Por ahora, son pocos los autores que han tomado en cuenta este factor y han realizado sus experimentos en animales jóvenes, falta información de cómo será un animal o un hombre adulto cuando ha inhalado solventes diariamente desde temprana edad. Existen otros tantos reportes que mencionan lesiones ocasionadas por disolventes orgánicos, venenos industriales y otros similares, que describen alteraciones encefálicas diversas como son el aplanamiento de las circunvoluciones, deformaciones cerebrales y medulares (Chernoff, 1975); alteraciones morfológicas de las células de Purkinje (Meyner, 1955); alteraciones en neuronas cerebrales que suelen ser intensas y permanentes sobre todo las del hipocampo (Coggeshall, 1958).

Ahora que en cuanto a nivel embriológico se mencionan una serie de sustancias diferentes a los solventes o inhalantes, que producen lesiones consistentes en cambios patológicos en el neuroepitelio germinal y que consisten generalmente en degeneraciones celulares (Langman y Cardelli, 1973). Sólo que esto no se llegó a producir en nuestros animales porque los órganos nerviosos y el

tejido que los forman mostraban un gran desarrollo general, y sólo son vistas las zonas de atrofia y de desintegración celular. Para el tema que se desarrolló, se revisaron dos trabajos en los que se analizan los efectos conjugados de la ingestión de alcohol y la inhalación de solventes orgánicos haciendo entonces referencias de la influencia de la mezcla de alcohol-benceno, y de la cinética del tolueno-alcohol (Baarson, 1982 y Wallen, 1984 respectivamente). Los cuales nos permitieron hacer una correlación con nuestro modelo, los efectos producidos por estas dos sustancias, determinando que se genera una potencialidad del daño que cualquiera de las dos sustancias puede producir en el organismo. Por lo que en este material se pudo determinar que los cambios observados son similares para las dos condiciones de intoxicación, ya sea con alcohol o con thinner.

De haber continuado los fetos con su desarrollo, es decir, dejándolos nacer y seguir su vida postnatal, seguramente habrían manifestado alteraciones orgánicas funcionales y conductuales de importancia, y desde el punto de vista neurológico habrían sido de tipo motor, sensitivo y hasta de la regulación de funciones vegetativas, como las referidas por Abel, 1983 y Grant, 1983.

Por lo que finalmente podemos concluir lo siguiente:

1º El alcohol y el thinner son sustancias conocidas como neurotrópicas, por lo que a altas dosis o a exposiciones repetidas y prolongadas, producen efectos citotóxicos sobre el tejido nervioso, originando alteraciones morfo-funcionales e incluso la destrucción celular.

2º La atrofia celular observada es en dos formas principales, una por degeneración citoplásmica con picnosis y la otra por hialinización hasta la desintegración completa.

3º Comparando los hallazgos con los de la intoxicación etílica aislada o con los cambios debidos solamente a la inhalación de solventes (thinner), se observa que el daño ocasionado por la doble intoxicación al tejido nervioso en formación es similar al presente en las otras dos condiciones.

B.O B I B L I O G R A F I A .

ABEL, E. L. (1980): Procedural Considerations in Evaluating Prenatal Effects of Alcohol in Animal. Neurobehavioral Toxicology. New York, U.S.A. 2: 167-174.

ABEL, E. L. (1981): Prenatal Exposure to Beer, Wine, Whiskey and Ethanol: Effects on Postnatal Growth and Food and Water Consumption. Neurobehavioral Toxicology and Teratology. 3: 49-51.

ABEL, E. L. (1981): Behavioral Teratology of Alcoholic Beverages Compared to Ethanol. Neurobehavioral Toxicology and Teratology. 3: 339-342.

ABEL, E. L. (1981): Exposure of Rats to Alcohol in Utero Alters Drug Sensitivity in Adulthood. Science. 212: 1531-1533.

ABEL, E. L., DINTCHEFF, B. A., BUSH, R. (1981): Effects of Beer, Wine, Whiskey and Ethanol on Pregnant Rats and Their Offspring. Teratology. 23: 217-222.

ABEL, E. L. (1981): Behavioral Teratology of Alcohol. Psychological Bulletin. 22: 564-581.

ABEL, E. L. (1981): Prenatal Effects of Beverage of Alcohol on Fetal Growth. Prog. Biochem. Pharmacol. 18: 111-114.

ABEL, E. L. (1983): In Utero Alcohol Exposure Functional and Structural Brain Damage. Neurobehavioral Toxicology and Teratology. 5: 363-366.

ABEL, E. L. (1985): Prenatal Effects of Beverage Alcohol on Growth: A Brief Overview. Federation Proc. 44: 2318-2322.

ABEL, E. L., DINTCHEFF, B. A. (1985): Factors Affecting the Outcome of Maternal Alcohol Exposure: II. Maternal Age. Neurobehavioral Toxicology and Teratology. 7: 263-266.

AGAMS, E., SPENCER, H. C., ROWE, V. K., MCCOLLISTER, D. D., IRISH, D. D. (1952): Vapor Toxicity of Carbon Tetrachloride by Experiments on Laboratory Animals. Arch. Indust. Hyg. 6: 50-56.

