



120  
24<sup>o</sup>  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

BIOLOGIA

"ESTUDIO HISTOPATOLOGICO DEL PULMON EN  
RATAS QUE INHALARON CRONICAMENTE  
BENCINA."

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

**B I O L O G A**

**P R E S E N T A**

**ROCIO SUSANA MENDEZ MARTINEZ**



DIRECTOR DE TESIS: VIKTOR JAVIER ROMERO DIAZ

FACULTAD DE CIENCIAS

CIUDAD UNIVERSITARIA MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

M. en C. Virginia Abrín Batule  
Jefe de la División de Estudios Profesionales de la  
Facultad de Ciencias  
Presente

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo de Tesis:

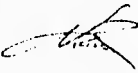
ESTUDIO HISTOPATOLOGICO DEL PULMON EN RATAS  
QUE INHALARON CRONICAMENTE BENCINA

realizado por ROCIO SUSANA MENDEZ MARTINEZ

con número de cuenta 8309203-7 , pasante de la carrera de BIOLOGIA

Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Atentamente

Director de Tesis M. EN C. VIKTOR JAVIER ROMERO DIAZ   
Propietario


Propietario M. en C. NA. DEL CARMEN URIBE ARANZABAL 

Propietario M. en C. JOSE TRUJILLO SANTA-ANA 

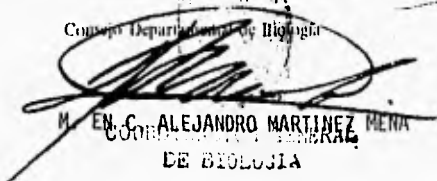
Suplente DRA. MARCELA ESPERANZA AGUILAR NORALES 

Suplente

FACULTAD DE CIENCIAS

BIOL. TERESA SOSA RODRIGUEZ 

Consejo Departamental de Biología

  
M. EN C. ALEJANDRO MARTINEZ MENA  
COORDINADOR GENERAL  
DE BIOLOGIA

Este trabajo fué realizado en el departamento de Anatomía de la facultad de Medicina, en coolaboración con el departamento de Neuropatología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, bajo la dirección de M. En C. Viktor Javier Romero Díaz.

*Este trabajo es dedicado a:*

*Mi Hija por ser el motor de mi vida.*

*Mis Padres por su gran amor y apoyo incondicional.*

*Mi abuelo por su sabiduría, cariño y por ser el pilar mas fuerte de mi vida.*

*Mis Hermanos por el cariño y apoyo que nos han dado especialmente a Rosario.*

*Viktor por su gran paciencia y apoyo.*

*Todos aquellos familiares, amigos y  
compañeros que me ayudaron a concluir  
este trabajo*

## RESUMEN.

Las sustancias químicas de uso industrial más frecuente son los disolventes orgánicos; son un grupo muy heterogéneo de compuestos cuyo empleo se ha convertido en un gran problema para la salud debido a sus efectos tóxicos; aunque en su mayoría se emplean como mezclas (siendo el caso del thinner), también se emplean en forma única o pura (como el xileno, tolueno, acetona, metanol y otros)

Los disolventes orgánicos, son compuestos altamente lipofílicos por lo que tienden a concentrarse en el tejido nervioso, existen evidencias experimentales y clínicas que demuestran como la exposición a estos compuestos puede provocar trastornos neurológicos, disfunciones y/o cambios estructurales en la piel, el aparato respiratorio, en la función hepática, renal y hematopoyética, etc. Estos daños pueden presentarse de dos formas: 1) por efectos agudos, los cuales se manifiestan de forma casi inmediata y 2) por un efecto crónico en donde el agente es acumulado en el organismo y su reacción se manifiesta tiempo después.

La bencina es una mezcla de hidrocarburos, está compuesta por carbono e hidrógeno, es un líquido incoloro de olor aromático y penetrante, con gran velocidad de evaporación, presenta una gran cantidad de isómeros como ligroína, éter de petróleo, espíritus minerales, nafta, gasolina blanca, disolvente de Stoddard, n-hexano. En cuanto a sus usos es empleada como disolvente de pinturas, hules, plástico, desengrasante, limpiador, en laboratorios se emplea para el mantenimiento de aparatos y en tintorerías como lavador en seco. Marbering A.(1990). y Polakowska B, (1989)., reportan que la intoxicación crónica con bencina provoca neuropatía periférica, encefalopatía y en algunos casos histéria. Exposiciones crónicas a los conocidos espíritus minerales provocan cáncer de prostata y pulmón, así como la presencia de linfoma de Hodkin.

Es por esto el gran interés de conocer los efectos producidos por este disolvente ya que como sustancia derivada de una mezcla de hidrocarburos, también puede producir lesiones estructurales en el pulmón de rata y así realizar un modelo experimental que permita conocer posiblemente sus consecuencias en personas que se encuentran expuestas voluntaria e involuntariamente a ésta.

Se emplearon 28 ratas Wistar con pesos aproximados de 200 grs., las cuales fueron divididas en un grupo control n=7 y tres grupos experimentales con 7 ratas cada uno, estas fueron expuestas a 52 partes por millón (ppm), 104 ppm y 155 ppm de bencina respectivamente denominándoseles grupo 1, 2 y 3. Se habituaron a una dieta de tortilla una semana antes de la intoxicación, y se mantuvieron en ciclos de luz-obscuridad constantes durante toda la fase de experimentación. Para la intoxicación se diseñó una cámara cerrada que consistía de 5 paredes de acrílico fijas y una tapa móvil a la cual se inyectaron los vapores de bencina a través de una manguera conectada a un tapón de hule y éste a su vez a un matrás que contenía la bencina.

La experimentación se llevó a cabo por un período de 6 semanas las 3 primeras 5 minutos dos veces al día y las 3 últimas 5 minutos una vez al día. Los animales control también fueron introducidos en la cámara y expuestos a un flujo de aire continuo sin contaminante, se realizaron tomas del peso corporal cada 8 días, para conocer si existía alguna variación significativa de éste, por la dieta y/o por el período de intoxicación.

Concluida la fase de experimentación los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico intraperitoneal (30mg/kg de peso) y perfundidos por vía intracardiaca con solución salina y formol al 10%. Una vez extraídos los pulmones fueron fijados, deshidratados e incluidos en parafina para ser cortados en secciones de 4 a 6 micras y teñidos con técnicas de rutina Hematoxilina-Eosina y Tricrónica de Masson; así como técnicas específicas Azul de Toluidina, Reacción de Perlss y método de Wilder para su posterior interpretación histológica por microscopía de luz.

Para determinar si existió una variación significativa en cuanto al peso corporal, se empleó la prueba de T de Student, concluyendo que no se observaron diferencias significativas tanto en el grupo control como en los grupos experimentales.

Los cambios estructurales en los tres grupos son muy similares pero gradualmente acentuados en cada uno. Presentan desorganización del tejido alveolar producido por dilatación o colapso de los sacos y alveólos pulmonares, necrosis, destrucción de las células de revestimiento y células adyacentes, presencia de infiltrado inflamatorio crónico, dilatación de los vasos sanguíneos (en donde algunos presentan una pared muy delgada y una cavidad muy amplia y otros se encuentran trombosados), presencia de acúmulos linfoides con diseminación de sus células, las cuales se entremezclan con células polimorfonucleares.

A medida que se incrementó la cantidad de bencina se presentaron áreas más amplias de lesiones, las cuales particularmente afectan y modifican la estructura normal del tejido pulmonar.

Aunque no se conoce con exactitud los efectos que puede tener este disolvente sobre la salud, su empleo debe realizarse tomando en cuenta el uso de medida de seguridad para las personas que se encuentran expuestas directa o indirectamente a éste.



## INDICE

	PAGINA
1.- ANTECEDENTES	1
2.- INTRODUCCION Y JUSTIFICACION	6
3.- OBJETIVOS E HIPOTESIS	13
4.- METODOLOGIA	15
5.- RESULTADOS	18
6.- CONCLUSIONES Y DISCUSION	34
7.- BIBLIOGRAFIA	36

## 1.- ANTECEDENTES

Las sustancias químicas de uso industrial más frecuentes son los conocidos disolventes orgánicos. Aunque la mayoría de estas sustancias son empleadas como mezclas, se trata de un grupo heterogéneo de compuestos, que se utilizan ampliamente como diluyentes (en pinturas, barnices y lacas), pegamentos (en la fabricación de calzado, guantes y piel en general, entre otros), combustibles (gasolina), imprentas, lavasecos y otros (Trueco M., y col 1988); los cuales se han convertido en un gran problema para la salud, debido a sus efectos tóxicos, efectos que se ven incrementados cuando la exposición es a una mezcla de estos disolventes lo que incrementa su toxicidad es decir, que tienen un efecto de sinergia entre ellos cuando están combinados.

El término disolventes orgánicos se refiere a aquellos líquidos orgánicos que el agua no puede disolver.

Los disolventes industriales se clasifican de la siguiente manera (Schmidt, 1989):

- 1) Hidrocarburos alifáticos y aromáticos.
- 2) Hidrocarburos halogenados.
- 3) Aldehídos.
- 4) Alcoholes.
- 5) Esteres.
- 6) Eteres.
- 7) Derivados del glicol.
- 8) Cetonas.

Estos compuestos son altamente lipofílicos y dado que el Sistema Nervioso Central es rico en tejido graso, tienden a concentrarse en el tejido nervioso. Por otra parte, existe evidencia experimental y clínica de que la exposición a dichos compuestos puede acarrear desde síntomas subjetivos de tipo afectivo o neurasténico hasta trastornos neurológicos y deficiencias intelectuales que en ocasiones pueden ser graves (Johnson B. L., 1987), la piel, el aparato respiratorio, la función hepática, renal, hematopoyética, así como el sistema nervioso pueden manifestar estas alteraciones, por la disfunción de estos órganos.

Los efectos que pueden causar estas sustancias se manifiestan de dos formas: 1) por la presencia de un efecto agudo, el cual se presenta de forma casi inmediata y 2) por un efecto crónico, en donde existe una suma del agente y no causa una reacción inmediata, sino que este es acumulado en el cuerpo y su reacción se presenta tiempo después. (Avido, D. M. 1976)

Los efectos agudos de los disolventes se han estudiado con mayor profundidad que los efectos crónicos; no obstante existen múltiples observaciones, algunas de ellas contradictorias. Probablemente esto sea un reflejo de la amplia variedad de sustancias que pueden ser inhaladas y los diferentes patrones de exposición que existen (Berriel y col. 1977). La intoxicación aguda de estas sustancias se caracteriza por la presencia de dolor de cabeza, disnea, náuseas y en casos severos por pérdida de la conciencia.

Observaciones clínicas y estudios epidemiológicos durante más de 15 años hacen suponer la hipótesis de que las exposiciones a largo plazo producen una encefalopatía crónica, caracterizada por fatiga crónica, pérdida de memoria y decremento de la habilidad de concentración por lo que se puede decir que existe una relación causal entre los solventes orgánicos y la persistencia de disturbios cognocitivos en el hombre (Hein, H.O., y col., 1990).

Los pintores expuestos a vapores provenientes de disolventes orgánicos, así como los que tienen contacto directo, por el uso regular de disolventes limpiadores, presentan un incremento en el número de linfomas, leucemias y mielomas múltiples, así como un incremento en la presencia de enfermedades como el cáncer de vejiga, esófago, pulmón, laringe, conductos biliares, hígado y leucemia aguda (Bethwaite, B.B., y col., 1990). Por otro lado, Levin y colaboradores 1979, describen cómo los trabajadores de la industria de la pintura y litografía presentan irritaciones primaria en la piel provocadas particularmente por los disolventes empleados en estas labores.

## 1.1 ALTERACIONES PROVOCADAS POR DIFERENTES DISOLVENTES

Trabajos epidemiológicos muestran que las personas expuestas por un período largo a los disolventes orgánicos presentan alteraciones, principalmente en el sistema nervioso central y periférico, los cuales se ven manifestados por alteraciones en la conducta, reactividad emocional y de las funciones cognocitivas, encefalopatías tóxicas similares a la enfermedad de Alzheimer o la de Pick (Nilson y col., 1990); estos daños son frecuentes y potencialmente graves ya que ciertas alteraciones pueden ser irreversibles como las, alteraciones a nivel de cromosomas.