ADHAMI, H., NOACK, W. (1975): Histological Effect of 6-mercaptopurine on the Fetal Rat Central Nervous System: A Light-microscopic Study. Teratology. 11: 297-312.

AKSDY, M., et.al. (1972): Acute Leukemia due to Chronic Exposure to Benzene. Am. J. Med. 52: 160-162.

ANDERSEN, P., KAADA, B. R. (1953): The Electroencephalogram in

Poisonings by Laquer (Thinner) (Butil Acetato and Toluene). Act. Pharmacol. 9: 125-130.

ARANY, C., O'SHEA, W. J., HALDER, C. A., HOLDSWORTH, C., COCKRELL, B. Y. (1986): Absence of Hydrocarbon-induced Neuropathy in Rats Exposed Subchronically to Volatile Hydrocarbon Mixtures Pertinent to Gasoline. Toxicol. Ind. Health. Jul; 2(1): 85-98.

ASHLEY, M. J. (1982): Alcohol Consumption Ischemic Heart Disease. And Cerebrovascular Disease. An. Epidemiological Perspective. J. S. Alcohol. 43(9): 869-882.

AVIADO, D. M. (1977). Farmacología de los Inhalantes de Abuso. Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales. Primer Simposio Internacional. Ed. Trillas. México. pp. 15-22.

BAARSON, K. A., SNYDER, C. A., GREEN, J. D., SELLAKUMAR, A., GOLDTEN, B. D., ALBERT, R. E. (1982): The Hematopoietic Effects of Inhaled Benzene on Peripheral Blood, Bone Marrow, and Spleen Cells are Increased by Ingested Ethanol. Toxicol. Appl. Pharmacol. 64: 393-404.

BAKER, A. B., TICHY, R. Y. (1953): The Effect of Organic Solvents and Industrial Poisoning on the Central Nervous System. A Research Ner & Ment Proc. 32: 475-505.

BARNES, D. E., WALKER, D. W. (1981): Prenatal Ethanol Exposure Permanently Reduces the Number of Pyramidal Neurons in Rat Hippocampus. Dev. Brain. Res. 1: 333-340.

BARROSO-MOGUEL, R. (1976): Alteraciones Morfológicas Producidas por Inhalantes. Cuad. Cientif. CEMEF. México. 2: 97-106.

BARROSO-MOGUEL, R., AZNAR, T., VAZQUEZ, E. (1980): Lesiones Microscópicas Cerebelosas en Humanos, Gatos y Ratas, Producidas por Tiner y Tolueno. Cuad. Científicos. CEMESAN. México. 12: 137-167.

BARROSO-MOGUEL, R., ROMERO-DIAZ, V. (1988). Thinner: Inhalación y Consecuencias. Fundación de Investigaciones Sociales. A. C. México. 200 pp.

BAUER-MOFFETTS, C., ALTMAN, J. (1978): The Effect of Ethanol Chronically Administered to Prewaning Rats on Cerebellum are Development: A Morphological Study. Brain Res. 119: 249-268.

BAYER, S. A. (1984): Neurogenesis in the Rat Neostriatum. Int. J. Devl. Neuroscience. 2(2): 163-175.

BEAUDION, A. R. (1985): The Embriotoxicity of Glissypol. Teratology. 32: 252-257.

BELSASSO, G., ROSENKRANZ, R. (1972): Incidencia del Uso del Tabaco, Alcohol y Drogas Psicotr6picas (Marihuana, Sustancias Volátiles, Barbit6dicos, Estimulantes, Tranquilizantes, Opiáceos, Sustancias Alucinógenas) en Obreros de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México. Reporte Preliminar. Rev. Inst. Nal. Neurol. México. 6: 1-19.

BORGES, S., LEWIS, P. D. (1982): A Study of Alcohol Effects on the Brain During Gestation and Lactation. Teratology. 25: 283-289.

BRIAN, L. et.al. (1985): A Family Study of Familial Positive vs. Familial Negative Alcoholic. The Journal of Nervous and Mental Disease. 173(3): 175-177.

BRENDER, J. D.; SUAREZ, L. (1990): Paternal Occupation and Anencephaly. Am. J. Epidemiol. Mar; 131(3): 517-521.

BROWN, A. W., BRIELEY, J. B. (1968): The Nature Distribution and Earliest Stages of Anoxicischaemic Nerve Cell Damage in the Rat Brain as Defined by Optical Microscope. Br. J. Exp. Pathol. 49: 87-106.

BROWN, A. W. (1977): Structural Abnormalities in Neurons. J. Clin. Pathol. 11: 155-169.

BROWN, A. W., ALDRIGE, W. N., STEET, B. W., VERSCHOLE, R. D. (1979): The Behavioral and Neuropathologic Sequelae of Intoxication by Trimethyltin Compounds in Rat. Am. J. Path. 97: 59-76.

BROWN, A. W., ALDRIGE, W. N., STEET, B. W. (1979): Selective Neuronal Destruction in Rat Brain Following Intoxication with Trimethyl Chloride. Proc. Br. Neuropathol. Soc. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 5: 83-88.

BRUNNER, R. L., MCLEAN, M., VORHEES, C. V., BUTCHER, R. E. (1978): A Comparison of Behavioral and Anatomical Measures of Hydroxyurea Induced Abnormalities. Teratology. 18: 379-384.

CAMPILLO, S. C., MEDINA, M. E. (1978): Evaluación de los Problemas y de los Programas de Investigación sobre el uso de Alcohol y Drogas (especialmente solventes) en México. Salud Pública e México. Epoca V. Vol. XX. No. 6 pp. 733-743.

CARRERA, J. M. (1981). Biología y Ecología Fetal. Salvat. Barcelona, España.

CASSELLS, B., WAINRIGTH, P., BLOM, K. (1987): Heredity and Alcohol-Induced Brain Anomalies: Effects of Alcohol on Anomalous Prenatal Development of the Corpus Callosum and Anterior Commissure in BALB/C and C57BL/6 Mice. Exp. Neurol. Mar.

95(3): 587-604.

CATLEY, D. et.al. (1981): Failure of Naxoline to Reserve Alcohol Intoxication. The Lancet. June 6: 1263.

CHERNDFF, G. F. (1975): A Mouse Model of the Fetal Alcohol Syndrome. Teratology. 11: 14.

CHERRY, N., HUTCHINS, H., PACE, T., WALDRON, H. A. (1985): Neurobehavioral Effects of Repeated Occupational Exposure to Toluene and Paint Solvents. Br. J. Ind. Med. May; 42(5): 291-300.

COGGESHALL, R. E., MAC.LEAN, P. D. (1958): Hippocampal Lesions Following Administration of 3-acetylpyridine. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 98: 687-689.

COHEN, S. (1973): The Volatile Solvents. Publ. Health. Rev. 11: 184-214.

COHEN, S. (1975): Glue Sniffing. J.A.M.A. 23; (6): 653-654.

COLES, C. D., FALER, A., SMITH, I. (1985): Neonatal Neurobehavioral Characteristics as Correlates of Maternal Alcohol Use During Gestation. Alcoholism. Clinical and Experimental Research. 9(5): 454-460.

COLLINS, E. L. et.al. (1985): Association of Alcoholism with Antisocial Personality an Urban Men. The Journal of Nervous and Mental Disease. 173 (3): 166-174.

COLOTLA, A. V., (1976): Modelos Experimentales del Alcoholismo. Enseñ. Inv. Psicol. 1 (2): 87-104.

COURI, D., MOHAMED, S., RAHMAN, M. S., HELAND, . B. (1976): Toxicity and Metabolism of Methyl n-Butyl Ketona. Amer. Ind. Hyg. Assoc. J. 37: 95-102.

COSTERO, I., BARROSO-MOGUEL, R. (1977). Alteraciones Encontradas en Gatos Intoxicados Experimentalmente en Inhalación de Solventes Industriales (Inhalación Voluntaria de Solventes Industriales). Trillas. México.

COSTERO, I., BARROSO-MOGUEL, R. (1978): Alteraciones Microscópicas encontradas en el Sistema Nervioso Central de Gatos y Patas Albinas, Relacionadas con la Intoxicación de Solventes Industriales. (Tolueno y thinner). Cuad. Cientif. CEMESAN. México. 8: 91-122.

CRAGG, B., PHILIPS, S. (1985): Natural Loss of Purkinje Cells During Development and Increased Loss With Alcohol. Brain Research. 325: 151-160.

COWAN, W. M. (1979): The Developmental of the Brain. *Sci. Am.* 241: 112-133.

DALE, O., NIELSEN, D., WESTGAARD, G., NIELSEN, G. (1983): Drug Metabolizing Enzymes in the Rat After Inhalation of Halothane and Enflurane. *J. Anaesth.* 55: 1217-1224.

DALLAS, C. E., BRUDKNER, J. V., MAEDGEN, K. L., WEIR, F. W. (1986): A Method for Direct Measurement of Sistemic Uptake and Elimination of Volatile Organics in Small Animals. *J.Pharmacol. Method. Nov;* 16(3): 239-250.

DDNE, A. K. (1983): Intoxicación Alcohólica Aguda. *Trib. Med.* 5: 14-18.

EDMONSON, H. A. (1980): Pathology of Alcoholism. *Am. J. Clin. Pathol.* 74 (11): 725-742.

ESKENAZI, B; GAYLORD, L; BRACKEN, M. B; BROWN, D. (1988): In Utero Exposure to Organic Solvents and Human Neurodevelopment. *Dev. Med. Chile Neurol.* 30(4): 492-450.

FABREGUES, I., FERRER, I., GAIRI, J. M., CAHUANA, A., GINER, P. (1985): Effects of Prenatal Exposure to Ethanol on the Maturation of the Pyramidal Neurons in the Guinea-Pig: A quantitative Golgi Study. *Neuropathology and Applied Neurobiology.* 11: 291-298.

FERNANDEZ-GUARDIOLA, A., CONTRERAS, M. C., GONZALEZ-ESTRADA, T., CONDES, M., PAZ, C. (1976): Cambios en la Actividad Multiunitaria del Sistema Cerebeloso en el Gato Producidas por tiner y el Delta 9-TCH. *Cuadernos Científicos. CEMEF.* 5: 53-69.