Uno de los principales disolventes que ha sido estudiado en los últimos años es el benceno, respecto del cual Forni y col., en 1971 reportan que las exposiciones del benceno producen hemopatía y lesiones en la médula ósea, las cuales se manifiestan en las series de elementos sanguíneos, produciendo anemia, aberraciones cromosómicas, leucoporia en linfocitos y granulaciones citoplasmáticas, granulocitopenia y trombocitopenia (Albert A.L., 1989; Moszczynski, 1989) y en algunos casos, leucemia (Paci y col., 1989).

En cuanto al sistema nervioso se sabe que provoca pérdida de la conciencia, acción narcótica, hiperreflexia, hipertonia muscular e hiperactividad, a unque se ha reportado su efecto en otros órganos como son el bazo, hígado y riñones. Su límite de exposición es de 1 ppm. Es empleado como uno de los disolventes más comunes en la preparación del cemento y plásticos. La toxicidad del benceno en el ser humano es alrededor de 0.2 g/Kg de peso.

El tolueno es un disolvente con un alto grado de toxicidad el cual provoca síntomas mentales críticos, insuficiencia hepática, hepatomegalia (Grabki y col., 1986), irritación en la piel (Boman, 1989), depresión de la actividad motora, lentificación de ondas en el lóbulo temporal y presencia de espigas como consecuencia del adelgazamiento de la vaina de mielina, con acumulación de filamentos y pérdida de axones, polineuropatía periférica (Contreras y col., 1978). Una sola exposición en una concentración de 900 a 2700 ppm de tolueno por un periodo de 8 horas produce incremento de la cantidad del sueño de ondas lentas, prolonga el sueño paradójico y produce decremento de la vigilia. Exposiciones repetidas prolongan la latencia del sueño de ondas lentas y sueño paradójico, así como un incremento en la cantidad de vigilia (Arito y col., 1988)

Se ha observado un incremento en la frecuencia de abortos espontáneos en mujeres que se encuentran expuestas a tolueno (Paci y col., 1989). Su límite de exposición es de 100 ppm.

Personas que han muerto por intoxicaciones agudas de tolueno, se han encontrado hemorragias petequiales, sangre coagulada y congestión en todos los órganos. En muertes por intoxicación crónica se ha encontrado aplasia grave de la médula ósea, anemia, necrosis o degeneración grasa en corazón hígado y suprarrenales, así como hemorragias.

El tolueno es el ingrediente usual en el cemento y la toxicidad de éste en el hombre es al rededor de 0.5-1.0 g/Kg de peso.

El metanol es un disolvente que se caracteriza por la producción de metabolitos muy tóxicos en el cuerpo y su eliminación es muy lenta. Las exposiciones agudas causan manifestaciones clínicas similares a las del alcoholismo, excepto por la presencia de ceguera. Las exposiciones crónicas provocan cefalea, neuritis, temblores, decremento de la visión y ceguera, así como irritación de las mucosas nasal, faríngea y ocular.

Conforme se va aumentando el grado de intoxicación también se ve un aumento en la incoordinación motora, presencia de convulsiones, coma y en algunos casos puede provocar la muerte por parálisis respiratoria. En la sangre provoca hiperglobulemia con aumento de hemoglobina y leucocitos e hipertrofia de ganglios linfáticos.

En la autopsia de individuos intoxicados laboralmente con metanol se ha encontrado la presencia de hemorragias múltiples en la mucosa gastrointestinal y degeneración parenquimatosa en el hígado, donde puede producir áreas de necrosis ó degeneración grasa. Se presentan extensas áreas congestivas en los riñones y en el bazo, además de intensa congestión, se aprecia marcada cianosis (Blair, A y col., 1990).

El xileno actúa como depresor sobre el sistema nervioso central, además provoca irritación de la piel, conjuntivas y de las vías respiratorias, produciendo neumonitis (Albert, 1989). Taskinen y colaboradores (1989), reportaron que las mujeres que se encuentran expuestas a este disolvente, presentan un alto riesgo de tener complicaciones durante el embarazo y posiblemente la presencia de abortos espontáneos.

Se ha comprobado el poder tóxico de la gasolina, en personas expuestas por periodos largos, produce anemia hemolítica, púrpura, trombocitopenia y mielofibrosis (Eason y col., 1962); así como cáncer de estómago y de riñón (Siemiatycki, J. y col., 1987).

Estudios realizados sobre el efecto del thiner han demostrado que este actúa sobre el aprendizaje, la memoria, las facultades mentales, la conducta motora y social, el metabolismo hepático (Conterras y col., 1977) y en diversos órganos viscerales en general (Barroso M., 1975)

Barroso-Moguel y Romero-Díaz en 1988 demostraron como destrucción de las células nerviosas en forma difusa y progresiva en distintas regiones del cerebro, cerebelo y médula espinal, así como de fibras nerviosas periféricas, alteran la sensibilidad y los movimientos, produciendo lesiones irreversibles constituidas por neuropatías degenerativas.

Con respecto a la bencina, tenemos que es una mezcla de hidrocarburos, compuesta por carbono e hidrógeno, formada por unidades aromáticas y alifáticas (Fieser, 1966), constituida principalmente por xileno ( $C_8H_{10}$ ) y eumenos (Isopropil benceno  $C_9H_{12}$ ) (Finar 1974). Es un líquido incoloro de olor aromático y penetrante, con gran velocidad de evaporación. También es la fracción ligera de la destilación del petróleo, presenta una gran cantidad de sinonimias como son ligroina, éter de petróleo, espíritu minerales, nafta, gasolina blanca, disolvente de Stoddard, n-hexano.

Por sus características, la bencina es empleada como disolvente de pinturas, hule, plástico, desengrasante, limpiador (FINAR, 1974) y en laboratorios para mantenimiento de aparatos, así como combustible para calentar el termocauterío y en tintorerías se ha utilizado como lavador en seco.

Las nomenclaturas usadas para la definición de estas sustancias es vaga y requiere de ser más clara. Son compuestos de cadena larga en donde el rango es de C5 a C12 (MacNaught, M.H. y col., 1986). Estan compuestas principalmente por hidrocarburos alifáticos (30-90%), alifáticos cíclicos (10-15%) e hidrocarburos aromáticos (1-20%). Para muchos de estos compuestos se reporta que como exposición ocurre más por vía respiratoria que cutánea.

Marbering A. 1990 y Polakowska B. 1989, reportan que la intoxicación crónica con bencina provoca neuropatía periférica, encefalopatía, polineuropatía y, en algunos casos, histeria.

Las exposiciones crónicas a los conocidos espíritus minerales provoca cáncer de la prostata y del pulmón, así como la presencia del linfoma de Hodgkin's. (Carpenter y col., 1977)

En muchos casos existe un gran desconocimiento de los efectos que pueden tener las mezclas de disolventes orgánicos, sobre la salud, siendo este el caso de la bencina, por ser un disolvente de amplio uso y del cual se conoce muy poco sobre su poder tóxico.

Es por esto que existe un gran interés en conocer los efectos producidos por este disolvente en el pulmón de rata y realizar un modelo experimental el cual, nos permita posiblemente conocer sus efectos en personas que se encuentran expuestas voluntaria e involuntariamente a la inhalación de ésta mezcla de sustancias.

## 2.- INTRODUCCION

El aparato respiratorio es uno de los sistemas de vital importancia y el cual está en contacto directo con el medio ambiente, por lo que constituye una de las vías de entrada más importantes de los contaminantes y sustancias tóxicas al cuerpo. La mayoría de los tóxicos que afectan los órganos internos penetran al cuerpo a través de la respiración, algunos de estos tienen efectos locales, pero al ser transportados por la sangre pueden dañar seriamente otros órganos. Estas son sustancias conocidas como xenobióticas y como insolubles, ya que no se disuelven en la sangre o lo hacen en muy pequeñas cantidades, tienden a permanecer en los pulmones por períodos muy largos en donde causan serias reacciones locales, inmediatas o muchos años después de la exposición inicial a éstos.

Muchas de las enfermedades laborales u ocupacionales son producidas por la acumulación de tóxicos químicos en el aparato respiratorio, mientras que otras son provocadas por el paso de sustancias dañinas a través de los pulmones y de ahí al resto del cuerpo.

El aparato respiratorio tiene como función el absorber oxígeno del aire y transportarlo a la sangre, así como purificar la sangre del bióxido de carbono, gas de desecho de los procesos orgánicos y expulsarlo hacia el aire que es exhalado ocurriendo este proceso en los pulmones. El metabolismo de dicho aparato, sobre la toxicidad de materiales inhalados es de gran importancia, ya que muestra muchos componentes que intervienen en el seguimiento de las altas concentraciones de enzimas que metabolizan los xenobioticos en el pulmón (Alan R.D. y col. 1988).

Muchos de los productos químicos usados en la industria pueden producir enfermedades crónicas o agudas en el aparato respiratorio, cuando son inhalados. Los productos químicos irritantes provocan constricción de las vías aéreas y posiblemente la producción de edema en los pulmones, así como necrosis o fibrosis, en donde hay un decremento en la capacidad pulmonar.

### 2.1 GENERALIDADES SOBRE EL APARATO RESPIRATORIO.

El aparato respiratorio está formado por componentes que efectúan las funciones primarias de conducción e intercambio de gases; se divide en tres partes:

A) COMPONENTES DE CONDUCCION: Comprende desde la parte alta de las vías respiratorias, cavidad nasal, senos paranasales, nasofaringe, laringe, tráquea, bronquios extrapulmonares y bronquiolos.

B) COMPONENTES DE TRANSICION: Comprende los bronquiolos respiratorios.

C) COMPONENTES DE INTERCAMBIO: Compuesto por los conductos alveolares, sacos alveolares y alvéolos.

El aire se humedece gracias a secreciones glandulares y se enfría o se calienta por el tejido eréctil de la parte alta de las vías respiratorias. Debido a que los alvéolos son muy delicados y para impedir que se lesionen, el aire debe ser filtrado y humidificado antes de que llegue a ellos. Los cilios y la membrana mucosa húmeda de la nariz son los sitios en donde empieza el proceso de filtración del aire. La tráquea y los bronquios también tienen un recubrimiento de cilios, pero éstos son microscópicos; los cilios barren las partículas hacia arriba del aparato respiratorio como si estuviesen en una escalera. Los bronquios e incluso los conductos más pequeños llamados bronquiolos, están recubiertos de moco, lo que también ayuda para atrapar partículas de polvo o sustancias químicas. Los bronquiolos están provistos de unos músculos finos que pueden hacer que éstos se cierren completamente, impidiendo que el aire llegue a los alvéolos; esto ocurre con las exposiciones a sustancias muy irritantes, como el anhídrido sulfúrico.

Los pulmones son órganos importantes en el equilibrio ácido-básico metabolizan sustancias humorales, realizan la síntesis de lípidos y proteínas y activan algunos mecanismos de defensa. La activación de la angiotensina I y II se lleva a cabo por conversión enzimática dentro de los pulmones, así como en otros órganos influye sobre la presión arterial. Producen histamina y prostaglandinas que son liberadas por la circulación pulmonar al cuerpo. Además presentan una membrana serosa denominada pleura dispuesta en dos capas: a) Interna o pleura visceral, unida a la superficie de los pulmones; b) externa o pleura parietal, reviste la cavidad torácica. Sirven para lubricar los pulmones y ayudan a crear la presión respiratoria (Van de Graff, Rhess Ward R., 1989)

El pulmón puede ser comparado a una glándula tuboalveolar, en donde el árbol bronquial corresponde al sistema excretor de la glándula y las porciones glandulares terminales están representadas por la porción respiratoria. Posee una estructura lobulada, análoga a la de una glándula compuesta. Paralelamente a la ramificación progresiva del árbol bronquial, los lóbulos principales se descomponen en lóbulos cada vez más pequeños separados entre sí por tejido conjuntivo, en donde los lóbulos de menor tamaño son los lóbulos primarios, en cada uno de los cuales penetra una finísima rama bronquial o bronquiolo respiratorio.