FILSER, J. G., BOLT, H. M. (1983): Inhalation Pharmacokinetics Based on Gas Uptake Studies. IV. The Endogenous Producto of Volatile Compounds. *Arch. Toxicol.* Feb; 52 (2): 123-133.

FREEMAN, J. J., HAYES, E. P. (1985): Acetone Potentiation of Acute Acetonitrile Toxicity in Rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health.* 15: 609-621.

FROSTLING, H., HOFF, A., JACOBSON, S., PRAFFLI, P., VAINIOTALO, S., ZITTING, A. (1984): Analytical, Occupational and Toxicology Aspects of the Degradation Products of Polypropylene Plastics. *Scand. J. Work. Environ. Health.* Jun; 10 (3): 163-169.

GALVEZ, G. J. (1970). *Biología del Desarrollo. Fundamentos de Embriología.* Editorial ESPAXS. Barcelona. 390 pp.

GAMBERALE, F. (1985): Use of Behavioral Performance Tests in the Assessment of Solven Toxicity. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 11 suppl. 1: 65-74.

GARCIA-ESTRADA, J; RODRIGUEZ-SEGURA; GARZON, P. (1988): Cerebral Cortex and Body Growth Development of Progeny of Rats Exposed to Thinner and Turpentine Inhalation. Gen. Pharmacol. 19 (3): 467-470.

GELLMAN, V. (1968): Glue Sniffing Among Winnipeg School Children. Canad. Med. Assoc. J. 98: 411-413.

GLDWA, J. R., DEWEESE, J., NATALE, M. E., HOLLAND, J. J., DEWS, P. B. (1986): Behavioral Toxicology of Volatile Organic Solvents. I. Methods: Acute Effects of Toluene. J. Environ. Pathol. Oncol. May-Aug; 6 (5-6): 153-168.

GRAHAM, J. A. et.al. (1981): Painters Palsy: A Difficult case of Lead Poisoning. The Lancet. 2 (8256): 1157-1160.

GRANT, K. A., CHOI, E. Y., SAMSON, H. H. (1983): Neonatal Ethanol Exposure: Effects on Adult Behavior and Brain Growth Parameters. Pharmacol. Biochem. Behav. 18 (suppl. 1): 331-336.

GREENBURG, L., MAYNERS, D. M., HIMAN, H., MOSKOWITZ, S. (1942): The Effects of Exposure to Toluene in Industry. JAMA. 18: 573-578.

GREGORIOS, J. B., MOZES, L. W., NOREMBERG, L. B., NOREMBERG, M. D. (1985): Morphologic Effects of Ammonia on Primary Astrocyte Cultures. I. Light Microscopic Studies. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. July; 44(4): 397-403.

GREGORIOS, J. B., MOZES, L. W., NOREMBERG, M. D. (1985): Morphologic Effects of Ammonia on Primary Astrocyte Cultures. II. Electron Microscopic Studies. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. July; 44(4): 404-414.

GOAD, P. T. et.al. (1984): The Role of Maternal Diet in the Developmental. Toxicology and Applied Pharmacology. 73: 256-267.

GUZMAN, F. C. (1974): Modificaciones de la Conducta Social y de la Actividad Cerebral Producidas por los Solventes Inhalantes. Presentados en la VII Reunión de la AMEFAR. Abril. México.

HAALBLOM, J. R., DEENSTRA, H., STRUYVENBERG, A. (1985): Hypokalaemia Induced by Inhalation of Fenoterol. The Lancet. May; 18 Vol. 1 No. 8438. 1125-1127.

HAMMER, R. P., SHEIBEL, A. B. (1981): Morphologic Evidence for a Delay or Neuronal Maturation in Fetal Alcohol Exposure. Experimental Neurology. 74: 587-596.

HARLAP, S., SHIAND, P. H. (1980): Alcohol, Smoking and Incidence of Spontaneous Abortions in the First and Second Trimester. Lancet. 173-176.

HERKEN, R., MERKER, H. J., KROWKE, R. (1978): Investigation of the Effects of Hydroxyurea on the Cell Cycle and the Development of Necrosis in the Embryonic CNS on Mice. *Teratology*. 18: 103-118.

IDANPAAN-HEIKKILA, J. E. (1971): Placental Transfer of C 14-Ethanol. *Am. J. Obstet.* 110: 526.

ISAACSON, L. G; TAYLOR, D; H: (1989): Maternal Exposure to 1,1,2-Trichloroethylene Affects Myelin in the Hippocampal Formation of the Developing Rat.

JOHNSON, J. M., THOMPSON, D. J., HOGGERTY, G. C., DYKE, I. L., LOWER, C. E. (1985): The Effect of Prenatal Procarbazine Treatment on Brain Development in the Rat. *Teratology*. 32: 203-212.

JONES, K. L., SMITH, S. W., VILELAND, C. N., STREIBUTH, A. P. (1973): Pattern of Malformation in Offspring of Chronic Alcoholic Woman. *Lancet*. 1: 1267-1271.

JONES, K. L., SMITH, D. W. (1973): Recognition of the Fetal Alcohol Syndrome in Early Infancy. *Lancet*. 2: 999-1001.

JOUGLARD, J., VINCENT, V. (1971): Les Indices Pulmonaires des Ingestions de Solvants. *Marseille Med.* 108: 696-706.

KISSLING, M., SPECK, B. (1987): Chromosome Aberrations in Experimental Benzene Intoxication. *Helv. Med. Acta.* 36: 59-66.

KELSEY, K. T.; WIENCHE, J. K.; LITTLE, F. F.; BAKER, Jr.; Little J. B.; (1989): Sister Chromatid exchange in pinters recently exposed to solvents. *Environ Res.* 50 (2): 248-255.

KNOX, W. J., NELS J. R. (1966): Permanent Encephalopathy from Toluene Inhalation. *New. Eng. J. Med.* 275: 1494-1496.

KORDBKIN, R., ASBURY, A. K., SUMMER, A. J., NIELSEN, S. L. (1975): Gieu-Sniffing Neuropathy. *Arch. Neurol.* 32: 158-162.

KRASAVAGEK, W. J., KATZ, G. (1985): Developmental Toxicity of Ethylene Glycol Monopropyl Ether in the Rat. *Teratology*. 32: 93-102.

KRONICK, J. B. (1976): Teratogenic Effects of Ethyl Alcohol Administered to Pregnant Mice. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 24: 676-680.

LANIC, H. W. (1971): Fish Phenotype in a Offspring of an Alcoholic Mother. *Exp. Zool.* 177: 51.

LANGMAN, J., Cardell, E. L. (1977): Cell Degeneration and

Recovery of the Fetal Mammalian Brain After a Chemical Insult. Teratology. 16: 15-30.

LEE, M., WAKABAYASHI, K. (1985): Hormonal Changes in Rats Consuming Alcohol Prior to and During Gestation. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 5: 417-420.

LEMDINE, P., HARROUSSEAU, H., BORTEYRD, J. P. (1968). Les Enfants de Parents Alcooliques: Anomalies Observées a Propos de 127 Cas. Quest. Med. 25: 447-462.

LINDBOHM, M.L.; TASKINEN, H.; SALLMEN, M.; HEMMINKI, K: (1990): Spontaneous Abortions Among Women Exposed to Organic Solvents. Am. J. Ind. Med. 17(4): 449-463.

LOPEZ, A. L. (1983). Anatomía Funcional del Sistema Nervioso. Editorial LIMUSA, México. 784 pp.

LORENZANA-JIMENEZ, M. (1986): Alteraciones Neurológicas y Conductuales por la Inhalación de Thinner y Cementos Adhesivos. Gaceta U.N.A.M., Ba. ep. Vol. II No. 70 Oct. pp. 10-12, 30.

MADDEN, J. S. (1986). Alcoholismo y Farmacodependencia. El Manual Moderno. S. A. Ia. Ed. México. 351 pp.

MANN, L. I., BHAKTHAVATHSALAN, A., LIU, M., MAKAWSKI, P. (1975): Effect of Alcohol on Fetal Cerebral Function and Metabolism. Am. J. Obstet. Gynecol. 122 (7): 845-851.

MASSENGALE, D. N., GLASER, H. H., LELIEVRE, R. E., DODDS, J. B., KLOCK, M. E. (1963): Physical and Psychological Factors in Glue Sniffing. N. Eng. J. Med. 169: 1340-1344.

MAUGH, T. H. (1981): Fetal Alcohol Advisory Debatd. Sci. 214: 642-645.

MEYNER, D. (1955): Recherches Experimentales Sur la Toxicité des Tetralcoy Stamanes Symétriques. Thesis, Faculté de Science Université Toulouse.

MOESCHLIN, S., SPECK, B. (1967): Experimental Studies on the Mechanism of Benzene on the Bone Marrow. Acta Haemat. 38: 104-111.

MOHAMED, S. A., NATHANIEL, E. J. H., NATHANIEL, D. R., SNELL, L. (1987): Altered Purkinje Cell Maturation in Rats Exposed Prenatally to Ethanol. II. Synaptology. Exp. Neurol. July, 97 (1): 53-69.

MOHAMED, S. A., NATHANIEL, E. J. H., NATHANIEL, D. R., SNELL, L. (1987): Altered Purkinje Cell Maturation in Rats Exposed Prenatally to Ethanol. I. Citology. Exp. Neurol. July, 97 (1): 35-52.

MOIRA CHANG-YOUNG, M. (1984): The Effects of Age, Smoking and Alcohol on Routine Laboratory Test. *J. Clin. Pathol.* 75 (3): 320-326.

MOLINA, P. V., SANCHEZ, M. L. (1982): El Alcoholismo en México. I. Patología. Fundación de Investigaciones Sociales. México. 107-120.

MURRAY, R. F., MATVISKY, A. G. (1971): The Metabolism of Ethyl-Alcohol. *Sci.* 171: 71.

NEEDHAM, P. (1980): Acetaldehyde and the Alcoholic. *The Lancet.* 1 (8172): 825.