En la rata el epitelio del árbol traqueobronquial es simple columnar y este no tiene una tendencia hacia la pseudostratificación como en el humano, existen numerosas células de goblet o caliciformes. En el caso de la rata, el pulmón derecho presenta tres lóbulos (cranial, medio y caudal) y el izquierdo está formado por un solo lóbulo. Los cuatro lóbulos están en contacto con el diafragma y con el corazón.

A los bronquias que tienen aproximadamente un milímetro de diámetro se les conoce como bronquiolos, en donde desaparece casi al mismo tiempo el cartílago y las glándulas, persistiendo la musculatura lisa, la cual se extiende a la porción respiratoria. En el epitelio desaparecen las células caliciformes, mientras que las células ciliadas van disminuyendo paulatinamente en altura. El revestimiento ciliado en los bronquiolos respiratorios de menos de 0.5mm de diámetro desaparece, en donde se presenta un epitelio simple cúbico. En la rata los bronquios exceden de 1mm y son, no cartilaginosos mas allá del árbol bronquial primario (Smith M.E. 1972).

En la rata existe una gran inervación, pero no existen nervios adrenérgicos en los músculos bronquiales, por lo que la vasoconstricción bronquial está controlada por el nervio vago.

Los bronquiolos son las divisiones más pequeñas de las porciones conductivas o no respiratorias del pulmón su lámina epitelial consta de células simples cilíndricas o cúbicas y carecen de células caliciformes, sus células de revestimiento son ciliadas, presentan fibras elástica y fibras finas de colágena, cuentan con tejido conjuntivo el cual es muy extenso y no presentan cartílago. Los bronquiolos terminales o terciarios son los elementos de conducción primaria a los lobulillos secundarios y se dividen en bronquiolos respiratorios. En especies donde no hay bronquiolos terminales se abren directamente varios conductos alveolares siendo este el caso de la rata (Griffith, O.J., 1982).

Los bronquiolos respiratorios son las porciones del pulmón, encargadas del intercambio gaseoso y cuentan con células cúbicas que pueden ser ciliadas. Las células cúbicas se interrumpen por los alvéolos que forman bolsas a partir de las paredes de estos bronquiolos. Su lámina propia es indistinta y las fibras de colágena y elásticas sostienen las células de revestimiento.

Algunas de las células cúbicas de estos bronquiolos son las células Clara, las cuales pueden estar implicadas en el metabolismo de las sustancias superficie-activas (surfactantes).

Los bronquiolos terminales se dividen en numerosos conductos alveolares; éstos a su vez se dividen y expanden periféricamente en sacos que se revisten de alvéolos, cuya abertura común se denomina atrio (Smith E.M. 1972). Fig 1 y 2

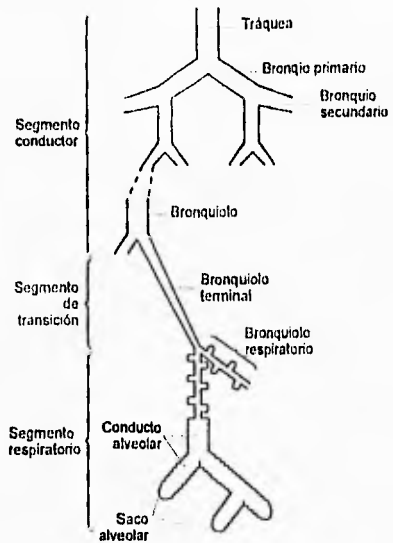


Fig 1.- Principales divisiones del aparato respiratorio (Junqueira C. 1989)

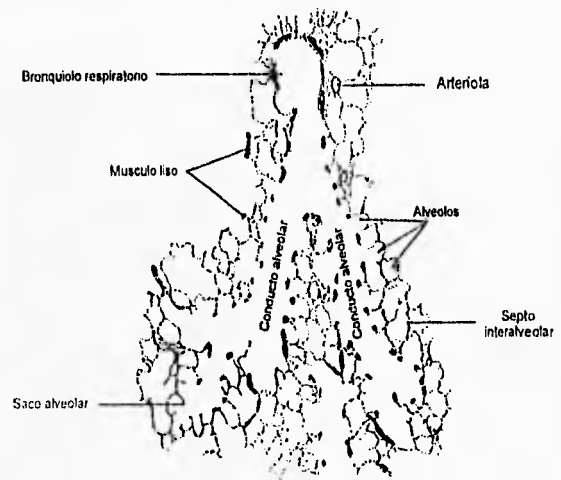


Fig 2.- Esquema de la porción bronquial y alveolar (Junqueira C. 1989)

Los pulmones contienen millones de alvéolos (pequeños sacos que contienen aire), y están revestidos por dos tipos celulares:

A) Neumocitos tipo I: Son los constituyentes primarios del revestimiento alveolar. Son células endoteliales con citoplasma disminuido, presentan el núcleo desplazado hacia la luz alveolar. En la rata, éstas células contienen poca cantidad de retículo endoplásmico rugoso y aparato de Golgi, a demás de mitocondrias y lisosomas en la región perinuclear con abundantes vesículas pinocíticas.

B) Neumocitos tipo II: Son células redondas o cúbicas que revisten la superficie alveolar. Tienen una función secretora y son las células encargadas de elaborar el factor surfactante; material de tipo detergente que reduce la tensión superficial del alvéolo y evita el colapso alveolar en la respiración, se encuentran en diferentes cantidades de 1 o más por alvéolo. En la rata, éstas son cúbicas con gránulos osmofílicos, con abundantes organelos incluyendo los cuerpos lamelares los cuales juegan el papel de secreción de fosfolípidos y no presentan extensiones laterales.

En la rata se ha descrito un tercer tipo de células que revisten a los alvéolos, son conocidas como:

C) Neumocitos tipo III: O células en cepillo, son células cúbicas y con gránulos osmofílicos presentan haces de filamentos citoplásmicos que se extienden dentro del grupo de microvellosidades en la superficie, de aquí que reciban en inglés el nombre de células "brush", están cubiertas por una delgada capa de neumocitos tipo I. Pueden funcionar en la absorción, quimiorrecepción y recepción de estiramiento. (Bibliografía)

Aunque estas células constituyen del 5 al 10% de la población del revestimiento celular en la rata, no se han establecido como células residentes en otras especies.

## 2.2 BARRERA AEROSANGUÍNEA.

Consta de un revestimiento celular alveolar, lámina basal alveolar, espacio septal y células endoteliales. Es la más delgada y eficaz vía de difusión.

Dado que el pulmón está expuesto durante la inspiración a materiales extraños, hay varios métodos para limpiar el aire como son las células calciformes, cilios y macrófagos los cuales son los mediadores primarios de esta actividad en la porción baja del árbol respiratorio.

La migración transalveolar de histiocitos pueden ser hacia la luz alveolar o quedar libres en la luz; éstas células comprenden la población celular alveolar residente.

El riego pulmonar se logra mediante dos sistemas arteriales: la arteria pulmonar y la bronquial, este tipo de doble circulación representa una división del aporte funcional y

Los pulmones contienen millones de alvéolos (pequeños sacos que contienen aire), y están revestidos por dos tipos celulares:

A) Neumocitos tipo I: Son los constituyentes primarios del revestimiento alveolar. Son células endoteliales con citoplasma disminuido, presentan el núcleo desplazado hacia la luz alveolar. En la rata, éstas células contienen poca cantidad de retículo endoplásmico rugoso y aparato de Golgi, además de mitocondrias y lisosomas en la región perinuclear con abundantes vesículas pinocíticas.

B) Neumocitos tipo II: Son células redondas o cúbicas que revisten la superficie alveolar. Tienen una función secretora y son las células encargadas de elaborar el factor surfactante; material de tipo detergente que reduce la tensión superficial del alvéolo y evita el colapso alveolar en la respiración, se encuentran en diferentes cantidades de 1 o más por alvéolo. En la rata, éstas son cúbicas con gránulos osmofílicos, con abundantes organelos incluyendo los cuerpos lamelares los cuales juegan el papel de secreción de fosfolípidos y no presentan extensiones laterales.

En la rata se ha descrito un tercer tipo de células que revisten a los alvéolos, son conocidas como:

C) Neumocitos tipo III: O células en cepillo, son células cúbicas y con gránulos osmofílicos presentan haces de filamentos citoplásmicos que se extienden dentro del grupo de microvellosidades en la superficie, de aquí que reciban en inglés el nombre de células "brush", están cubiertas por una delgada capa de neumocitos tipo I. Pueden funcionar en la absorción, quimiorrecepción y recepción de estiramiento. (Bibliografía)

Aunque estas células constituyen del 5 al 10% de la población del revestimiento celular en la rata, no se han establecido como células residentes en otras especies.

## 2.2 BARRERA AEROSANGUÍNEA.

Consta de un revestimiento celular alveolar, lámina basal alveolar, espacio septal y células endoteliales. Es la más delgada y eficaz vía de difusión.

Dado que el pulmón está expuesto durante la inspiración a materiales extraños, hay varios métodos para limpiar el aire como son las células caliciformes, cilios y macrófagos los cuales son los mediadores primarios de esta actividad en la porción baja del árbol respiratorio.

La migración transalveolar de histiocitos pueden ser hacia la luz alveolar o quedar libres en la luz; éstas células comprenden la población celular alveolar residente.

El riego pulmonar se logra mediante dos sistemas arteriales: la arteria pulmonar y la bronquial, este tipo de doble circulación representa una división del aporte funcional y

nutricional respectivamente. La arteria pulmonar sigue la distribución de la parte alta de vías respiratorias a nivel de los bronquiolos respiratorios, donde continúa con un lecho capilar extenso relacionado con el alvéolo. En algunas especies, la vena pulmonar es interlobulillar y por ello recibe sangre de los lobulillos adyacentes. En otras es intralobulillar y requiere que cada lobulillo tenga su propia vena pulmonar.

Aunque hay venas bronquiales, casi toda la sangre arterial bronquial regresa al corazón por venas pulmonares.

Dos juegos de vasos linfáticos drenan los pulmones: los superficiales y los profundos. Los capilares linfáticos del drenaje superficial se originan en el tejido conjuntivo pleural y drenan hacia el hilio en el tabique interlobulillar. Los profundos se originan a nivel de los bronquiolos respiratorios o terminales y sigue por el árbol bronquial hacia el hilio del pulmón.

Una vez que los pulmones reciben la sangre del lado derecho del corazón, dentro de ellos la sangre recibe un nuevo aporte de oxígeno y expulsa el bióxido de carbono que ha recogido a su paso por los tejidos. Luego pasa al lado izquierdo del corazón y de ahí a otros órganos, como el cerebro, el hígado, los riñones, así como a los intestinos y la piel.

### 2.3 INTERCAMBIO DE GASES.

El transporte de oxígeno a los tejidos se logra por la actividad complementaria de los aparatos cardiovascular y respiratorio. El oxígeno transportado a la barrera aerosanguínea deberá atravesarla y ser recogido por la sangre para ser transportado a los tejidos.

El oxígeno atraviesa la barrera aerosanguínea y es transportado por la sangre. Un poco de oxígeno se disuelve en el plasma y así se transporta a los tejidos. Casi todo el oxígeno es transportado por la hemoglobina de los eritrocitos. Una vez logrado el transporte a nivel de los tejidos, el oxígeno deberá disociarse de la hemoglobina, atravesar la pared capilar dentro del líquido tisular y ser transportado a las células.

### 2.4 VENTILACION Y PERFUSION.

La ventilación es la oxigenación de la sangre en los capilares pulmonares, en tanto que la perfusión es el movimiento de la sangre a través de los capilares. El intercambio de gases se efectúa en la barrera aerosanguínea. Cuando la ventilación alveolar se equilibra (V), con la perfusión pulmonar (Q), se expresa como una proporción V/Q, la cual es 1.0 bajo circunstancias normales.

Los cambios que pueden ocurrir en esta proporción afectan por completo al pulmón ya que alteran la presión de oxígeno PO<sub>2</sub> y de CO<sub>2</sub> arterial. Una proporción PO<sub>2</sub> baja produce anoxia y

cianosis. Una proporción PO<sub>2</sub> alta puede provocar, embolia pulmonar, etc.