NELSON, B. K. (1986): Development Neurotoxicology of in Utero Exposure to Industrial Solvents in Experimental Animals. *Neurotoxicology.* 7 (2): 441-447.

NICHOLAS, A. A., LAWRENCE, W. H., AUTIAN, J. (1979): Embriotoxicity and Fetotoxicity from Maternal Inhalation of Methylmethacrilato Monomer in Rat. *Toxicol. and Pharmacol.* 50: 415-45B.

DISUND, J. F., FJORDEN, A. E., MORLAND, J. (1978): Is Moderate Ethanol Consumption Teratogenic in the Rat? *Act. Pharmacol. et. Toxicol.* 43: 145-155.

PAPARA-NICHOLSON, D., TELFORD, R. (1957): Effects of Alcohol on Reproduction and Fetal Development in the Guinea Pig. *Anat. Rec.* 127-43B.

PEIFFER, J., MAJEWSKI, F., FISHBACK, H., BIERICH, J., VOLK, B. (1979): Alcohol Embryo and Fetopathy: Neuropathology of Three Children and Three Fetous. *J. Neurol. Sci.* 41: 125-137.

PEREZ, T. R. (1982): Patología del Alcoholismo. Ed. Trillas. México. 49-73.

PETERSON, J. E., JAGO, M. V. (1980): Comparison of the Toxic Effects of Dehydroheliotridine in Pregnats Rats and Their Embryos. *Journal Pathology.* 131: 329-335.

PIERCE, D. F., WEST, J. R. (1986): Blood Alcohol Concentration: A Critical Factor for Producing Fetal Alcohol Effects. *Alcohol.* 3: 269-272.

PILSTROM, ., KLESSING, K. H. (1967): Alcohol Problems a Report by the Cooperative Commission on the Study of Alcoholism. *Acta. Pharmacol. Toxicol.* 25: 225.

PORTA, E. A., GOMEZ-DUMM, A. L. (1980): A New Experimental Approach in the Chronic Alcoholism.- I. Effects of High Alcohol

Intake in Rats Feed a Commercial Laboratory Diet. Lab. Inv 18 (4): 352-364.

PRICE, C. J., TYL, R. W., MARKS, T. A., PASCHKE, L. Y., LECOUX, T. A., REEL, J. R. (1985): Teratologic and Postnatal Evaluation of Aniline Hydrochloride in the Fisher 344 Rat. Toxicology and Applied Pharmacology. 77: 465-478.

PROFFING, P. (1983): Pharmacogenetics of Alcohol and its Central Nervous System Effects. A Digest. Neuropharma. 22(4): 559-561.

PYTAKOWITZ, S. et.al. (1980): Teratogenic Effects of Alcohol in Humans and Laboratory Animals. Science. 209: 353-361.

RAWAT, A. K. (1980): Biochemical Aspects of Neuroteratogenic Effects of Ethanol. Neurobehav. Toxicol. 2: 259-265.

REYES, E., RIVERA, J. H., SALAND, L. C., MURRAY, H. M. (1983): Effects of Maternal Administration of Alcohol Fetal Brain Developmental. Neurobehav. Toxicol. Teratol. 5: 263-267.

RILEY, J. M., WALKER, D. W. (1978): Morphological Alterations in Hippocampus After Long-term Alcohol Consumption in Mice. Sci. 201: 646-648.

RODIER, P. M. (1977): Correlations Between Prenatally Induced Alterations in CNS Populations and Postnatal Function. Teratology. 16: 235-246.

ROMERO-DIAZ, V. J., CONTRERAS-PEREZ, C., et.al. (1986): Estudio Experimental de las Alteraciones Morfológicas Producidas por la Ingestión de Alcohol e Inhalación de Thinner en la Rata Macho y sus Efectos en la Reproducción. En Archivos de Biologías de Campo, Fac. de Ciencias U.N.A.M. pp 1-84.

ROMERO-DIAZ, V. J., CONTRERAS-PEREZ, C., et.al. (1987): Estudio Experimental de las Alteraciones Morfológicas Producidas por la Ingestión de Alcohol e Inhalación de Thinner en la Rata Hembra y sus Efectos en la Reproducción. En Archivos de Biologías de Campo, Fac. de Ciencias. U.N.A.M. pp. 1-120.

ROUSAVILLE, B. J., WEISSMAN, M. M., WILBERT, C., KLEBER, H. D. (1983): Identifying Alcoholism in Treated Opiate Addicts. Am. J. Psychiatry. 140 (6): 764-766.

RUPPERT, F. H., DEAN, K. F., REITER, L. W. (1987): Comparative Developmental Toxicity of Triethyltin Using Split-litter and Whole-litter Dosing. J. Toxicol. Environ. Hlth. 12: 73-87.

RUPPERT, F. H., DEAN, K. F., REITER, L. W. (1984): Neurobehavioral Toxicity of Triethyltin in Rats as a Function of Age at Postnatal Exposure. Neurotoxicology. 5(4): 9-22.

SALINAS DE VALLE, O. (1976): Estudio Naturalístico Sobre el Fenómeno del Uso de Inhalantes en la Ciudad de México. I. Simposio Internacional sobre Inhalación Deliberada de Disolventes Industriales. México, O. F. Pág. 56

SANDER, S., AMELS, D. (1971): Rev. Rournanie Embryol. Cytol. 5:51, Citado por Jones, K. L.

SAMSON, H. H., GRANT, K. A. (1983): Ethanol Induced Microcephaly in the Neonatal Rat: Relation of Dose. Alcohol. Clin. Exp. Res. 7: 120.

SARNAT, H. B., NETSKY, M. G. (1975). Evolución del Sistema Nervioso. Hermann Blume Ediciones. 1a. ed. Madrid, España. 408 pp.

SCOTT, W. J; FRADKIN, R; WITTFHDT, W; NAN, H: (1989): Teratologic Potential of 2-metoxxyethanol and Transplacental Distribution of its Metabolite, 2-metoxxyacetic Acid. In non-Human Primates. Teratology. 39(4): 363-373.

SHADE, J. P., FORD, D. H. (1976). Neurología Básica. Una Introducción a la Estructura y Función del Sistema Nervioso. Ed. El Manual Moderno, S. A. México. 270 pp.

SCHIMER, R. E., SPINGER, K. L., PHELPS, D. W., PELROY, R. A., MAHLUM, D. D. (1985): Variation of Composition with Particle Size in Coal Liquid Aerosols Generated for Inhalation Toxicology Studies. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 46(1): 28-33.

SEPPALAINEN, A. M. (1985): Neurophysiological Aspects of the Toxicity of Organic Solvents. Scand. J. Work. Environ. Health. 11 supp. 1: 61-64.

SHAMI, G. S., WOLFF, K. R., HAHN, F. F., BROOKS, A. L., GRIFFITH, W. C. (1985): Early Cytokinetic and Morphological Response of Rat Lungs to Inhaled Benzo (a) pyrene, Gallium Oxide, and. SO2. Environmental Research. 37: 12-25.

SHAPIRO, S. (1971): Hormonal and Environmental Influences on Rat Brain Development and Behavior. en: Brain Development and Behavior. de M. B. Sterman, D. J. Mc. Girty y A. M. Adinolfi, eds. Nueva York y Londres: Academic Press. 307-334.

SHAPIRO, M. B., ROSMAN, N. P., KEMPER, T. L. (1984): Effects of Chronic Exposure to Alcohol on the Developing Brain. Neurobehavioural. Toxicology and Teratology. 6: 351-356.

SIES, H., BRIEGELLUS, R., WEFERS, H., MULLER, A., CADENAS, E. (1983): Cellular Redox Changes and Response to Drugs and Toxic Agents. Fundament. Appl. Toxicol. 3(4): 200-208.

SKODL, J., ROBINSON, J. L. (1963): Glue Sniffing. West. Med. 4: 192-196.

SPATZ, M., LAQUER, G. L. (1969): Transplacental Chemical Induction of Microencephaly in two Strains of Rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 129: 705-710.

SPENCER, P. S., SCHAMBURG, H. H. (1985): Organic Solvent Neurotoxicity. Fats and Research Needs. Scand. J. Work. Environ. Health. 11 suppl. 1: 53-60.

SUGIMOTO, K. (1973): Longitudinal Case Studies of Thinner Intoxication. Act. Crims. Japon. 39: 18-30.

SULIK, K. K., HONSTON, M. C., WEBB, M. A. (1981): Fetal Alcohol Syndrome: Embriogenesis in Mouse Model. Science. 214: 936-938.

SUZUKI, T., SHIMBO, S., NISHITANI, H., OGA, T., IMAMURA, T., IKEDA, M. (1974): Muscular Atrophy due to Glue Sniffing. Int. Arch. Arbeitsmed. 33: 115.123.

STOLTENBURG-DIDINGER, G., SPOHR, H. L. (1983): Fetal Alcohol Syndrome and Mental Retardation. Spine Distribution of Pyramidal Cells in Prenatal Alcohol-exposed Rat Cerebral Cortex; a Golgi Study. Developmental Brain Research. 11: 119-123.

STREISSGUTH, A. P., (1977): Maternal Drinking and the Outcome Pregnancy: Implication of Child Mental Health. Am. J. Orthopsychiat. 47 (3): 422-431.

STREISSGUTH, A. P., LANDESMAN-DWYER, S., MARTIN, J: C:, AMITH, D. W. (1980): Teratogenic Effects of Alcohol in Humans and Laboratory Animals. Science. 209: 353-361.

TANAKA, H. S. et.al. (1985): Effects of Combinations of Maternal Agents on the Fetal Cerebrum in Rat-Ethanol of Caffeine with X-Irradiation in Utero. Brain Dev. 7: 10-20.

TASKINEN, H; ANTILLA, A; LINDBOHM, M. L; SALLEN, M; HEMMINKI, K; (1989): Spontaneous Abortions and Congenital Malformations Among the Wives of Men Occupationally Exposed to Organic Solvents. Scand. J. Work Environ. Health. Oct; 15(5): 345-352.

THYAGARAJAN, R., TICU, M. I. (1985): The Effects of In Vitro and In Vivo Ethanol Administration On 35 S t-Butylbicyclophosphothionate Binding in C57 Mice. Brain Research Bulletin. 15: 343-345.