## 2.5 ACTIVIDAD ENZIMÁTICA.

La capacidad metabólica de los pulmones ha sido estudiada por muchos años. De acuerdo al concepto de los patrones de exposición se considera que el metabolismo de los materiales inhalados es más extenso en la nariz o en los pulmones que en otros órganos.

Los metabolitos que se forman en el pulmón y son transportados al corazón, pueden afectar al sistema cardiovascular donde los metabolitos que son formados en las vías aéreas de los pulmones o de la nariz son transportados al tracto alimenticio y de ahí a otras regiones del cuerpo. Lo cual propone que la inhalación es la principal vía de los xenobióticos, por lo que el metabolismo de éstos en el tracto respiratorio representa la mejor vía para la dispersión de algunos materiales dentro del cuerpo.

El pulmón tiene una considerable capacidad de metabolizar sustancias que son inhaladas, esto indica la presencia de enzimas que pueden metabolizar xenobióticos, especialmente las células Clara.

Se ha demostrado que las altas concentraciones de xenobióticos son metabolizados por enzimas en el tracto respiratorio. El mayor número de enzimas pueden metabolizar estas sustancias se encuentran en la cavidad nasal y en el pulmón (Vainio y Hietanen, 1980; Philpot y Wolf, 1981; Dahl, 1985, 1986).

El citocromo P-450 es una de las principales enzimas involucradas en estos procesos, contiene monoxigenasas, hidrolasas epóxicas, varias esterasas, dehidrogenasas y las llamadas enzimas fase II; éstas últimas son las encargadas de transferir el agua soluble a los grupos de sustancias tóxicas para facilitar su excreción por los riñones.

Estas enzimas tienen como fin la introducción de grupos hidroxilo dentro de las moléculas con la facilidad de conjugar el agua soluble en las enzimas fase II, sin embargo ocasionalmente se forman moléculas que son altamente reactivas. Fracciones de estas moléculas se pueden unir a macromoléculas incluyendo el ADN y causar lesiones moleculares que pueden iniciar una serie de enfermedades, incluyendo el cáncer.

El citocromo P-450 se encuentra en las vías aéreas superiores y bajas, como son la tráquea y los pulmones. Las células Clara, contienen en mayor proporción el citocromo P-450 de los pulmones. Sin embargo el epitelio de las células tipo II revisten el septo alveolar (Domin y col., 1985). La actividad de las enzimas P-450 está distribuido completamente en la región traqueobronquial encontrándose pocas concentraciones de estas en la porción baja del pulmón (Autrup, 1982).

La enzima monoxigenasa es responsable de la oxidación del nitrógeno, sulfuro y fosforo.

Las epoxi hidrolasas y carboxiesterasas son enzimas hidrolíticas que se encuentran en el tejido del tracto respiratorio. La carboxiesterasa hidroliza ésteres carboxílicos como alcoholes y ácidos carboxílicos. Ambas enzimas catalizan en los procesos de detoxificación. La epoxi hidrolasa se encuentra en el pulmón (Vainio y Hietmen, 1980; Bond, 1983). Las esterases han sido detectadas en ambos pulmones (Simon y col., 1985; Dahl y miller, 1985).

La aldehído deshidrogenasa es una de las importantes, ya que modifica la volatilidad de los aldehídos como el formaldehído y acetaldehído y puede encontrarse en los pulmones, en donde se encuentra, en altas concentraciones en las células Clara, en la porción distal de los bronquolos que son relativamente pequeñas y en las células epiteliales de la tráquea (Bogdanffy y col 1985).

### 3.- OBJETIVOS

-Diseñar un modelo experimental con ratas para determinar los efectos de la inhalación crónica de Bencina.

-Conocer el tipo de alteraciones estructurales que se producen en los pulmones, debidas a la inhalación crónica de bencina mediante el estudio histopatológico.

### 4.- HIPOTESIS

-Si se han descrito los efectos que producen los disolventes sobre el organismo, los cuales consisten en múltiples y variadas alteraciones estructurales y funcionales; entonces es de esperarse que la Bencina, como sustancia derivada de una mezcla de hidrocarburos, también produzca lesiones estructurales en el tejido pulmonar, al ser inhalada.



## 5.- METODOLOGIA.

Se emplearon 28 ratas Wistar con pesos aproximados de 200 grs., los animales se dividieron en un grupo control n=7 y tres grupos experimentales con 7 ratas cada uno, los cuales fueron expuestos a 52 ppm, 104 ppm y 155 ppm de bencina denominándose grupos 1,2 y 3, respectivamente (tabla 1).

Para conocer la cantidad de bencina aministrada se empleó la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{ml de bencina}}{\text{Volumen de la caja}} \times 106 = \text{ppm de bencina.}$$

Los animales se habituaron a una dieta de tortilla una semana antes de la intoxicación esto se realizó con la finalidad de semejar las condiciones de alimentación deficientes en las cuales se encuentran las personas de bajo nivel socioeconómica, que están expuestos a este disolvente. Se mantuvieron en condiciones de temperatura y ciclos de luz-obscuridad constantes durante toda el período de experimentación.

Para la intoxicación se diseñó una cámara cerrada, la cual constó de cinco paredes de acrílico fijas y una tapa móvil, con un volumen total de 19,320 cc<sup>3</sup>, en la cual fueron inyectados los vapores de bencina a través de una manguera, la cual fue conectada a un tapón de hule y este a su vez a un matraz el cual contenía la bencina. Para facilitar la evaporación de la bencina, la manguera fue conectada a una bomba de aire. Dentro de la cámara se colocó una caja con cal sodada con el fin de absorber el exceso de dióxido de carbono, producido por los animales durante cada exposición y evitar la presencia de una cianosis en los animales dentro de la cámara. (figura 3)

Los animales controles también fueron introducidos en la cámara cerrada y expuestos a un flujo de aire continuo sin contaminante. Esto se realizó con el fin de mantener a todos los animales bajo las mismas condiciones de estrés.

Las exposiciones se realizaron por un período de seis semanas las tres primeras, durante cinco minutos dos veces al día y las tres últimas durante cinco minutos una vez al día.

Se realizaron registros del peso corporal de cada animal periódicamente (cada ocho días), con el fin de conocer si durante el periodo de intoxicación existía una variación significativa en estos en cuanto al peso.

Concluido el período de intoxicación, las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sódica

intraperitoneal (30mg/kg de peso) y perfundidas por vía intracardiaca con solución salina y formol al 10%, en solución salina al 0.9%.

Una vez extraídos los pulmones se mantuvieron en fijación 24 hrs, fueron deshidratados e incluidos en parafina para ser cortados en secciones de 4 a 6 micrómetros y teñidos con técnicas de rutina como son Hematoxilina-Eosina Y Tricrónica de Masson, técnicas específicas como Azul de Toluidina, Reacción de Perlss y Método de Wilder para reticulina y así realizar su posterior interpretación histológica a través de microscopía de luz.

TABLA I

CONTROLES	GRUPOS EXPERIMENTALES		
FLUJO DE AIRE CONTINUO	PARTES POR MILLON DE BENCINA		
	1 52	2 104	3 155
n=7	n=7	n=7	n=7
DIETA	DE	TORTILLA	

\*n= número de animales por grupo.

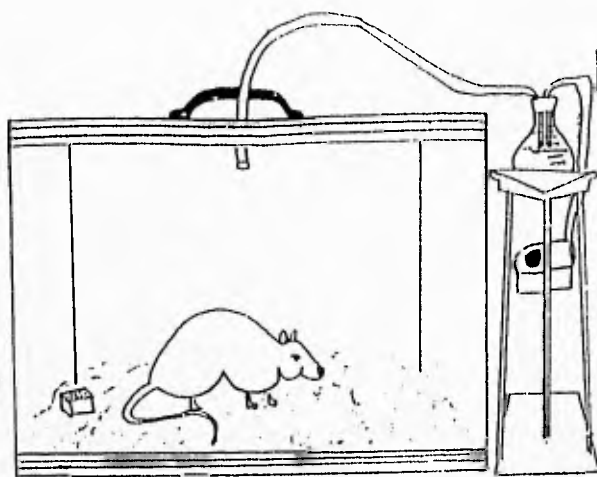


fig. 3. camara y dispositivos usados para la fase de intoxicación.

## 6.- RESULTADOS

Inicialmente se seleccionaron al azar 4 ratas de cada grupo experimental, con la finalidad de conocer en cuál de los tres grupos experimentales de hembras se presentaba un mayor daño.

De los registros conductuales, realizados se observó una evolución progresiva de cambios conductuales, con respecto a la cantidad de bencina inhalada. Los animales realizaban un aseo general al sentir el cambio de ambiente, olfateo constante, fasciculaciones, temblo progresivo, dificultad para levantarse sobre sus patas posteriores, presencia de espasmos, hasta llegar al inicio o presencia de paro respiratorio temporal.

Los animales que presentaron con mayor frecuencia la presencia de un temblor generalizado, espasmos y presencia de paro respiratorio, correspondieron al grupo 3.

En el caso de los animales control, cuando se les introducía en la cámara y se bombeaba aires, solo realizaban su aseo general, reconocimiento del lugar y en algunos casos terminaban durmiéndose.

En cuanto al peso corporal no se encontró una variación de este durante toda la fase de intoxicación, así como de adaptación a la dieta tanto en animales controles como en experimentales. Para determinar la importancia de estos datos se empleó la prueba de T de Student, concluyendo que no se observaron diferencias significativas entre el grupo control, los grupos experimentales y tampoco entre los grupos controles y experimentales (gráfica 1).



Gráfica 1. Representación de la variación del peso corporal comparativo durante la fase de experimentación entre los grupos control y experimentales

La observación macroscópica mostró la presencia de hemorragias petequiales en el pulmón de dos ratas perteneciente al grupo experimental 3.

#### 6.1 Descripción Microscópica:

##### Grupo Control:

A continuación se describen los aspectos morfológicos de la estructura pulmonar normal observada, de ratas que fueron expuestas a un ambiente sin disolvente. (Figs. 4 A y B, 5 A y B, 6 A y B).

##### Grupos experimentales Aspectos Morfológicos.

##### Grupo I:

Se observan bronquiolos respiratorios constituidos por un epitelio cuboideo que presenta un reforzamiento de células de revestimiento, que proporciona un reemplazamiento o sustitución continua ya que ésta membrana característicamente sufre descamación.

Relacionada a estas estructuras, se observan numerosas venas bronquiales constituidas por una pared delgada cuya adventicia es sumamente reducida y se fusiona con el tejido conectivo laxo adyacente al bronquiolo, el tejido laxo se encuentra edematizado y con células de inflamación crónica dispersas entre el tejido alveolar; también se presentan vasos sanguíneos de pared delgada que muestran una cavidad muy amplia, la cual fue producida por una dilatación (probablemente debida a un aumento de la presión sanguínea local y/o por congestión vascular); además, hay acúmulos linfoides con diseminación de sus células las cuales se entremezclan con células polimorfonucleares (principalmente neutrófilos, aunque ocasionalmente hay mastocitos). Se observan otros pequeños vasos constituidos por endotelio y lámina basal, los cuales se encuentran muy dilatados en algunas áreas, mientras que en otras se estrecha o reduce el lumen.

Asimismo estos cambios se reflejan en la variación del tamaño y forma de los sacos alveolares los cuales suelen mostrar en su cavidad restos de células de revestimiento, macrófagos y material fibrinoide; se presenta dilatación de la pared alveolar y/o también colapso de esta, el cual ha producido la agregación de los componentes estructurales, causando la formación de un tejido más compacto pero que presenta necrosis, edema infiltración inflamatoria y la completa desorganización estructural del tejido pulmonar. Estos cambios aparecen por zonas, afectándose particularmente algunos lobulillos o subsegmentos pulmonares.

Con los métodos de tinción especial y de impregnación fue factible determinar que el tejido que constituye el estroma, tanto de los tabiques interalveolares y de los bronquiolos respiratorios, se encuentra roto, alterado o ausente, esto se vió favorecido por el desarrollo de edema intersticial. (Figs. 7 A, B, C y D).