TORREY, T. W. (1978). Morfogénesis de los Vertebrados. Ed. LIMUSA. México. 576 pp.

TRAHTI, H., AARAN, R. K., VAPAATALO, H. (1983): An Inhalation

Method for Testing the Toxicity of Volatile Compounds in Small Laboratory Animals. A Study on Short-term and Long-term Toluene Inhalation in Rats. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 3(6): 528-532.

TRIEBIG, G. (1989): Occupational Neurotoxicology of Organic Solvents and Solvent Mixtures. *Neurotoxicol. Teratol.* 11(6): 575-578.

VAN THIEL, D. H., GAVALIER, J., LESTER, R. (1974): Ethanol Inhibition of Vitamin A Metabolism in the Testes: Possible Mechanism for Sterility in Alcoholics. *Science.* 186: 941-942.

VELAZQUEZ, J. E. (1983): Aparato Digestivo y Alcoholismo. *Rev. Fac. Med. Méx.* pp. 18-28.

VERMITSU, N. (1986): Inhalation Pharmacokinetics of Carbon Tetrachloride in Rats Based on Arterial Blood: Inhaled Air Concentration Ratios. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 83(1): 20-29.

VERONESI, B., LIGNTON, A. W., SPENCER, P. S. (1984): A Tissue Culture Model of Methyl Ethyl Ketones Potentiation of n-Hexane Neurotoxicity. *Neurotoxicology.* 5(2): 43-52.

VERONESI, B. (1984): An Ultrastructural Study of Methyl Ethyl Ketones Effects on Cultured Nerve Tissues. *Neurotoxicology.* 5(4): 31-44.

VELASCO, F. M. (1981): Esa Enfermedad llamada Alcoholismo. Ed. Trillas. México. pp.33-41.

VOLK, B., MALETZ, J., TIEDEMANN, M., MALL, G., KLEIN, C., BEELET, H. H. (1981): Impaired Maturation of Purkinje Cells in the Fetal Alcohol Syndrome of the Rat. *Acta Neuropathol.* 54: 19-29.

VOLK, B. (1984): Cerebellar Histogenesis and Synaptic Maturation Following Pre and Postnatal Alcohol Administration. *Acta Neuropathol.* 65: 57-65.

WAINWRIGHT, P., FRITZ, G. (1985): Effect of Moderate Prenatal Ethanol Exposure on Postnatal Brain and Behavioral Development in BALB/C Mice. *Experimental Neurology.* 89: 237-249.

WAINWRIGHT, P., GAGNON, M. (1985): Moderate Prenatal Ethanol Exposure Interact With Strain in Affecting Brain Development in BALB/C Mice. *Experimental Neurology.* 8: 84-94.

WALLEN, M., MASLUND, P. H., NORDDVIST, M. B. (1984): The Effects of Ethanol on the Kinetics of Toluene in Man. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 76: 414-419.

WALTHAM, R., BOMURA, F., NIGRIN, G. (1969): Ethanol in Prevention of Hyperbilirrubinemia in the New Born. *Lancet*, 2: 1265.

WEBSTER, W., SHIMADA, M., LAGMAN, J. (1973): Effect of Fluorodeoxyuridine, Calcemid and Bromodeoxyuridine on Developing Neocortex of the Mouse. *Am. J. Anat.* 137: 67-85.

WEBSTER, W. S., WALSH, D. A., MC.EWEN, S. E., LIPSON, A. H. (1983): Some Teratogenic Properties of Ethanol and Acetaldehyde in C57BL/6J: Implications for the Study of the Fetal Alcohol Syndrome. *Teratology*, 27: 231-243.

WENGER, J. R. (1981): Ethanol Tolerance in the Rat is Learned. *Science*, 213: 575-576.

WEST, J., HODGES, C., BLACK, A. (1981): Prenatal Exposure to Ethanol Alters the Organization of Hippocampal Mossy Fibers in Rats. *Science*, 211: 957-959.

WEST, J. R., HODGES-SAVOLA, A. A. (1983): Permanent Hippocampal Mossy Fiber Hyper-Development Following Prenatal Ethanol Exposure. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 5: 139-150.

WILEY, R. A., TRAIFFER, G. J., FAROJAN, S., GAMMAL, L. M. (1984): Toxicity distribution Relationships Among 3-alkylfurans in Mouse Liver and Kidney. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 74(1): 1-9.

WOLF, M. A., RDWE, V. K. (1956): Toxicological Studies of Certain Anhydriated Benzene. *Arch. Ind. Health*, 14: 387-398.

WRENSCH, M; SWAN, S; LIPSCOMB, J; EPSTEM, D; FRENSTER, L; CLAXTON, K; MURPHY, F; J; SHUSTEMAN, D; NEUTRA, R; (1990): Pregnancy Outcomes in Women Potentially Exposed to Solvent-Contaminated Drinking Water in San Jose, California. *Am. J. Epidemiol. Feb*; 131(2): 283-300.

WRIGTH, J., PEARL, L. (1981): Knowledge and Experience of Young People Regarding Drug Abuse Between 1960-1979. *Brit. Med. J.* 282: 793-796.