Cabe mencionar que el tejido pulmonar de dos animales que no fueron bien perfundidos muestra amplias áreas de congestión vascular y hemorragia difusa.

#### Grupo II:

Los cambios estructurales observados son muy similares a los descritos para el grupo anterior, es decir, que hay desorganización del tejido alveolar producida por la dilatación o colapso de sacos y alvéolos pulmonares, necrosis y destrucción tanto de las células de revestimiento (neumocitos tipo I), como de las células adyacentes (neumocitos tipo II y III); además de ser más notoria la presencia de numerosas células de infiltrado inflamatorio crónico particularmente de linfocitos, sin dejar de ser notoria la presencia de macrófagos. (Figs. 8 A, B, C y D)

#### Grupo III:

A medida que se incrementó la cantidad de benzina, al saturar más la atmósfera en la cual se encontraban los animales, se vio que manifestaban alteraciones en la respiración caracterizadas por apnea, principalmente, e incluso llegar a manifestar la presencia de paro respiratorio el cual duraba aproximadamente entre 20 y 30 segundos, lograndose restablecer la respiración.

Esto se vio reflejado en los cambios estructurales que desarrolló ese grupo siendo muy similares a los dos grupos antes mencionados, con la diferencia de encontrar áreas más amplias de lesiones las cuales particularmente afectan y modifican la estructura normal del tejido pulmonar. También se observan zonas más amplias que muestran la presencia de edema intersticial intenso, con infiltrado de células linfoides.

Los vasos sanguíneos se muestran muy dilatados y con una pared muy delgada. Por otra parte también se presentan vasos sanguíneos de calibres menores los cuales están trombosados. (Figs. 9 A, B, C y D)

Con los métodos de tinción especial y de impregnación fue factible determinar que el tejido que constituye el estroma, tanto de los tabiques interalveolares y de los bronquiolos respiratorios, se encuentra roto, alterado o ausente, esto se vió favorecido por el desarrollo de edema intersticial. (Figs. 7 A, B, C y D).

Cabe mencionar que el tejido pulmonar de dos animales que no fueron bien perfundidos muestra amplias áreas de congestión vascular y hemorragia difusa.

#### Grupo II:

Los cambios estructurales observados son muy similares a los descritos para el grupo anterior, es decir, que hay desorganización del tejido alveolar producida por la dilatación o colapso de sacos y alvéolos pulmonares, necrosis y destrucción tanto de las células de revestimiento (neumocitos tipo I), como de las células adyacentes (neumocitos tipo II y III); además de ser más notoria la presencia de numerosas células de infiltrado inflamatorio crónico particularmente de linfocitos, sin dejar de ser notoria la presencia de macrófagos. (Figs. 8 A, B, C y D)

#### Grupo III:

A medida que se incrementó la cantidad de benzina, al saturar más la atmósfera en la cual se encontraban los animales, se vió que manifestaban alteraciones en la respiración caracterizadas por apnea, principalmente, e incluso llegar a manifestar la presencia de paro respiratorio el cual duraba aproximadamente entre 20 y 30 segundos, lográndose restablecer la respiración.

Esto se vió reflejado en los cambios estructurales que desarrolló ese grupo siendo muy similares a los dos grupos antes mencionados, con la diferencia de encontrar áreas más amplias de lesiones las cuales particularmente afectan y modifican la estructura normal del tejido pulmonar. También se observan zonas más amplias que muestran la presencia de edema intersticial intenso, con infiltrado de células linfocíticas.

Los vasos sanguíneos se muestran muy dilatados y con una pared muy delgada. Por otra parte también se presentan vasos sanguíneos de calibres menores los cuales están trombosados. (Figs. 9 A, B, C y D)

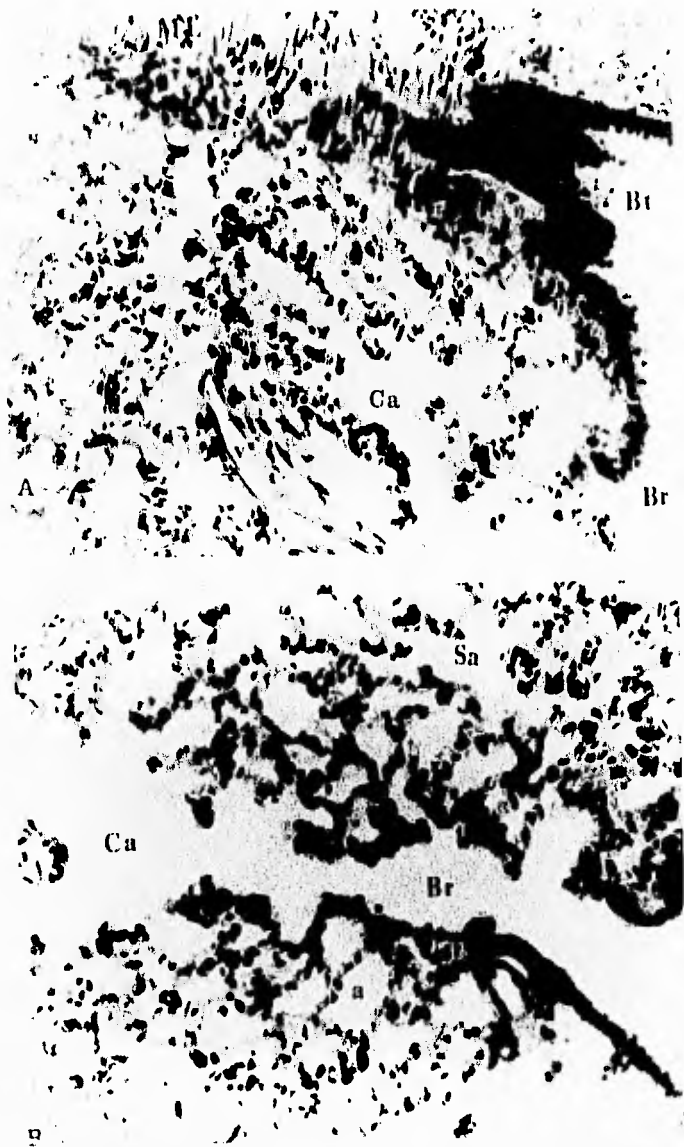
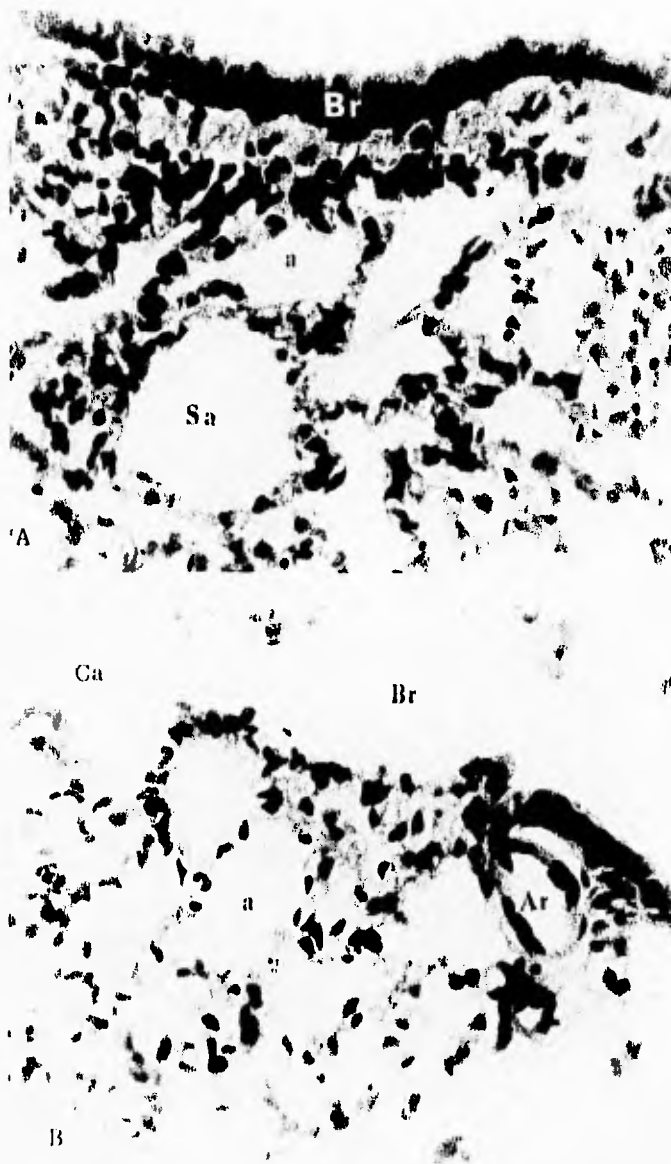
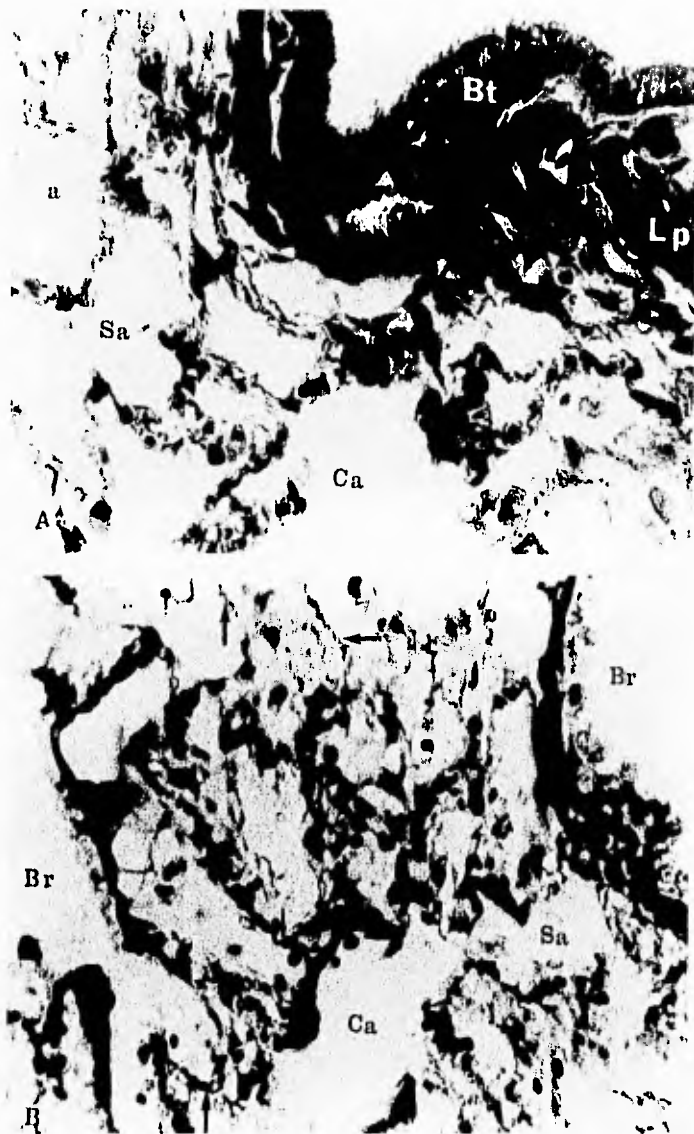


Fig. 4 - Tejido pulmonar normal (rata control). En A se muestra una porción de bronquiolo terminal (Bt), con un revestimiento epitelial pseudoestratificado, la pared contiene una gruesa capa de músculo liso (ML). El bronquiolo terminal se bifurca dando origen a los bronquiolos respiratorios (Br) y de ahí hacia la formación del conducto alveolar (Ca), el resto está constituido por sacos alveolares y alveolos; también se observa un vaso sanguíneo (v). En B se muestra el aspecto general del pulmón con su organización característica, señalándose los sacos alveolares (Sa) y los alveolos (a). H-E, 66x.





Figs. 5 - Estructura pulmonar normal vista a mayor aumento. En A se muestra un bronquiolo respiratorio (Br), sacos alveolares (Sa), y alveolos (a). En B se observa la porción final del bronquiolo respiratorio que da lugar a un conducto alveolar (Ca) y cerca del bronquiolo respiratorio se presenta una arteriola (Ar). H-E, 132x.



Figs. 6.- Estructura pulmonar normal. En A se observa parte de un bronquiolo terminal (Bt), cuyo epitelio es característicamente pseudoestratificado y con abundantes cilios, presenta una lámina propia (Lp), constituida por un tejido conjuntivo denso. Tricrómica de Masson 132x. En B, se muestra el estroma del tejido pulmonar constituido en su gran mayoría por fibras reticulares y elásticas (flechas). Met. Reticula de Wilder, 132x.

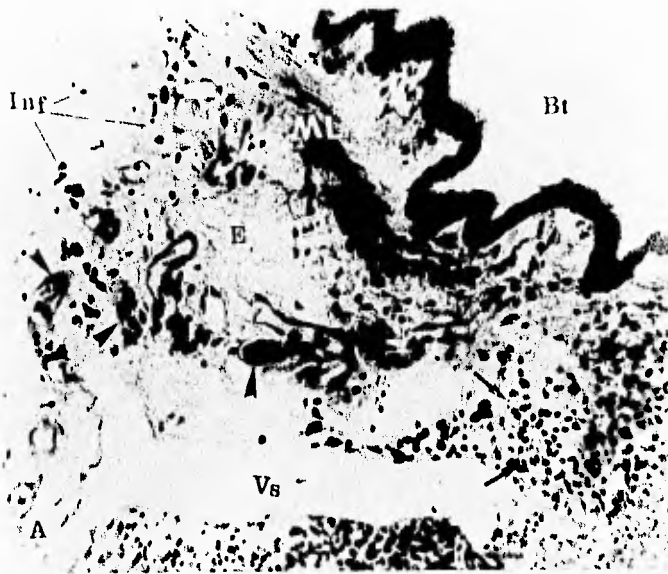


Fig. 7-A. Tejido pulmonar de rata expuesta a 52 ppm. de bencina. Se observa un bronquiolo terminal (Bt), cuya pared interna se encuentra edematizada por lo que la capa de músculo liso (ML.) se encuentra separada, la lámina propia muestra edema (E) y también infiltrado inflamatorio crónico y agudo (Inf), tiene numerosos vasos sanguíneos de diferentes calibres (Vs) y algunos están trombosados (punta de flecha), en el ángulo inferior derecho se presenta una amplia zona de necrosis e infiltrado inflamatorio. H-E, 66x.

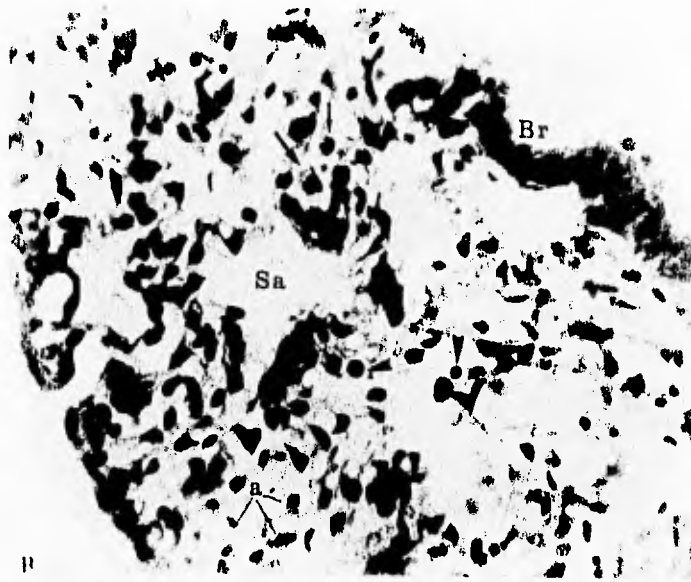


Fig. 7-B. A mayor aumento se observa parte del bronquiolo respiratorio (Br). El tejido pulmonar se encuentra alterado, perdiéndose la organización estructural, numerosos alveolos están colapsados, los escasos sacos alveolares (Sa), contienen muchas células alveolares dispersas, junto con polimorfonucleares (flecha pequeña), linfocitos (punta de flecha) y macrófagos (flecha mediana). H-E, 132x.

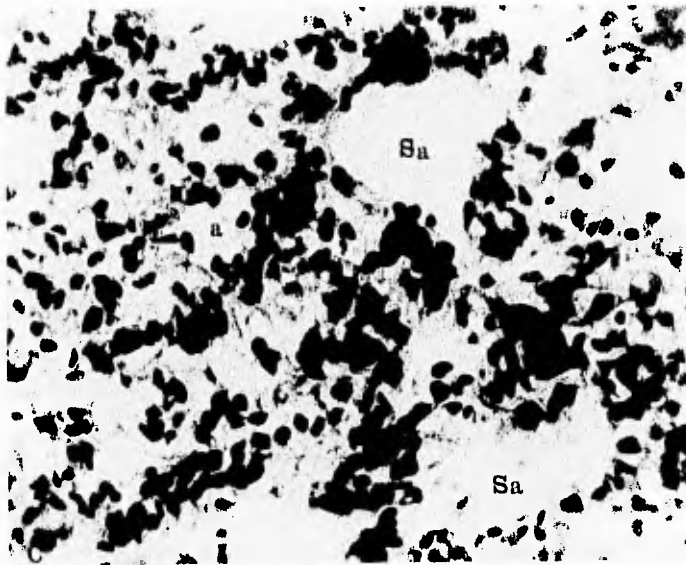


Fig. 7-C. En otra región del tejido pulmonar afectado se muestra acentuada alteración estructural, siendo escasos los sacos alveolares (Sa), con ocasionales alveolos que se conservan poco abiertos. H-E, 132x.

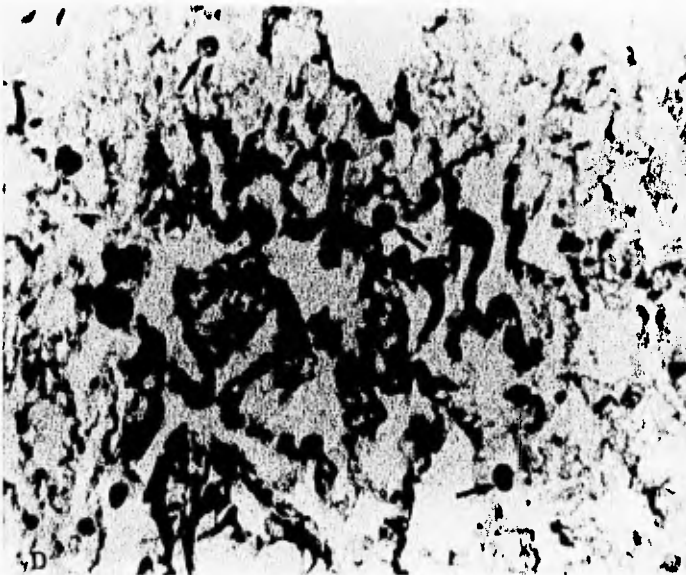


Fig. 7-D Aspecto estructural del tejido pulmonar, en donde son notorios los macrófagos (flechas). El estroma interalveolar está alterado y es escaso. Reticulina de Wilder, 132x.

**FALTA PAGINA**

**No.**

27

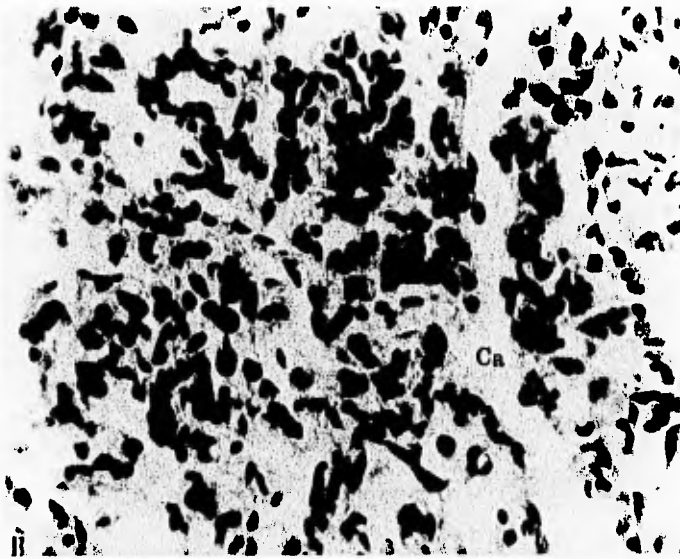


Fig. 8-B. En otro campo se identifica a los conductos alveolares muy modificados (Ca), el amplio espacio característico de esta zona, está muy disminuido, los sacos alveolares no se definen y aun los propios alveolos se encuentran muy desorganizados. H-E 132x.

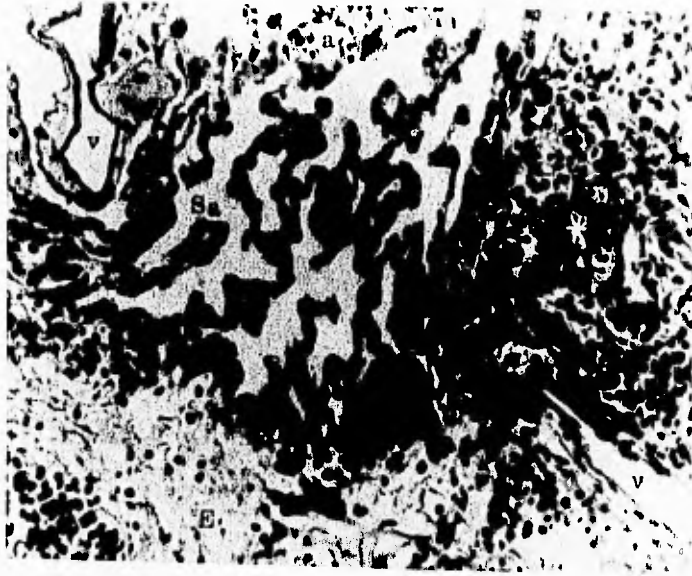


Fig. 8-C. En esta microfotografía se identifican vasos sanguíneos dilatados (v), los sacos alveolares presentan una cavidad reducida con vestigios del espacio alveolar y que además se acompaña de un acentuado infiltrado inflamatorio crónico constituido por linfocitos y macrófagos que forman un tapiz multinucleado (region media derecha \*). H-E. 66x.

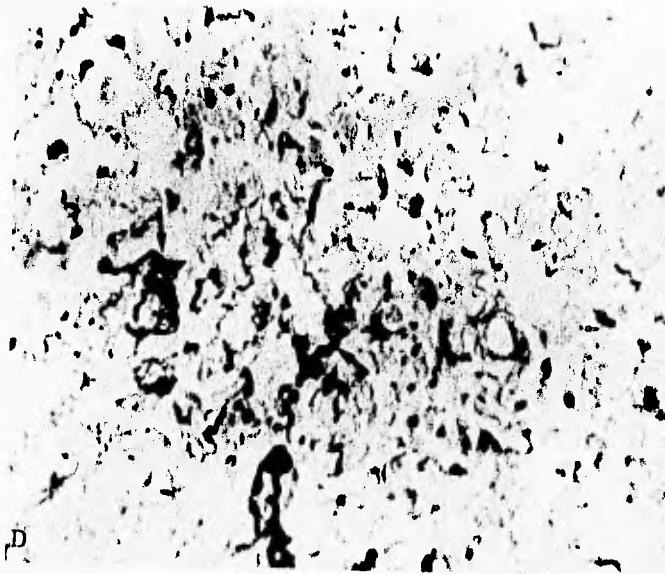


fig. 8-D. Región de tejido pulmonar que muestra una notoria disminución del estroma inter alveolar, habiendo escasas fibras reticulares y elásticas engrosadas y/o fragmentadas (flechas) Reticulina de



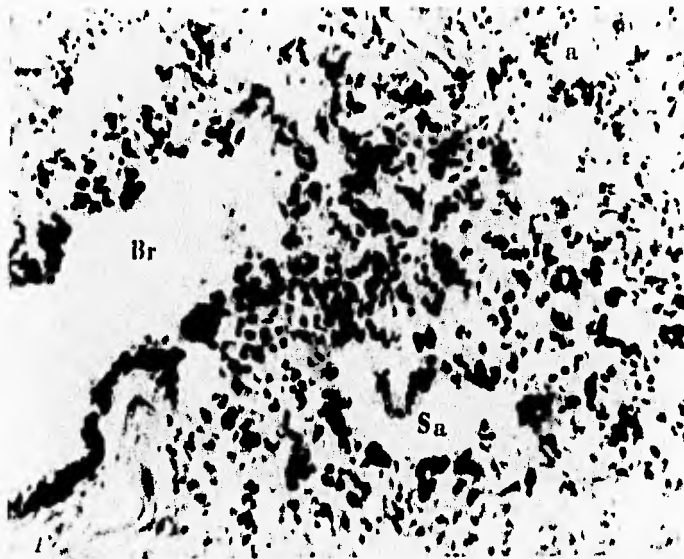


Fig. 9. Tejido pulmonar de ratas expuestas a 154 ppm. de bencina. A: En regiones poco afectadas, es posible observar estructuras del pulmón mas o menos preservadas como es el caso de los bronquiolos respiratorios (Br), sin embargo los sacos alveolares (Sa) y alveolos residuales están muy alterados estructuralmente debido a la necrosis y al proceso inflamatorio crónico que presenta el tejido dañado. H-E, 66x.

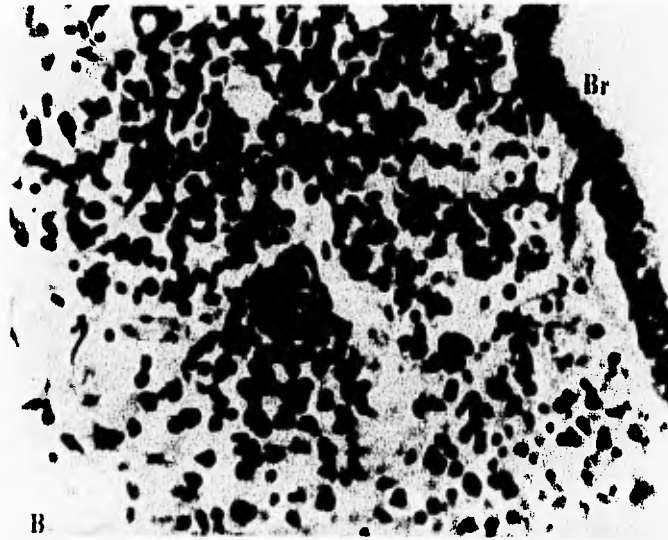


Fig. 9-B. A mayor aumento se observa parte del bronquiolo respiratorio (Br), cuyo epitelio presenta núcleos hipercromáticos, la escasa lámina propia esta muy edematizada y con intenso proceso inflamatorio constituido por linfocitos y macrófagos , la estructura de los conductos-sacos-alveolos se ha perdido completamente debido a la necrosis y a desintegración de las células que los constituían. H-E, 132x.

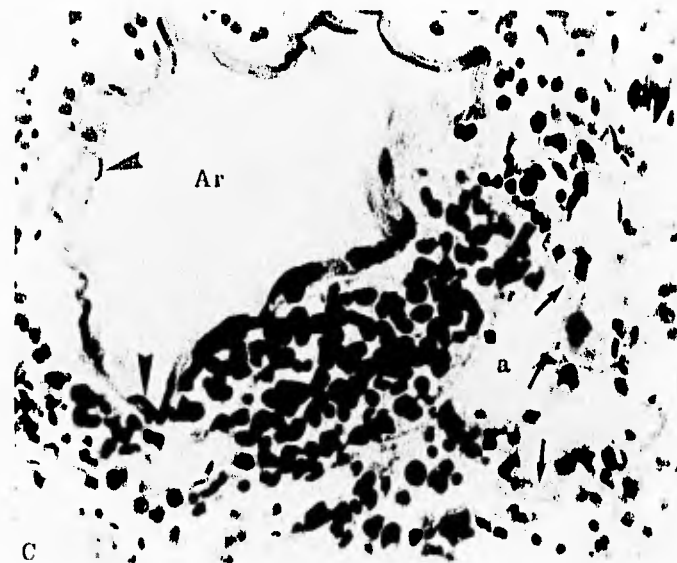


Fig. 9-C. Imagen que muestra una Arteriola (Ar) muy dilatada cuyas células endoteliales se encuentran distendidas, en donde sobresalen los núcleos de éstas (puntas de flecha). Junto al vaso (v), se ve un acúmulo de células linfoides y macrófagos, debajo de estas se pueden observar algunos alveolos cuyas célula se encuentran vacuoladas (flechas). H-E, 132x.

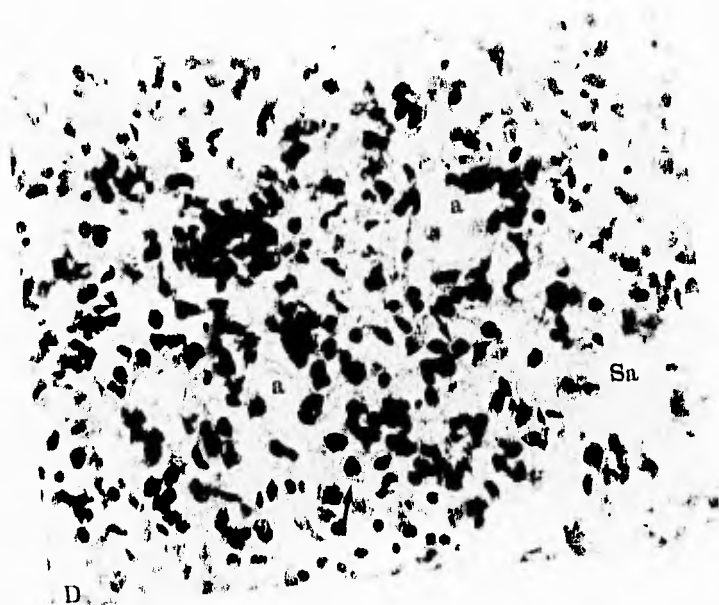


Fig 9-D. En otras regiones de tejido pulmonar afectado los alveolos disgregados son característicos, quedando algunos neumocitos aislados y entremezclados con células de inflamación y macrófagos. H-E, 132x.

## 7.- DISCUSION Y CONCLUSION.

Capenter, C.P. y col., en 1977 demostraron que conforme va aumentando el grado de intoxicación con disolventes orgánicos también se ve un aumento en la incoordinación motora, presencia de convulsiones, coma y en algunos casos puede provocar la muerte por parálisis respiratoria. En nuestro trabajo esto se pudo observar en las ratas que fueron expuestas a la mayor concentración de bencina, ya que presentaron temblor generalizado, espasmos, apnea y en algunos casos la presencia de paro respiratorio temporal.

Sorahan T y col en 1990 demostraron que las intoxicaciones crónicas con tolueno y xileno provoca la formación de edema y hemorragias pulmonares. Siendo evidente la presencia de estos cambios en los 3 grupos sometidos a la inhalación crónica con bencina, en donde lo más común fue la dilatación de los vasos sanguíneos, hemorragias focales, presencia de edema intenso e infiltrados inflamatorios crónicos y agudos generalmente focales. Esto mismo se observa en ratas expuestas a la inhalación de thinner (Barroso y Romero 1988), quienes además mencionan que este disolvente es capaz de producir un engrosamiento de los tabiques interalveolares, que los vasos sanguíneos se dilatan y existe una reducción considerable en la luz alveolar, por lo que se disminuye la capacidad respiratoria en forma importante. El colapso alveolar fue común en los 3 grupos experimentales, por lo que se puede determinar que la bencina es capaz de afectar directamente a las células productoras del factor surfactante por una destrucción de ellas o por inhibición en la producción y secreción de éste.

Por lo que es importante hacer notar que en nuestro estudio, al manejar tres concentraciones diferentes de bencina pudimos conocer los efectos y cambios estructurales producidos en los pulmones de las ratas intoxicadas, determinando que dichos efectos fueron muy similares pero gradualmente acentuados en cada grupo. La cantidad o concentración de bencina en mililitros o ppm, empleada y/o administrada durante la fase de experimentación fue constante para cada etapa, sin embargo, hay que considerar que los animales sólo estaban expuestos a un ambiente contaminado con vapores de bencina durante 5 minutos y que de ese ambiente inhalaban una cierta cantidad de la sustancia. Por lo tanto podemos inferir que bastó la exposición-inhalación-respiración en el ambiente para producir lesiones estructurales focales en 1/3 del pulmón estudiado.

Con respecto al peso corporal como se vio a través de la representación gráfica, podemos determinar que al haber introducido otra variable, como fue la desnutrición (al proporcionar a los animales solamente tortilla), esto no fue un factor determinante en los cambios estructurales del pulmón y la presencia de variación en el peso, ya que esta no fue significativa.

Por lo que podemos decir que los cambios producidos por la bencina son similares a los de los disolventes ya sea en forma de mezcla o bien en forma única o pura.

Todo lo anterior nos permite conocer el gran potencial tóxico que tiene la bencina, ya que los daños ocasionados por ésta se presentaron en un periodo muy corto de tiempo, ya que la duración en el tiempo de xperimentación fue de 6 semanas y de 5 minutos respectivamente, esto no puede ser comparado con una jornada de trabajo por personal que se ve expuesto a situaciones similares a las que se estudiaron, por lo que podemos decir que este modelo experimental es un buen ejemplo de lo que pudiera desarrollarse en el ser humano y aunque todavía no se conocen con exactitud todos los efectos que puede tener este disolvente sobre la salud, su empleo debe realizarse tomando en cuenta el uso de medidas de seguridad para las personas que se encuentran expuestas directa o indirectamente a éste.

## 7-BIBLIOGRAFIA

- Alan R.D., y col., (1988). EFFECTS OF THE RESPIRATORY TRACT ON INHALES MATERIALS. *Toxicology and Applied Pharmacology*. (93): 484-492.
- Albert, A.L. (1988): TOXICOLOGIA AMBIENTAL. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud. Limusa, México. pp: 249-264.
- Arito, H. y Tsuruta H., (1988). ACASE OF THINNER SNIFFING: RELATIONSHIP BETWEEN NEUROPSYCHOLOGICAL SYMPTOMS AND URINARY FINDINGS AFTER INHALATION OF TOLUENE AND METANOL. *Industrial Health*, (26):125-134.
- Autrup H., (1982).CARCINOGEN METABOLISM IN HUMAN TISSUES AND CELLS. *Drug Metab. Teviews* 13(4), 603-646.
- Avido, D.M., (1976): FARMACOLOGIA DE LOS INHALANTES DE ABUSO EN: INHALACION VOLUNTARIA DE DISOLVENTES INDUSTRIALES. Trillas. México. pp:15-19.
- Band, J.A., (1983): SOME BIOTRANSFORMATION ENZYMES RESPONSIBLE FOR POLYCYCLIC AROMATIC HYDROCARBON METABOLISM IN RAT NASAL TURBINATES; EFFECTS ON ENZYME ACTIVITIES OF IN VITRO MODIFIERS AND INTRAPERITONEAL AND INHALATION EXPOSURE OF RATS TO INDUCING AGENTS. *Cancer Res*. 43: 4804-4811.
- Barroso, Moguel R. (1975), ALTERACIONES MORFOLOGICAS PRODUCIDAS POR INHALANTES. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México D.F.
- Barroso M.R. y Romero D.V. (1988): THINNER: INHALACION Y CONSECUENCIAS. Fundación de Investigaciones Sociales A.C. México. pp: 200.
- Berriel, E.R. y Luna, V.J. (1977): RELACION ENTRE EL TRABAJO CON ACCESO A INHALANTES VOLATILES Y EL DESARROLLO DE LA INHALACION DELIBERADA DE DICHAS SUSTANCIOS. EN: DISOLVENTES INHALABLES. Consejo Nacional contra las Adicciones. Secretaría de Salud México pp: 21-37.
- Blair, A. y col (1990): CANCER AND OTHER CAUSES OF DEATH AMONG A COHORT OF DRY CLEANERS. *British Journal of Industrial Medicine*. (47):162-168.

Bogdanffy M. et al., (1985): HISTOCHEMICAL AND BIOCHEMICAL DETECTION OF CARBOXYESTERASE ACTIVITY IN THE RAT NASAL PASSAGES. *Toxicologist*. (6):145.

Boman, A. and Wahiber J.E. (1989): PERCUTANEUS ABSORPTION OF 3 ORGANIC SOLVENTS IN THE GUINEA PIG (I). EFFECT OF PHYSICAL AND CHEMICAL INJURES TO THE SKIN. *Contact Dermatitis*. Jul 21(1): 36-45.

Brender J.D. y col., (1990): PATERNAL OCCUPATION AND ANENCEPHALY. *American Journal of Epidemiology*. Vol 131(3): 517-521.

Burger, T.G., (1989): HISTOLOGIC CHANGES IN THE RESPIRATORY TRACT INDUCED BY INHALATION OF XENOBIOTICS: PHYSIOLOGIC ADAPTATION OR TOXICITY?. *Toxicology and Applied Pharmacology* (101): 521-542.

Carpenter, C.P., y col. (1977): PETROLEUM HYDROCARBON TOXICITY STUDIES XV. ANIMAL RESPONSE TO VAPORS OF "HIGH NAPHTHENIC" SOLVENTS. *Toxicology and Applied Pharmacology*. (41): 251-260.

Contreras, M. *Inhalación voluntaria de disolventes Industriales*. Trillas. México 1977. 466 p.p.

Dahl, A.R., (1986): THE ROLE OF NASAL XENOBIOTIC METABOLISM IN TOXICOLOGY. In *Respiratory Tract Toxicology* pp 143-184.

DICCIONARIO DE QUIMICA Y DE PRODUCTOS QUIMICOS. (1969). Omega S.A Barcelona España. 1500 pp.

Domin, B.A. et al. (1985): PULMONARY CYTOCHROME P-450: ISOZYME PROFILES AND INDUCTION BY 2,3,7,8-TETRACHLORODIBENZO-P-DIOXIN (TCDD) IN CLARA AND TYPE II CELLS AND MACROPHAGES, ISOLATED FROM RABBIT LUNG. *Fred. Proc.* 45:321

ENCICLOPEDIA DE TECNOLOGIA QUIMICA. (1962). UTEHA. 1a. Ed. Tomo VII. 950 pp.

ENCICLOPEDIA DE TECNOLOGIA QUIMICA. (1962). UTEHA. Tomo XII. 950 pp.

ENCICLOPEDIA DE TECNOLOGIA QUIMICA. (1962). UTEHA. TOMO XVI. 950. pp.

ENCICLOPEDIA DE LA CIENCIA Y LA TECNICA. (1979). Ediciones Nauta Tomo I. Barcelona, España 193 pp.



Edling C. y col., (1990): LONG TERM FOLLOW-UP OF WORKERS EXPOSED TO SOLVENTS. *British Journal of Industrial Medicine*. (46): 750-752.

Ewa W.H. y col., (1990): EXPOSURE TO METHYL ISOBUTYL KETONE, TOXICOKINETICS AND OCURRENCE OF IRRITATIVE AND C.N.S. SYMPTOMS IN MAN. *Ocupatinal Enviromental Healt*. (62): 19-26.

Fieser, F.L., (1966): *Química orgánica superior*. Grijalbo. México pp:1105-1106.

Finar, L.L., (1974): *Química orgánica I. Principios fundamentales*. Alhambra. México pp:659-660.

Gard, Z. y co., (1990): MULTIPLE SCLEROSIS, SOLVENTES AND PIETS. *Arch. Neurol*. (47):128.

Griffith, O.J., (1982): *THE RAT IN LABORATORY INVESTIGATION* LIPPINCOTT COMPANY. London.

Grobski, D.A., (1986): TOLUENE SNIFFING PRODUCING CEREBELLAR DEGENERATION. *Biblioteca de CEMEF*. México.

Gunnarsson G.E. y col., (1989): AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS IN SWENDEN 1970-83 AND SOLVENT EXPOSURE. *The Lancet*, Abril (29): 958 pp.

HAZARDOUS MATERIAL EMERGENCY RESPONSE COURSE OCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL SAFETY TRAINING DIVISION. Texas. A. and M. University Sistem, 1989.

Hakkinen J.P. y col. (1982): PULMONARY TOXICITY OF METHYLCYCLOPENTADIENYL MANGANESE TRICARBONYL: NON CLIIATED BRONCHILIAR EPITHELIAL (CLARA) CELL NECROSIS AND ALVEOLAR DAMAGE IN THE MOUSE, RAT AND HAMSTER. *Toxicol and Applied Pharm* (65): 11-22

Harrington, J.M. y col., (1989): RENAL DISEASE AND OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ORGANIC SOLVENTES: A CASE REFERENT APPROACH. *British Journal of Industrial Medicine*. (46): 643-650.

Hein H.O.; Gyntelberg, F., (1990): MIXED SOLVENT EXPOSURE AND CEREBRAL SYMPTOMS AMONG ACTIVE AND RETIRED WORKERS AND EPIDEMIOLOGICAL INVESTIGATION OF 3387 MEN AGED 53-75 YEARS. *Acta Neurol. Scan*. (81):97-102.

Jackson, B.I. (1941): *BIOLOGY OF THE LABORATORY MOUSE*. Dover Publications. INC.

New York.

Juntunen, J, y col., (1989): MULTIPLES SCLEROSIS AND ACCUPATIONAL EXPOSURE TO CHEMICALS: A CO-TWIN CONTROL STUDY OF A NATION-WIDE SERIES OF TWINS. *British Journal of Ind. Med.* (46): 417-419.

Khedun S.M. y col., (1992): THE EFFECT OF HEXANE ON THE VENTRICULAR FIBRILLATION THRESHOLD OF THE ISOLATES PERFUSED RAT HEART. *Toxicology* 71(1-2): 145-50.

Malbering, A., (1990): PERIPHERAL NEUROPATY BY CHRONIC DELIBERATE INHALATION OF BENZINE (n-Hexano). *Paul. Med.* 108 (3): 142-144.

Marshall Siting (1985): HANDBOOK OF TOXIC AND HAZARDOUS CHEMICALS AND CARCINOGENS. Noyes Publications U.S.A. 2a. Ed. pp:632-634.

Marshall S. (1985): HANDBOOK OF TOXIC AND HAZARDOUS CHEMICALS AND CARCINOGENS. Noyes Publications. U.S.A. 2a Ed. pp:470-471.

Martyn C.N., (1989): MOTONEURON DISEASE AND EXPOSURE TO SOLVENTS. *The Lancet.* February (18): 394.

Matorja, R. y Matorja-Pierson, (1970): TECNICAS DE HISTOLOGIA ANIMAL. Ed. Toray-Masson S.A., Barcelona España.

Moen B.E. y col., (1989): PERFORMANCE IN TEST OF MEMORY AND VISUAL ABSTRACTION IN SEAMEN EXPOSED TO INDUSTRIAL SOLVENTS. *Journal of Ind. Med.* pp: 120-122.

Moller C. y col., (1989): OTONEUROLOGICAL FINDING IN PSYCHO-ORGANIC SINDROME CAUSED BY INDUSTRIAL SOLVENT EXPOSURE. *Acta Stockh* (107): 5-12

Muscynsky P, and Lisiewics, J., (1989): HISTOCHEMICAL EVALUATION OF LYSOSOMES IN LYMPHOCYTES OF WORKERS HAVING CONTACT WITH ORGANIC SOLVENTS CONTAINING BENZENE AND ITS HOMOLOGUES. *Med. Interne.* Apr-Jun., 27(2): 137-141.

Ordukhanian A y col., (1993): THE PREDICTION OF THE SUPERACTIVITY OF EMBRYO-TOXIC BENZENE AND INDOL DERIVATIVES BY THE DISCRIMINANT ANALYSIS METHOD. *Izv-Akad-Nauk-Ser-Biol.* Jul-Aug(4):617-9.

Paci, E; Buiatti, E., et al., (1989): APLASTIC ANEMIA, LEUKEMIA, AND OTHER CANCER MORTALITY IN COHORT OF SHOE EXPOSED TO BENZENE. *Scand J. Work Environ Healt.* Oct. 15(5): 313-318.

Peter B.; Pearce N., (1990): CANCER RISK IN PAINTERS: STUDY BASED ON THE NEW ZEALAND CANCER REGISTRY. *British Journal of Industrial Medicine*. (479): 742-746.

Plunkett E.R., (1974): ENCICLOPEDIA DE LA QUIMICA INDUSTRIAL. Manual de Toxicología Industrial. URMO. Tomo 12. 529 pp.

Polakowska B. (1990): CURRENT VIEWS ON THE PATHOLOGICAL CHANGES IN THE NERVOUS SYSTEM OF PERSONS CHRONICALLY EXPOSED TO ORGANIC SOLVENTS. Noyes Publications. 2a. Ed. pp: 802-803.

Robert H. y col., (1987): HANDBOOK OF POISONING. Appleton and Langer. California. pp:189-191.

Ramero D.V. y Contreras P.C. (1986-1987): ESTUDIO EXPERIMENTAL DE LAS ALTERACIONES MORFOLOGICAS PRODUCIDAS POR LA INGESTION E INHALACION CRONICA DE ALCOHOL Y THINNER EN RATAS MACHO Y HEMBRAS. *Archivos de Biología de Campo (Biol. Experiment)*. Fac. de Ciencias U.N.A.M. México.

Samitz, M.H. (1976): PREVENTION OF DERMATITIS IN THE PRINTING AND LITHOGRAPHING INDUSTRIES. *Arch. Derm.* (94): 307-309.

Sandmark, B. y col., (1989): OLFACTORY FUNCTION IN PAINTERS EXPOSED TO ORGANIC SOLVENTS. *Scand. J. Work Environ. Health*. (15): 60-63.

Schmidt, C.E., (1989). ALTERACION DEL FUNCIONAMIENTO INTELECTUAL EN TRABAJADORES EXPUESTOS A MEZCLAS DE DISOLVENTES ORGANICOS. *Arch. Invest. Med. Mex.* (20): 107-112.

Siemiatycki J. y col., (1987): ASSOCIATION BETWEEN SEVERAL SITES OF CANCER AND TWELVE PETROLEUM-DERIVED LIQUIDS. *Scand. J. Work Environ. Health*. (13): 493-504.

Smith, E.M., (1972): THE MICROSCOPIC ANATOMY OF THE WHITE RAT: A PHOTOGRAPHIC ATLAS. The IOWA State University. Press. Ames, IOWA.

Serahan T. y col., (1989): LUNG CANCER MORTALITY AMONG WORKERS IN A FACTORY MANUFACTURING CHLORINATED TOLUENES: 1961-84. *British J. of Ind. Med.* (46): 425-427.

Steenland N.K. y col., (1990): OCCUPATIONAL AND OTHER EXPOSURES ASSOCIATED WITH MALES END STAGE RENAL DISEASE. A CASE/CONTROL STUDY. *Ajipit.* Feb.(2):80.

Sun D. y col., (1984): LUNG RETENTION AND METABOLIC FATE OF INHALED BEZO(a)PYRENE, ASSOCIATED WITH DIESEL EXHAUST PARTICLES. *Toxicology and Applied Pharm.* (73): 48-59.

Swan S. y col., (1990): PREGNANCY OUTCOMES IN WOMEN POTENTIALLY EXPOSED TO SOLVENT-CONTAMINATED DRINKING WATER IN SAN JOSE CALIFORNIA. *American Journal of Epidemiology.* 131(2): 283-290.

Taskinen, H; Anttila, A. et al., (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.

Trucio M. y col., (1988): EXPOSICION A SOLVENTES: DETECCION DE EFECTOS NEUROTOXICOS SUTILES EN TRABAJADORES JOVENES. *Rev. Med. de Chile.* (116): 985-992.

Van de Graff; Rhess Ward R. *Anatomia y Fisiologia Humanas.* Interamericana. México 1989. p.p 243-252.

Zawiarta J. y Machoy Z., (1992): EVALUATION OF THE USEFULNESS OF ENZYME TEST FOR THE DIAGNOSIS OF THE EFFECTS OF VARIOUS ORGANIC SOLVENTS IN THE CONDITIONS OF OCCUPATIONAL EXPOSURE. *Med-Pr.* 43(2): 123-8.